ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Юхименко Наталья Валентиновна

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Каюкова Светлана Ивановна

Москва – 2026г

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1 Эпидемиология туберкулеза у детей 16
1.2 Микробиота кишечника: формирование у детей и факторы, влияющие на ее состав 23
1.3 Микробиота кишечника и туберкулез легких 27
1.4 Микробиота кишечника и химиотерапия туберкулеза 32
1.5 Микробиота кишечника и туберкулез легких у детей 34
1.6 Вагинальная микробиота и туберкулез 36
1.7 Эффективность пробиотической коррекции дисбиоза кишечника при проведении противотуберкулезной терапии 38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43
2.1. Дизайн исследования 43
2.2 Клиническая характеристика материала 48
2.3 Характеристика методов исследования 54
ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ 65
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ 75
4.1 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала противотуберкулезной химиотерапии и на этапе лечения 75
4.1.1 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала ХТ 76
4.1.2 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса 83
4.1.3 Сравнительная характеристика состояния кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания, впервые обследованных до начала и на разных сроках химиотерапии 88
4.2 Состояние вагинальной микробиоты у девочек с туберкулезом органов дыхания 97
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО РЕЖИМАМ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ 128

5.1. Динамика изменения состава кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза 131

5.2 Динамика изменения состава кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза 144

5.3 Сравнительная характеристика состава кишечной микробиоты в зависимости от количества применяемых антибиотиков в схеме противотуберкулезной химиотерапии 158

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ 173

6.1. Эффективность и безопасность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с применением синбиотика по данным клинико-рентгенологического и лабораторного обследования детей с нарушением состояния кишечной микробиоты 173

6.2 Оценка влияния применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания детей на динамику изменения состава кишечной микробиоты 180

6.3 Оценка влияния применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания девочек на клинико-лабораторную динамику проявлений вагинального дисбиоза и изменение состояния вагинальной микробиоты 198

6.4 Алгоритм выбора тактики ведения и терапии сопровождения у детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты в процессе химиотерапии 212

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 218

ВЫВОДЫ 231

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 235

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 236

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 238

ВВЕДЕНИЕ

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 режимы химиотерапии: с 13,6% в 2022 г. до 17,5% в 2025 г., а доля детей 0-14 лет, больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением МЛУ МБТ, сохраняется высокой (2022г. – 44,0%, 2025г. – 44,2%) [72].

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 [3,90,116,144]. Помимо ближайших последствий нарушения кишечной микробиоты в виде появления гастроинтестинальных жалоб или развития антибиотик-ассоциированной диареи, имеются многочисленные исследования, доказывающие, что изменения в микробной экосистеме кишечника под воздействием приема антибиотиков в детском возрасте могут иметь отдаленные последствия, приводящие к повышенному риску развития многочисленных метаболических и аутоиммунных заболеваний, неопластических процессов, аллергических состояний, хронических инфекций [20,24,27]. В связи с чем, в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии, проблема раннего выявления и своевременной коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей с туберкулезом органов дыхания является актуальной и требует всестороннего изучения и решения.

Исследования, проведенные с участием взрослых пациентов, показали, что в результате воздействия на кишечную микробиоту многокомпонентной медикаментозной противотуберкулезной терапии изменяется ее нормальный состав и функция, что может привести к развитию дисбиоза, вплоть до

необратимых изменений [79,129,162]. Кроме того, сама туберкулезная инфекция может изменять состав микробиоты [123,146,185].

Кишечный и вагинальный биотопы тесно связаны между собой. За счет близкого анатомического расположения они находятся в постоянном взаимодействии, обмениваясь микроорганизмами и продуктами их метаболизма [101,102]. Также, путем лимфогенной и/или гематогенной транслокации, или при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки при кишечном дисбиозе, условно-патогенные микроорганизмы кишечной микробиоты могут попадать из желудочно-кишечного тракта в репродуктивные органы женщины и вызывать развитие воспалительных процессов в органах малого таза, что в будущем может негативно сказаться на репродуктивной функции [52,77]. Согласно литературным данным [87] у женщин, больных туберкулезом специфическая терапия нарушает баланс микрофлоры в вагинальном биотопе, которая является главным звеном защиты женских половых путей.

Проблема, связанная с анализом влияния противотуберкулезной терапии на кишечную микробиоту у детей, больных туберкулезом органов дыхания в настоящее время изучена недостаточно, а исследования нарушений состава вагинальной микробиоты у девочек в процессе противотуберкулезной терапии не проводились, что обуславливает актуальность данного исследования.

Применение молекулярно-генетических методов для исследования микробиоты различных локусов позволяет глубже изучить взаимодействие микроорганизмов и изменение их состава в процессе лечения туберкулеза.

Учитывая изменение подходов к ХТ 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 новом 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 [67,113]. Эти исследования касались детей раннего и дошкольного возраста, ограничивались короткими сроками наблюдения (в течение 3-х месяцев интенсивной фазы ХТ), изучались режимы с применением противотуберкулезных препаратов основного ряда и только в одной работе Брюхачевой Е. О. (2025г) микробиота кишечника изучена на этапе химиотерапии по режимам МЛУ/ШЛУ туберкулеза у детей старшего возраста [9]. 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 противотуберкулезные препараты (ПТП).

Современные методы исследования микробиоты (ПЦР-диагностика, метагеномное секвенирование), позволяют изучать состав кишечной микробиоты на новом уровне и в отличие от бактериологического посева, идентифицировать некультивируемые микроорганизмы и, тем самым, определять до 99,9% симбионтов кишечной микробиоты.

В доступной нам литературе мы не встречали исследований, посвященных изучению состава микробиоты кишечника у детей при длительном наблюдении в динамике на разных сроках ХТ, что не дает полного представления о тенденции ее изменений под действием ПТП. Не изученным остается вопрос о влиянии противотуберкулезной химиотерапии, а именно применяемых режимов химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам на состав кишечной и вагинальной микробиоты, а также эффективность корригирующей терапии синбиотиком 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 u 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 мес. от начала корригирующей терапии с последующим снижением или возвращением показателей к исходному уровню к 3 мес.

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 и поступивших на этапе 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 применяли 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 подтверждена использованием дизайна и статистических методов, соответствующих цели и задачам проведенного исследования.

Основные положения диссертации доложены на 11 научно-практических конференциях, в том числе на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы туберкулеза и инфекционных заболеваний. Уроки пандемии" (8–10 июня 2022г, г. Москва), XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (29–31 марта 2023г, г. Нижний Новгород), Межрегиональной научно-практической конференции по респираторной медицине «Севастопольский бриз-3» (22.06.2023г

в онлайн режиме), XI и XVII Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (2023г и 2025г, г. Москва), Всероссийской научно-практической конференции «Прикладные и фундаментальные научные исследования в противотуберкулезной работе среди детей и подростков» (29.09.2023г, г. Москва), XXII Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (05.12.2023г, г. Москва), Всероссийской научно-практической конференции «Достижения и перспективы противотуберкулезной работы среди детей и подростков» (27.09.2024г, г. Москва), Юбилейной научно-практической конференции, посвященная 120-летию противотуберкулезной службы региона «От истоков создания до наших дней и взгляд в будущее противотуберкулезной службы Московской области» (03–04 октября 2024г, г. Москва), XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (27–29 марта 2025г, г. Москва), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аксеновские чтения» (27.03.2026г, г. Москва).

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 и написаны статьи по результатам исследования, написаны главы диссертации, сформулированы выводы, практические рекомендации, разработаны алгоритмы ведения детей с туберкулезом и дисбиозом.

Публикации

Материалы диссертационного исследования нашили 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. Получен Патент на изобретение RU 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 алгоритмами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология туберкулеза у детей

Туберкулез входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней. Согласно оценке ВОЗ в 2024г. в мире зарегистрировано 10,7 млн новых случаев туберкулеза, что на 1% ниже, чем в 2023г., при этом дети и подростки составили 11% от общего числа инцидентных случаев туберкулёза, что, по оценкам ВОЗ, эквивалентно 1,2 миллиона случаям заболевания [145].

По данным ВОЗ в европейском регионе в течение 2022–2023 гг. отмечался рост показателя заболеваемости туберкулёзом детей – в 2023 году у детей было зарегистрировано на 650 случаев туберкулёза больше, чем в 2022 г [69,108].

В Российской Федерации в это же время отмечалась стабилизация заболеваемости детей туберкулёзом. По данным Куликовой И. Б. и соавт. [109], в период с 2021 по 2023 гг. показатель заболеваемости туберкулёзом детей 0–14 лет был равен 6,7 на 100 000 населения.

В 2025 г. число впервые выявленных больных туберкулёзом детей 0–14 лет снизилось с 1690 в 2023 г. до 1423, снизился показатель заболеваемости с 6,7 до 5,8 на 100 000 детей 0–14 лет. Показатель заболеваемости туберкулёзом детей в возрасте до 1 года составил 3,4; 1–2 года – 5,5; 3–4 г. – 9,5; 5–6 лет – 5,7; 7–14 лет – 5,4 на 100 000 детей соответствующего возраста. Показатель распространённости туберкулёза у детей 0–14 лет в 2025 г. составил 4,6 на 100 000 детей. Случаев смерти от туберкулёза детей, состоявших на диспансерном наблюдении в 2025г не было [72]. Отмечается высокая заболеваемость детей 0–17 лет из контакта с больным туберкулезом – 116,6 на 100 000 детей, наблюдавшихся по поводу контакта с больным туберкулёзом в течение года, и из VI А группы – 69,8 на 100 000 среднегодовых детей [110].

Отмечен рост доли детей, зарегистрированных или переведенных для лечения на МЛУ-режимы химиотерапии, которая составила: в 2022 г. 13,6%, а к 2025 году выросла до 17,5%. Доля больных туберкулезом органов дыхания детей

0–14 лет с бактериовыделением МЛУ МБТ сохранялась высокой (2022г – 44,0%, 2025г –44,2%) [72]. Следует отметить, что дети и взрослые молодого возраста составляют группу риска по туберкулёзу с первичной множественной лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП: по данным Русаковой Л.И. и соавт. (2020г) доля впервые выявленных больных в возрасте 0–19 лет с первичной рифампицин устойчивостью МБТ была наиболее высока, и составляла 36,4%, в то время как у лиц возраста 20–39 лет она составляла 34,6%; 40-60 лет – 30,3%, старше 60 лет – 24,6% [137]. Похожие результаты демонстрирует и проведённое по данным федерального регистра лиц, больных туберкулёзом, исследование Бурыхина В.С. и соавт. (2022г), в котором наиболее высокая первичная множественная лекарственная устойчивость МБТ к рифампицину отмечалась у 11 из 16 (40,7%; 95%ДИ 24,5–59,3) детей 0–9 лет [11].

В целом по данным европейского регионального комитета ВОЗ доля успешного лечения туберкулеза детей в возрасте 0–14 лет в 2023 году составила 88,5% [110,191,192]. В Российской Федерации, согласно последним имеющимся данным, доля успешного лечения детей лекарственно чувствительного туберкулёза в 2024 г. составила 95,4%, доля успешного лечения детей с устойчивостью к рифампицину составила 92,1%, а с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам – 90,4% [62,110,175,189,191]. При этом у взрослых пациентов этот показатель гораздо ниже: в 2024г доля успешного лечения всех впервые выявленных больных туберкулёзом составила 77,4%, а в случаях с подтверждённой устойчивостью к рифампицину – 60,1% [59,192].

Таким образом, эпидемическая ситуация по туберкулёзу у детей остаётся стабильной. Тем не менее, обращает на себя внимание более высокая частота туберкулёза с подтверждённой первичной МЛУ МБТ, что вызывает необходимость назначения длительных режимов химиотерапии, содержащих наибольшее количество ПТП и включающих 2 и более антибиотика широкого спектра действия [90].

Судя по динамике эпидемиологических показателей последних лет, в ближайшее время не ожидается выраженного снижения заболеваемости

туберкулёзом детей, что требует разработки способов повышения эффективности комплексного лечения туберкулеза в данной возрастной группе, включая профилактику и коррекцию побочных эффектов терапии при их возникновении, в том числе с развитием дисбиоза.

Особенности течения и лечения туберкулеза у детей

Основным фактором риска развития туберкулеза у детей является эпидемиологический фактор – контакт с больным туберкулезом [21,36,94,99,106]. Заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции в 35 раз выше по сравнению с детьми из здорового окружения [94]. Риск развития туберкулеза при равнозначных условиях возрастает при наличии медико-биологических факторов риска в виде сопутствующей патологии (ВИЧ инфекции, гепатиты, патология органов и систем), отсутствия вакцинации БЦЖ и социальных факторов риска – низкий социальный статус семьи (родители, злоупотребляющие алкоголем, находящиеся в местах лишения свободы или лишенные родительских прав), низкий уровень жизни, низкая санитарная грамотность [21,36,82].

В Российской Федерации широко внедрено активное выявление туберкулеза, поэтому ведущим методом ранней диагностики является обследование ребенка по результатам массовой иммунодиагностики, которое позволяет определить группы риска по туберкулезу и выявить заболевание на начальных этапах [88]. По данным Нечаевой О.Б. (2020г) данным методом выявляется 87–90% детей 0–14 лет, больных туберкулезом [56]. Аксеновой В.А. с соавт. (2022г) установлено, что при активном выявлении случаев туберкулеза по сравнению с выявлением при обращении за медицинской помощью отмечается 9-кратное снижение риска развития диссеминированного и генерализованного туберкулеза и снижение в 6 раз риска развития деструктивных форм туберкулеза [15].

В связи со стратегией, направленной на активное раннее выявление, заболевание часто обнаруживают на доклиническом этапе, когда туберкулез протекает бессимптомно или малосимптомно. Жалобы могут отсутствовать (бессимптомное течение) или иметь скудную клиническую картину в виде умеренного интоксикационного синдрома, сопровождающегося

функциональными нарушениями со стороны органов и систем (подострое течение). При этом рентгенологическая картина характеризуется ограниченными процессами, выявление которых в большинстве случаев возможна только при применении КТ органов грудной клетки [106].

Первичный туберкулез преимущественно поражает лимфатическую систему, что обусловливает отсутствие бактериовыделения у детей. Ведущей клинической формой туберкулеза у детей является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, доля которого составляет 75–80% [86]. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии встречается у детей редко: в возрасте 0–4 лет – 3,8%, 5–6 лет – 2,0% и 7–14 лет – 2,8%, согласно данным за 2024 г (форма №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»).

Диагностика туберкулеза органов дыхания у детей при отсутствии бактериовыделения проводится на основании комплексного анализа анамнестических данных, клинических проявлений заболевания, результатов кожных иммунологических тестов с учетом рентгенологических и лабораторно-инструментальных методов обследования [12,48,115].

Особенностью туберкулеза у детей является его бессимптомное или малосимптомное течение в большинстве случаев (более 60%), что может наблюдаться при процессах не только в фазе уплотнения и кальцинации, но и в фазе инфильтрации при ограниченных и малых формах туберкулеза. Острое начало встречается значительно реже (10–27%), может протекать под «маской» неспецифической пневмонии и выявляется при обращении за медицинской помощью. В 2025г туберкулез выявлен по жалобам у 9,1% детей 0–14 лет (форма №33 «Сведения о больных туберкулезом») [91].

Для туберкулеза у детей характерен медленный регресс патологических изменений, может наблюдаться парадоксальное несоответствие между характером рентгенологических изменений и клинических симптомов [85,114].

Особенностью туберкулеза у детей является способность к самозаживлению, при этом, специфический процесс выявляется в фазе обратного развития – определяются кальцинаты в лимфатических узлах и легочной ткани. Однако такое

излечение часто является не полноценным, которое может привести в будущем к реактивации туберкулезного процесса, а формирование крупных остаточных изменений потребовать хирургического лечения [86].

Основу лечения туберкулеза составляет этиотропная химиотерапия с учетом данных теста лекарственной чувствительности МБТ у самого ребенка или у предполагаемого источника инфекции. Для лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) туберкулеза используются препараты основного ряда. В связи с ростом МЛУ МБТ для лечения лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза формируются схемы с применением препаратов резервного ряда. В последние годы, согласно клиническим рекомендациям [90], разработаны новые режимы ХТ у детей с применением наиболее активных ПТП – линезолид, бедаквилин, клофазимин, деламанид.

Оценка эффективности лечения туберкулеза у детей затруднена в виду не выраженной клинической симптоматики, отсутствия бактериовыделения, малого объема рентгенологических изменений. Эффективность лечения у детей оценивается по динамике клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза (купирование симптомов интоксикации, прибавка массы тела, нормализация показателей периферической крови и регресс рентгенологических изменений) и, в меньшей степени, по результатам иммунологических проб в динамике [34,91,112]. При малых и ограниченных процессах рентгенологический метод ограничен для оценки эффективности лечения, т. к. изменения в большинстве случаев выявляются уже с признаками уплотнения и/или кальцинации, и к окончанию химиотерапии сохраняются стабильными [18].

Нежелательные побочные реакции при проведении противотуберкулёзной терапии

Развитие нежелательных побочных реакций (НПР) при проведении противотуберкулезной терапии является одним из основных факторов снижения эффективности лечения [6,28,45,117]. Вынужденные отмены противотуберкулезных препаратов вследствие развития побочных реакций, перерывы в лечении, удлиняют сроки ХТ, способствует развитию лекарственной

устойчивости *M. tuberculosis*, а досрочное прекращение лечения при невозможности восстановить ХТ, приводит к рецидивам в отдаленные сроки наблюдения и увеличению резервуара туберкулезной инфекции [28,73].

Частота и структура НПР при лечении туберкулёза у детей варьируют в зависимости от используемых схем, дозировок препаратов, однако большинство научных статей и обзоров последних лет, в том числе с метаанализом научных исследований по данной тематике отмечают, что частота НПР составляет 13-55%, а серьёзные осложнения регистрируются лишь в 1-5% случаев [6,9,28,55,83,118,178].

По данным Климова Г.В. с соав. (2018г) при изучении медицинской документации 167 детей 6–18 лет было установлено развитие НПР на противотуберкулезные препараты в 40,6% случаев: среди больных, получавших ХТ с применением препаратов основного ряда – у 32,1%, резервного ряда – у 24,5% [28].

В исследовании Laghari M. et al. (2020г) из 508 человек, получавших лечение препаратами первого (основного) ряда, у 13,2% детей отмечали развитие НПР [119].

При лечении по режиму МЛУ туберкулеза частота нежелательных побочных реакций возрастает. В исследовании Казакова А. В., Аксеновой В. А. с соавт. (2020г) при лечении ЛУ-туберкулеза частота возникновения НПР у детей достигает 42,6% [104]. В работе Абдусаломова М. с соавт. (2021г) (n=302), у 135 (44,7%) детей регистрировали развитие НПР. Было показано, что у детей, получающих лечение по режимам МЛУ-туберкулеза, вероятность развития нежелательных реакций в 9 раз выше по сравнению с теми, кто получал лечение по режиму ЛЧ-туберкулеза [117].

Согласно классификации НПР, предложенной Мишиным В.В. (2007г) были выделены четыре основные типа реакций на ПТП по патогенезу развития: токсические, аллергические, токсико-аллергические НПР и дисбиоз [45].

В метаанализе, проведённом Prodanuk M et al. (2025г) [118] (n=5021 в возрасте до 19 лет включительно из 40 исследований), у 682 (13,6%) участников

было зарегистрировано 712 дозозависимых (токсических) НПР, в связи с чем проводили смену терапии у 60 пациентов (1,2%).

По результатам отечественных авторов Брюхачевой Е.О. и соавт. (2022г) (n=243), НПР наблюдали у 88 (36,2%) пациентов, из них: диспепсические – 55 (62,5%), аллергические – 29 (32,9%), токсические – 28 (31,8%). НПР отмечали преимущественно на старте терапии [10].

По данным Мотова И.Ю. и соавт. (2024г) [6], наблюдавших 146 детей, при применении противотуберкулёзной терапии с включением противотуберкулёзных препаратов первого ряда регистрировали реакции аллергического – у 32 (21,9%) чел., токсико–аллергического – 22 (15,1%) чел. и токсического характера – 36 (24,7%) чел.

По данным Зубовой Е.Д. и соавт. (2021г) [55] у детей, получавших лечение препаратами резервного ряда, развитие НПР отмечали в 32,4–42,8% случаях, чаще токсического характера – 69,2–100,0%.

По данным Губкиной М.Ф. и соавт. (2021г) нежелательные побочные реакции определяли в 49,4% случаев у детей из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ, чаще токсического характера [61].

Одним из основных факторов риска развития дисбиоза, как проявление НПР в процессе проведения противотуберкулезной терапии, является применение в составе режимов химиотерапии антибиотиков широкого спектра действия, таких как рифампицин, линезолид, фторхинолоны, амоксициллин/клавулановая кислота, которые, даже при монотерапии короткими курсами, способны оказать долгосрочное негативное влияние на кишечную микробиоту.

В исследовании Namasivayam S. et al. (2017г) у неинфицированных МБТ мышей применение одного рифампицина вызывало снижение бактериального разнообразия кишечной микробиоты и увеличение количества некоторых видов клостридий [161]. В эксперименте на мышах Khan N. et al. (2019г) показали, что лечение только рифампицином сопровождалось снижением альфа- и бета-разнообразия микробиоты, снижением уровня филума *Firmicutes* и увеличением уровня филумов *Bacteroidetes* и *Verrucomicrobia* [155].

Lode H. (2001г) показал, что короткие 7-дневные курсы применения линезолида или амоксициллин/клавулановой кислоты оказывают долгосрочное отрицательное влияние на кишечную микробиоту в виде уменьшения *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, некоторых видов *Clostridium* и *Bacteroides*, с последующим частичным восстановлением через 35 и более дней после окончания лечения, в ряде случаев без восстановления *Lactobacillus* [139].

Имеются исследования доказывающие, что фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, что приводит к нарушению состава кишечной микробиоты и замещение полезной микробиоты на условно-патогенную с продолжительностью изменений не менее 1 года после приема [140,196]. Edlund C. et al.(1997г) показал, что применение левофлоксацина и офлоксацина (в течение 7 дней) вызывают уменьшение доли микроорганизмов, составляющих нормобиоту, а постепенное восстановление микробного баланса происходит не ранее, чем через 2 месяца после окончания лечения [131]. Фторхинолоны (назначаемые в течение 8–10 дней) являются серьезным фактором риска возникновения осложнений, связанных *Clostridium difficile*-ассоциированной диареей (2,2%–22,7%) и колонизации толстого кишечника грибами рода *Candida* [116,144,159].

1.2 Микробиота кишечника: формирование у детей и факторы, влияющие на ее состав

(Данные подглавы 1.2.,1.3,1.4,1.5. отражены в статье: 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. – doi. org/10.58838/2075–1230-2024-102-2-86-96).

В последние годы большое значение придается изучению роли микробиоты для макроорганизма. Микробиота кишечника человека – совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека, обитающих в условиях симбиоза с организмом-хозяином. Кишечник в организме человека предоставляет экологическую нишу для существования и функционирования микроорганизмов. С появлением современных методов исследования, позволяющих

идентифицировать некультивируемые микроорганизмы (ПЦР диагностика, метагеномное секвенирование) началась новая эпоха в изучении микробиоты организма человека. Внедрение омиксных технологий в изучение системы человек-микроорганизмы (геномика, метатранскриптомика, метаболомика, метапротеомика) определило прогресс в изучении состава и функции кишечной микробиоты и ее роли в поддержании здоровья человека и развития различных заболеваний [26]. Количество и состав микробиоты в разных анатомических областях организма существенно отличаются. Наиболее скудная микробиота характерна для нижних отделов дыхательного тракта и дистальных отделов урогенитального тракта. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) содержит основную часть микробиоты человека (60–70%), численность которой увеличивается по ходу кишечника, составляя в тонком кишечнике 10^5 КОЕ/г фекалий и достигая максимального значения в толстой кишке до 10^{11} КОЕ/г фекалий [47,174]. Кишечная микробиота за счет продуцируемого ею огромного количества активных метаболитов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека, выполняет множество важных функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека: пищеварительная (продукция ферментов); защитная (обеспечение колонизационной резистентности); синтетическая (синтез витаминов, аминокислот, гормонов); детоксикационная; антиканцерогенная [17,19,22,27,184]. Кишечник является самым большим «иммунным органом» человека. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью (*GALT-gut associated lymphoid tissue*), в которой находится около 80% иммунокомпетентных клеток, участвующих в формировании и развитии адаптивного и врожденного иммунитета, что подтверждает возможность ее влияния на развитие и течение ряда заболеваний, в том числе и туберкулеза [50,84,135,183]. Сбалансированный состав микробиоты кишечника может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма. Нарушение гомеостаза кишечной микробиоты (изменение ее функционального статуса, метаболической активности или локального распределения) приводит к дисбиозу.

По результатам метагеномных исследований определены основные типы (филумы) кишечных микроорганизмов: *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Collinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella)*, *Firmicutes* (роды *Lactobacillus, Clostridium, Eubacterium* и *Ruminococcu*s), *Proteobacteria* (*Enterobacte*r spp.), *Verrucomicrobia, Thermodesulfobacteriota* и *Fusobacteria*. В микробиоте кишечника также присутствует домен *Archaea* (*Methanobacteriati*) и грибы. В кишечной микробиоте здорового человека преобладают филумы *Firmicutes, Bacteroidetes* (80–99%) [4,93]. В зависимости от доминирования бактерий выделяют три энтеротипа кишечной микробиоты человека – *Bacteriodes, Prevotella, Ruminococcus.* Предполагалось, что, зная энтеротип, можно будет прогнозировать предрасположенность человека к развитию определенных заболеваний [4]. Учитывая, что биохимическая активность каждого энтеротипа зависит от диеты, которой придерживается человек (характеризуется высокой способностью расщеплять углеводы, гликопротеины и сложные углеводы), предположение о возможности прогнозирования заболеваний человека не подтвердилось. В настоящее время, из-за непостоянства структуры энтеротипов, ученые предлагают делить микроорганизмы на группы с одинаковыми ферментативными функциями, выделять так называемое «филометаболическое ядро микробиоты» [97].

Согласно современным представлениям, выделяют 4 основных вида «дисбиоза» кишечника: 1) увеличение численности патобионтов; 2) снижение численности комменсальных микроорганизмов; 3) уменьшение микробного разнообразия; 4) нарушение метаболической активности микробиоты [3].

Исследованиями последних лет доказано, что дисбаланс в составе нормобиоты кишечника за счет нарушения качественного и/или количественного видового разнообразия микробиоты является одной из основных причин функциональных и органических заболеваний кишечника (синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак), воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), метаболических нарушений с развитием сахарного диабета 2-го типа и ожирения, атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический

ринит, утяжеление течения бронхиальной астмы), ряда психических и психосоматических нарушений, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз) [20, 24, 27].

Ранее считалось, что ребенок рождается со стерильным кишечником. Результаты исследований последних лет показали, что микробная колонизация кишечника ребенка начинается внутриутробно микробными сообществами плаценты и амниотической жидкости [20]. На формирование микробного «пейзажа» кишечника новорожденного оказывает влияние ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются: гестационный возраст при рождении, способ родоразрешения и состояние влагалищной микробиоты матери, характер вскармливания на первом году жизни, санитарное состояние окружающей среды [27,50,57,130,152]. Микробиота кишечника существенно меняется в течение первого года жизни. Введение прикорма, расширение пищевого разнообразия, перевод ребенка на твердую пищу способствует формированию разнообразия микробиоты кишечника, близкой взрослому человеку, с преобладанием бактерий, относящихся к типам *Firmicutes* (род *Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus, Ruminococcus*) и *Bacteroidetes* (род *Bacteroides* и *Prevotella*), на которые приходится около 90% всех представителей микробиоты, в меньшем количестве типы *Proteobacteria* (2-3%), *Actinobacteria* (преобладает род *Bifidobacterium*) (1-2%), *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* (1-2%) [6,27,144]. Индивидуальный состав микробиоты кишечника формируется к 2–3 годам и остается относительно стабильным на протяжении взрослой жизни [27,144].

На изменение состава кишечной микробиоты могут оказывать влияние различные факторы риска. Эндогенные факторы: несбалансированное или недостаточное питание; стрессы; изменения в психоневрологическом статусе; заболевания внутренних органов [17]. К наиболее значимым экзогенным факторам риска относятся инфекционные болезни желудочно-кишечного тракта, частые острые респираторные инфекции, терапия химиопрепаратами и антибиотиками, которые в 80–100% случаев приводят к развитию дисбиоза кишечника [17,43,57,151].

В исследованиях ряда авторов показано, что изменение разнообразия кишечной микробиоты в раннем возрасте или снижение уровня отдельных представителей под действием разных причин, в большей степени антибиотиков, имеет долгосрочные последствия: изменение метаболической активности кишечной микробиоты на раннем этапе, является фактором риска нарушения созревания иммунной системы, что в свою очередь предрасполагает к развитию различных заболеваний в более старшем возрасте, включая атопические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит), нарушение обмена веществ (ожирение, сахарный диабет I типа), нервно-психические расстройства [135,136,138,143,165,190].

Применение антибиотиков у детей в течение первых 6 месяцев жизни повышает риск развития бронхиальной астмы в возрасте 6 лет [60,127,172]. Так же по литературным данным установлено, что дети, получавшие антибиотики на первом году жизни, с большой вероятностью будут иметь избыточный вес в возрасте 9–12 лет [142, 170]. Прием от двух до пяти курсов антибиотиков у детей с включением пенициллина, цефалоспоринов, макролидов и хинолонов связан с увеличением риска развития диабета [182,193].

Биоразнообразие – важный показатель стабильности микробиоты, обеспечивающий устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов, как абиотических, так и биотических, включая антропогенные [3]. Достаточное биологическое разнообразие кишечной микробиоты обеспечивает ее способность к восстановлению после повреждающего действия различных факторов, в том числе ятрогенных воздействий и характеризуется способностью других видов взять на себя функции утраченных бактерий.

1.3 Микробиота кишечника и туберкулез легких

В последние годы ряд исследований доказали существование жизненно важной связи между кишечной микробиотой и легкими, называемой ось

«кишечник – легкие» [141, 168, 169]. Слизистые кишечника и оболочки дыхательных путей имеют одинаковое эмбриональное происхождение и выполняют сходные функции: обеспечивают физический барьер против проникновения микробов, а колонизация нормальной микробиотой создает устойчивость к патогенам. Дисбаланс в составе кишечной микробиоты может влиять на патогенез туберкулеза за счет нарушения регуляции иммунных ответов человека по оси «кишечник-легкие». Реализация взаимодействия дыхательной системы с органами пищеварения по оси «кишечник-легкие» осуществляется посредством кровяного русла и лимфатической системы через метаболиты и опосредованно через иммунную систему за счет продукции цитокинов [141]. Микробиота кишечника способна, влияя на иммунный ответ эпителиальных тканей, изменять соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [154,166]. Кишечные бактерии индуцируют выработку антимикробных пептидов (липополисахарид, пептидогликан), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительных цитокинов (IFN-γ, IL-12, IL-17, IL-22 и активных форм кислорода) [141,184].

Значимая роль кишечной микробиоты в иммунитете хозяина и воспалении определяется способностью отдельных видов микробов продуцировать специфические ферменты в виде короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) (пропионат, ацетат, бутират), которые обладают антигенными свойствами. Короткоцепочечные жирные кислоты связываются с рецепторами свободных жирных кислот или способствуют эпигенетическим изменениям в лейкоцитах организма, которые вызывают противовоспалительные реакции и уменьшают воспаление [184]. В работе Khaliq A. et al. (2021г) авторы обнаружили пятикратное снижение уровня бутирата в сыворотке больных туберкулезом по сравнению со здоровыми, которое может свидетельствовать об усилении воспаления и снижении противотуберкулезного иммунитета [146].

В работе Negatu D. A. Et all. (2018г) показано, что индолпропионовая кислота (метаболит, продуцируемый кишечными симбионтами) обладает

противотуберкулезной активностью: введение ее мышам сопровождалось снижением *M. tuberculosis* в селезенке в 7 раз [157, 194].

Обнаружена корреляционная связь между составом кишечной микробиоты и количеством CD4+ Т-клеток, которые являются основными клетками адаптивного иммунного ответа у больных туберкулезом [123]. Иммунологическая роль кишечной микробиоты продемонстрирована на модели мышей-гнотобионтов, у которых отсутствие микробиоты определило дефекты врожденного и адаптивного иммунитета [141,186]. Связь «кишечник-легкие» двунаправленная: изменение видового состава кишечной микробиоты существенно влияет на течение заболеваний легких, а воспалительный процесс в легких воздействует на микробиоту кишечника [187,188].

Микробиота кишечника, модулируя защитный иммунитет против микобактерий туберкулеза, может влиять на восприимчивость к туберкулезу и прогрессирование латентной туберкулезной инфекции до активного туберкулеза или способствовать рецидивирующему течению заболевания [51,100,121, 171,183]. Имеются экспериментальные исследования (на мышах), свидетельствующие об ослаблении иммунного ответа на противотуберкулезную вакцину при наличии дисбиоза кишечника [147].

Представители разных видов микроорганизмов в пределах одного рода могут по-разному влиять на развитие туберкулезной инфекции. Perry S. et al. (2010г) в экспериментальном исследовании показали, что при аэрозольном заражении *M. tuberculosis* обезьяны (макаки), инфицированные *Helicobacter pylori*, имели значительно меньшую вероятность развития активной формы туберкулеза по сравнению с неинфицированными. Инфекция *Helicobacter pylori* усиливает врожденный иммунный ответ хозяина против *M. tuberculosis* и других инфекционных агентов [153]. Колонизация пищеварительного тракта *Helicobacter hepaticus*, напротив, вызывает дисбиоз, характеризующийся преобладанием бактерий типа *Bacteroides* и уменьшением представителей *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lachnospira* и *Prevotella*, метаболиты которых вызывают

чрезмерную стимуляцию врожденного иммунного ответа в легких, что повышает восприимчивость к туберкулезу и развитию тяжелого поражения легких [132,150].

Исходный состав микробиоты оказывает влияние на тяжесть течения туберкулеза. В экспериментальном исследовании Namasivayam S. et al. (2019г) показано, что предикторами развития тяжелого течения туберкулеза у макак-резусов является снижение количества представителей типа *Bacteroides* и *Streptococcus* и увеличение количества таксонов, принадлежащих к семействам *Lachnospiraceae* и *Clostridiaceae* (тип *Firmicutes*), зафиксированное до заражения их штаммом МБТ H37Rv и Erdman [133].

Сама туберкулезная инфекция, модулируя микробные взаимодействия, может быть причиной развития микроэкологических нарушений у больных туберкулезом. Нарушение регуляции иммунных реакций при туберкулезной инфекции приводит к нарушению регуляции микробиома кишечника, что инициирует развитие локального дисбиоза [95,120,186]. В экспериментальных исследованиях показано, что дисбиотические изменения в виде уменьшения микробного разнообразия кишечной микробиоты, особенно представителей родов *Clostridium* и *Bacteroides*, отмечаются уже на шестой день заражения мышей штаммом МБТ H37Rv [120,161].

Клинические данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота у больных туберкулезом и здоровых людей отличается по таксономическому составу и разнообразию [125,136,160,175]. Согласно литературным данным, у больных туберкулезом имеются микроэкологические нарушения кишечного микробиома еще до начала противотуберкулезной терапии в 94,4%–100% случаев [51,67,105,185]. Исследование микробиоты стандартным бактериологическим методом у больных туберкулезом до начала лечения выявило значительное снижение количества таких представителей нормальной микрофлоры, как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli* типичные, *Enterococcus* и увеличение доли условно-патогенных бактерий: *E. coli* лактозонегативные, гемолитические, *Klebsiella, Staphylococcus* spp. и грибов рода *Candida* [51,68]. Применение современных молекулярно-генетических технологий секвенирования гена 16S

рРНК показало, что у больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми людьми, наблюдается снижение как общего микробного разнообразия (альфа-разнообразия (по индексу Шеннона и Симпсона)), так и изменение соотношения различных видов микроорганизмов – бета-разнообразия кишечной микробиоты [185]. Альфа - разнообразие (таксономическое богатство микробиоты), отражающее количество различных видов микроорганизмов в составе кишечной микробиоты в одном образце, является важным показателем состояния микробиоценоза кишечника. Высокий уровень таксономического богатства является ключевым признаком стабильности, т. к. за счет механизмов регуляции и компенсации, функции исчезнувших бактерий возьмут на себя бактерии других родов и видов, и ключевые функции микробиома не пострадают.

У больных туберкулезом установлено значительное снижение количества бактерий, продуцирующих КЦЖК, играющих важную роль в гомеостазе кишечника, таких, как *Bacteroidetes, Tenericutes, Lachnospiraceae, Roseburia* и обогащение *Escherichia* (в 7 раз), *Proteobacteria* (в 2 раза), *Fusobacteria* (в 4 раза), *Actinobacteria* (в 2 раза), *Streptococcus* spp. (в 28 раз) [123,124]. В отличие от активной формы туберкулеза, при латентной туберкулезной инфекции отмечено незначительное снижение альфа-разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми людьми за счет увеличения количества *Bacteroidetes* и снижения *Firmicutes* [125,185].

Wipperman M.F. et al. (2017г) не обнаружили каких-либо различий в составе кишечной микробиоты у больных туберкулезом до начала лечения и у здоровых лиц [129]. В ряде исследований установлена связь частоты и выраженности нарушений кишечной микробиоты с клиническими проявлениями: тяжестью и распространенностью туберкулезного процесса, наличием симптомов туберкулезной интоксикации, массивностью бактериовыделения возбудителя туберкулеза, при этом отсутствовала связь с распадом легочной ткани и спектром лекарственной устойчивости МБТ [103, 107].

1.4 Микробиота кишечника и химиотерапия туберкулеза

В результате длительной химиотерапии туберкулеза развиваются глубокие дисбиотические нарушения микробиоты кишечника у 88–100% больных, которые регистрируются уже в первые 1–7 дней от начала лечения [161,176]. К окончанию интенсивной фазы при лечении ЛЧ-туберкулеза выявлен дисбиоз кишечника у более половины пациентов [68]. Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) приводит к прогрессированию уже имевшихся дисбиотических изменений микробиоты кишечника. Отмечена прямая связь между продолжительностью проводимой терапии с нарастанием как частоты дисбиоза, так и степенью его выраженности [18,46,79]. Показано влияние наличия сопутствующей патологии ЖКТ на усугубление тяжести дисбиоза во время химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания [32].

Дисбиоз при проведении противотуберкулезной терапии препаратами первого ряда характеризуется истощением представителей нормофлоры: *Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* и увеличением доли условно-патогенной факультативной и транзиторной микрофлоры, а также представителей родов *Candida* и *Saccharomyces* [129,148,156,161]. В эксперименте показано, что индуцированный рифампицином дисбиоз приводит к более выраженным изменениям таксономического состава микробиоты мышей по сравнению с дисбиозом, вызванным терапией с применением изониазида и пиразинамида [155]. По данным Мишина В.Ю. и соавт. (2006г) наиболее выраженные изменения микробиоты кишечника в процессе химиотерапии отмечаются в тех случаях, когда в схемах использовали сочетание рифампицина и аминогликозидов [46].

Юнусбаевой М.М. с соавт. (2023г) при проведении метагеномного секвенирования не выявлено нарушения общего разнообразия микробиоты кишечника к 2 месяцам ХТ препаратами первого ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). Авторы связывают данный факт с адаптацией кишечного бактериального сообщества к длительному приему противотуберкулезных

препаратов. Однако определялись изменения в структуре бактериального сообщества и метаболическом профиле микробиоты: отмечено статистически значимое увеличение представителей филума *Actinobacteria,* преимущественно за счет представителей рода *Bifidobacterium,* уменьшение доли семейства *Prevotellaceae* и значимые изменения симбионтов на родовом уровне [14].

Холодов А.А. и соавт. (2022г), при исследовании влияния отдельных противотуберкулезных препаратов в лечении больных МЛУ туберкулезом на микробиоценоз кишечника установили статистически значимое снижение количества представителей *Lactobacillus* spp. при применении ПАСК ($p \leq 0,005$) и снижение количества лактозопозитивной кишечной палочки при применении ПАСК ($p \leq 0,03$) и пиразинамида ($p \leq 0,024$). Не было отмечено влияния линезолида и протионамида на состояние кишечного микробиоценоза [51].

Длительное лечение туберкулеза оказывает долгосрочное отрицательное влияние на состав кишечной микробиоты. Namasivayam S. et al. (2017г) в эксперименте на мышах наблюдали развитие дисбиоза кишечника на фоне схемы препаратов HRZ, который сохранялся весь период лечения и через 3 месяца после его завершения [161]. Wipperman M. et al. (2017г) отмечали значительное истощение доли представителей *Clostridium, Lactobacillus, Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* через 1,2 года после прекращения лечения препаратами HRZ(E) [129]. По данным Wang S. et al. (2020г), измененный таксономический состав с уменьшением разнообразия на 16% сохранялся у пациентов с МЛУ туберкулезом через 3–8 лет после выздоровления и прекращения лечения [162].

По данным Комиссаровой О.Г., Шороховой В.А. и соавт. (2021г), у 55,3% ранее леченных больных туберкулезом определяли дисбиоз II и III степени по сравнению с впервые выявленными больными (22,6%) [105]. Luo M. et al. (2017 г.) наблюдали наиболее выраженные изменения состава микробиоты кишечника у больных с рецидивами туберкулеза органов дыхания по сравнению с впервые выявленными и, тем более, со здоровыми лицами [123]. Авторы предположили, что сохранение дисбиоза после завершения химиотерапии может увеличить риск рецидива туберкулеза, так как у впервые выявленных больных туберкулезом была

обнаружена сильная положительная коррелятивная связь количества представителей рода *Prevotella* и *Lachnospira* с количеством CD4+ Т-клеток, являющихся основными клетками адаптивного иммунного ответа, в то время как у больных с рецидивами туберкулеза наблюдалась отрицательная коррелятивная связь [123].

Микробиота кишечника оказывает как прямое влияние (биотрансформация лекарственного средства с изменением его химической структуры путем восстановления и окисления), так и опосредованное влияние (воздействие микробных метаболитов на экспрессию ряда генов хозяина, участвующих в метаболизме и транспортировке лекарственных средств) на метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, что может сказаться на их эффективности и токсичности [44].

Многие авторы указывают на связь между нарушением состава кишечной микробиоты и неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезных препаратов [32,96,103]. По данным Линевой З.Е. и соавт. (2013г), появление выраженных гепатотоксических нежелательных реакций на фоне противотуберкулезной терапии отмечено в 80,0% случаев у больных с 3–4 степенью тяжести дисбиотических нарушений кишечника [32]. По данным Цыгиной Т.Ю. (2010г), гепатотоксические реакции при лечении МЛУ туберкулеза возникают через 2 месяца у 66,6% пациентов, преимущественно имеющих дисбиоз 3 степени (44,1%) [103].

Холодов А.А. и соавт. (2022г) установили, что у больных туберкулезом и дисбиозом кишечника частота развития гастроинтестинальных реакций в ходе противотуберкулезной химиотерапии составила 46,7% случаев [96].

1.5 Микробиота кишечника и туберкулез легких у детей

В настоящее время имеются единичные работы по изучению микробиоты кишечника у детей, больных туберкулезом, результаты которых сходны с таковыми у взрослых.

По данным исследования Юсубовой А.Н. (2009г) у 71,8% детей до начала противотуберкулезной ХТ выявляли нарушение состава микрофлоры кишечника. Дисбиоз кишечника I степени установлен у 45%, а дисбиоз II степени – 26,8% детей. Через 3 месяца ХТ препаратами основного ряда (HRZ) отмечали в 2,2 раза увеличение числа детей с дисбиозом II степени (57,8%), у 2,8% детей выявлен дисбиоз III степени [80]. Аналогичные данные были получены Соловьевой И.В. (2009г): дисбиоз кишечника обнаружен в 88,4% случаев (74 чел.) при обследовании детей, больных ТБ органов дыхания до ХТ. Установлено выраженное снижение количества *Bifidobacterium* spp. (51,2%) и *Lactobacillus* (62,8%) у детей в процессе химиотерапии при значительном увеличении доли условно-патогенных микроорганизмов – 23,3% [89].

Пузанов В.А. с соавт. (2020г) изучали популяцию бактериальной микробиоты нижних отделов кишечника у больных туберкулезом легких, получающих химиотерапию, в том числе у 47 детей. Определено снижение количества *Lactobacillus, Bifidobacterium* spp. и *Enterococcus* spp. Выявлялись *E. coli* гемолитические, *Aspergillus* spp., которые должны отсутствовать в нормобиоте [68].

Группа китайских ученых (Li W. et al, 2019г) оценивали состояние микробиоты кишечника у детей больных туберкулезом с использованием метода секвенирования 16s РНК. Дисбиоз до начала ХТ характеризовался сокращением количества *Bifidobacterium* spp., *Ruminococcaceae,* активацией провоспалительных бактерий рода *Prevotella,* увеличением количества условно-патогенной флоры (*Enterococcus).* Через 1 месяц от начала противотуберкулезной терапии (HRZE) отмечалось значительное снижение разнообразия кишечной микробиоты [134].

В работе Брюхачевой Е.О. и соавт. (2023г) при обследовании 24 детей с ТБ органов дыхания на фоне применения терапии по режимам ЛУ ТБ выявлен дисбиоз кишечника с преобладанием микроэкологических нарушений II (41,7%) и III (37,5%) степени. Выявлено снижение количества *Bifidobacterium* spp. у 66,7% детей и *Lactobacillus* spp. у 45,8%, а также увеличение количества факультативных

микроорганизмов *E. coli* лактозопозитивных и *Citrobacter freundii* у 12,5%, у 66,7% обнаружены грибы рода *Candida* [98].

Адамова В., Гуляева Н. (2021г) у всех детей с латентной туберкулезной инфекцией выявили значительное снижение *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* на фоне проведения превентивного курса химиотерапии [1].

1.6 Вагинальная микробиота и туберкулез

Применение антибактериальных препаратов сопряжено с развитием дисбиоза не только кишечника, но и слизистой генитального тракта, который приводит к воспалительным заболеваниям наружных половых органов (вульвит) в 17,5%–27,4% случаев у женщин [7,13,25,33,58,77]. Длительно существующий дисбаланс вагинального микробиоценоза повышает риск развития вторичных бактериальных инфекций и грибковых поражений генитального тракта, хронизации воспалительных заболеваний органов малого таза, ухудшает прогноз репродуктивной функции организма в будущем [53,70,101,102,179].

В поддержании нормального биоценоза влагалища большую роль играют *Lactobacillus* spp. за счет высокой конкуренции и антагонизма по отношению к большинству патогенных и условно-патогенных бактерий [8,35,42,65,74]. Однако физиологически в разные возрастные периоды у здоровых девочек состав вагинальной микробиоты различается по количеству лактобактерий, что обусловлено разным уровнем эстрогенов и их влиянием на пролиферацию эпителия влагалища. По мнению Казаковой А.В. изменения состава микробиоты в норме связан со стадиями полового развития. Согласно шкале Таннера (J.Tanner) к I стадии полового развития (Таннер l) отнесены девочки 2–7 лет включительно (ранний возраст) [181]. Согласно данным Казаковой А.В. с соавт. (2020г), Уваровой Е.В. с соавт. (2006г, 2017г), в этом периоде отмечается гипоэстрогения. Низкий уровень гликогена в эпителии ведет к снижению количества лактобактерий и повышению Ph влагалищной среды. В условиях щелочного фона преобладают облигатные анаэробы, общая бактериальная масса снижена. К II–III стадии

полового развития (Таннер II–III) относятся девочки с 8 лет до менархе (препубертатный возраст). В этот период отмечается активация фолликулогенеза и усиление влияния эстрогенов. Количество *Lactobacillus* spp. увеличивается, но сохраняется еще значительное количество облигатной анаэробной флоры. К IV–V стадии полового развития (Таннер IV–V) относятся девочки от менархе и старше (пубертатный возраст). В это время происходит активная эстрогенная стимуляция, в составе микробиоты преобладают *Lactobacillus* spp. и отмечается низкое содержание облигатной анаэробной флоры, при этом достигается большое сходство с составом микробиоты взрослых [13,25,65].

Нарушение качественного и количественного состава микробиоценоза влагалищного биотопа ведет к развитию дисбиоза с наиболее тяжелым его проявлением – вульвовагинитом [29,31].

У девочек в возрасте 2–7 лет наиболее распространенным заболеванием генитальной сферы является неспецифический вульвовагинит, вызванный стафилококками, стрептококками и бактериями семейства *Enterobacteriaceae* (факультативными анаэробами), обусловленный недостаточным вниманием к гигиене наружных половых органов, повышенной аллергизацией девочек [75]. Немало важное значение играют нарушения в системе общего и местного иммунитета. По данным Уваровой Е.В. и соавт. (2017г) у часто болеющих девочек от 2 до 7 лет по сравнению с редко болеющими в вагинальной микробиоте в 2 раза чаще определялись *Lactobacillus* spp., в 7 раз чаще *Candida* spp. и на 20% чаще факультативные анаэробы [92].

В препубертатном и пубертатном периоде снижение содержания *Lactobacillus* spp. является маркером вульвовагинита [78].

Имеются единичные работы, описывающие состояние вагинальной микробиоты у больных туберкулезом органов дыхания фертильных женщин. В работах Каюковой С.И. (2020г) и Лулуевой Ж.С. (2021г) установлено, что длительная противотуберкулезная терапия является основным фактором риска развития вагинальных дисбиозов. На фоне противотуберкулезного лечения регистрируется повышение частоты воспалительных заболеваний вульвы и

влагалища у детей, подростков и фертильных женщин, больных ТБ органов дыхания – с 20% до 83,3% (p≤0,0002); с 22,7% до 68,2% (p≤0,0001); с 21,1% до 70,4% (p≤0,0001) [38,87].

Исследования по оценке противотуберкулезной терапии на состояние вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом органов дыхания ранее не проводились.

1.7 Эффективность пробиотической коррекции дисбиоза кишечника при проведении противотуберкулезной терапии

Пробиотические бактерии могут оказывать комплексное многоуровневое воздействие на организм человека [43,152,195]. Молекулярно-биологическое действие пробиотических средств связано с активностью их метаболитов и адгезивной способностью слизистой оболочки кишечника. Пробиотические штаммы оказывают иммуномодулирующее действие, которое проявляется в индукции синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, могут оказывать антитоксические эффекты, нейтрализуя цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий [2,40].

Пробиотики, усиливая активность макрофагов, продукцию цитокинов, секреторного IgA и регуляторных Т-клеток поддерживают баланс между провоспалительными и противовоспалительными реакциями, стимулируют выработку интерферона-γ и, тем самым, способствуют снижению частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и тяжести течения вирусной инфекции у детей, что особенно актуально для детей с туберкулезной инфекцией [122, 167]. Частые ОРВИ отрицательно влияют на течение туберкулезной инфекции и рассматриваются как фактор риска развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией и одной из причин прогрессирования туберкулеза [63,173].

В метаанализе Hao Q. et al. (2015г) (12 исследований и 3 451 участников) показано снижение числа эпизодов ОРВИ при приеме пробиотиков на 47%,

уменьшение продолжительности течения заболевания и частоты назначения антибиотиков [149].

Доказано, что пробиотик способен не только восстанавливать состав и функцию кишечного микробиома, но и уменьшить тяжесть заболевания, сократить длительность его течения и вероятность развития осложнений не только при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, но и при соматических заболеваниях, респираторных вирусных инфекциях [39,66,84,175,177].

Имеющиеся в литературе метаанализы по эффективности применения пробиотиков показали, что *L. rhamnosus* GG уменьшает риск развития и сокращает продолжительность антибиотик-ассоциированной диареи по сравнению с плацебо [163,180].

В отличие от монокомпонентных пробиотиков поликомпонентные содержат несколько видов бактерий. Синбиотики представляют собой сочетание пробиотических штаммов и пребиотика, которые оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Пребиотик обеспечивает питание бактерий, способствует их лучшей выживаемости в ЖКТ и повышает активность собственных полезных бактерий [37,64].

Пробиотики с наличием симбионтных бактерий в кишечной биопленке стимулируют синтез и фосфорилирование белков межклеточных соединений, синтез муцина, актина, полиаминов (вещества, усиливающие процессы регенерации эпителия), которые создают резистентность к химическим и биологическим факторам. В литературе показано, что биопленки пробиотиков безвредны, устойчивы к факторам внешней среды, эффективно колонизуют слизистые оболочки, успешно конкурируют с патогенами, взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками макроорганизма [2,41].

Имеются публикации, доказывающие ингибирующую роль веществ, продуцируемых пробиотическими штаммами на рост микобактерий туберкулеза, способных снизить количество колониеобразующих единиц МБТ на плотных питательных средах в 2–17 раз [5,16,128]. По данным Лазовской А.Л. и соавт.

(2010г), культуры лекарственно-устойчивых клинических изолятов микобактерий туберкулеза, подвергшихся действию споровых пробиотиков in vitro, в 80% случаев способны восстанавливать чувствительность к одному, двум, трем, четырем или пяти антибиотикам. Этот факт авторы связывают с возможностью биологически активных продуктов жизнедеятельности пробиотиков подавлять размножение полирезистентных микобактерий, в результате чего преимущество получают имеющиеся в культуре чувствительные особи [5].

Li Y. et al. (2022г) в эксперименте на мышах показал, что *Lactobacillus casei,* входящий в состав пробиотика, может уменьшать повреждение кишечника, вызванное противотуберкулезными препаратами, повышая концентрацию КЦЖК [158].

Согласно опубликованным результатам клинических исследований, применение пробиотиков в комплексной терапии туберкулеза позволяет снизить частоту и степень выраженности микроэкологических нарушений у больных, ликвидировать клинические проявления дисбиоза и повысить эффективность химиотерапии за счет купирования симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения в 1,4 раза чаще, закрытия полостей распада в 2–5 раз чаще в более ранние сроки [23,49,58,71,103,111,120,183]. Белова И.В. и соавт. (2017г) при лечении туберкулеза и одновременной коррекции дисбиоза отметили сокращение длительности пребывания больного в стационаре на 23,5% [111].

Коррекция дисбиоза улучшает переносимость противотуберкулезной терапии. По данным Цыгиной Т.Ю. (2010г) через 2 месяца ХТ гепатотоксические реакции регистрировали в 8,6 раз реже по сравнению с группой контроля [103].

Эффективность корригирующей терапии у детей, больных туберкулезом, описана в единичных работах [30,67]. Юсубова А.Н. (2009г) установила, что проведение коррекции дисбиоза моноштаммовыми пробиотиками способствует улучшению и восстановлению кишечного микробиоценоза без отмены противотуберкулезных препаратов (первого ряда) у 90% детей, больных туберкулезом [30]. Соловьева И.В. с соав. (2011) показала, что у 90% детей после корригирующей терапии отмечалось улучшение состояния кишечной

микрофлоры, и на 3,8–4% снизилась частота нежелательных реакций при применении ПТП первого ряда [67].

Появляются новые технологии для коррекции нормобиоты кишечника. Экспериментальными исследованиями Khan N. et al. (2016г) показано, что фекальная трансплантация восстанавливала нарушения кишечной микробиоты вызванные ПТП и значительно снижала прогрессирование туберкулезного процесса у мышей [121].

Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие положительный многоплановый эффект от применения пробиотиков на основании накопленного опыта их применения при разных заболеваниях, не нашла подтверждения концепция длительной заместительной колонизации пробиотиками кишечника при дисбиозе. На сегодняшний день признана теория транзиторности нахождения пробиотических микроорганизмов в кишечнике [81], что имеет важное значение для разработки тактики терапии сопровождения у детей с туберкулезом и дисбиозом в условиях длительной специфической ХТ.

Резюме

Изучение научной литературы подтверждает актуальность изучения кишечной и вагинальной микробиоты у детей больных туберкулезом.

Лечение туберкулеза требует назначения длительных схем химиотерапии, в состав которых помимо ПТП входят антибиотики широкого спектра действия, являющиеся одним из основных факторов риска развития кишечного дисбиоза. Согласно литературным данным, нарушение состава кишечной микробиоты может влиять на тяжесть течения туберкулеза, способствовать длительному сохранению интоксикационного синдрома, прогрессированию или рецидиву туберкулеза в отдаленные сроки, привести к неудовлетворительной переносимости ПТП, что в свою очередь снижает эффективность химиотерапии.

Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день недостаточно изученными остаются вопросы влияния туберкулезной инфекции на

состояние кишечной микробиоты у детей до начала ХТ. В единичных источниках литературы приводятся данные о влиянии противотуберкулезной терапии на состав микробиоты кишечника у детей, при этом не изученными и актуальными остаются вопросы изменения состава микробиоты кишечника в динамике при различных режимах химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя, вопросы эффективности применения синбиотиков для коррекции дисбиоза в комплексной терапии туберкулеза у детей. Не проводились исследования по изучению вагинальной микробиоты у девочек с туберкулезом органов дыхания и влияние противотуберкулезной ХТ на ее состав. Между тем, решение данных вопросов позволит разработать научно обоснованный алгоритм тактики профилактики и коррекции нарушений микробиоты в условиях проведения противотуберкулезной ХТ, что будет способствовать повышению эффективности комплексной терапии туберкулеза у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В период с 2022 по 2025гг. на базе детского отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено 4-х этапное исследование в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей» (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human participants adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024.)

Диссертационное исследование выполнено в рамках научной темы «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков» УН: 122041100210–4

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» (протокол №5/1 от 19.12.2023).

Дизайн исследования состоял из 4 этапов и представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика этапов диссертационного исследования

№	Задачи этапов исследования	Объект исследования	Вид исследования	Материалы	Методы
1 этап	Изучить структуру клинических форм и течение лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ) органов дыхания у детей (глава 3)				
1	Сравнительная характеристика туберкулезного процесса у детей с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТБ органов дыхания	122 ребенка: 1 группа (n=50) 2 группа (n=72)	Сплошное поперечное одноцентровое исследование	1) Сведения из истории болезни пациентов (клинико-лабораторные и рентгенологические данные)	1)Общеклинические методы исследования 2)Формирование базы данных 3)Статистические методы исследования
2 этап	Изучить состав кишечной и вагинальной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала химиотерапии и на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии (глава 4)				
2.1	Характеристика состава кишечной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания до начала ХТ и на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии	122 ребенка: 1 группа (n=57) – больные ТБ органов дыхания до ХТ; 2 группа (n=65) – больные ТБ органов дыхания, впервые обследованные на разных сроках ХТ Группа сравнения (n=31) – здоровые дети	Сплошное поперечное исследование	1) Сведения из истории болезни пациентов (клинико-лабораторные и рентгенологические данные) 2) Анкетирование законных представителей (анамнестические данные, социальный статус) 3) Данные микробиологического исследования материала фекальных масс	1)Общеклинические методы исследования 2) Специальные методы: ✓ метод ПЦР ЭНТЕРОФЛОР®Дети; ✓ метод ПЦР Фемофлор-16 3)Формирование базы данных 4)Статистические методы исследования 5) Информационно-аналитический метод
2.2	Оценка состояния микробиоты кишечника в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса (от клинической формы, фазы, распространенности процесса, наличия осложнений)				
2.3	Изучение состава вагинальной микробиоты у девочек, больных ТБ органов дыхания, до начала ХТ и на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии	129 девочек: 1 группа (n=24) – больные ТБ органов дыхания до ХТ; 2 группа (n=46) – больные ТБ органов дыхания, впервые обследованные на разных сроках ХТ; 3 группа (n=59) – здоровые девочки			

Продолжение таблицы 2.1					
3 этап	Изучить влияние противотуберкулезной химиотерапии по режимам лекарственно-чувствительного и МЛУ туберкулеза на состав микробиоты кишечника у детей, больных ТБ органов дыхания (глава 5)				
3.1	Изучение динамики изменения состава кишечной микробиоты у детей в процессе проведения ХТ по режимам лекарственно-чувствительного и МЛУ ТБ	42 ребенка: 1 группа (n=22) – получающие лечение по режиму лекарственно-чувствительного ТБ; 2 группа (n=20) – получающие лечение по режиму МЛУ ТБ	Проспективное когортное исследование (сроки наблюдения: 0 (до начала ХТ), 2 и 4 месяца ХТ)	1) Сведения из истории болезни пациентов (клинико-лабораторные и рентгенологические данные) 2) Данные молекулярно-генетического метода исследования	1)Общеклинические методы исследования 2)Специальные методы: ✓ метод ПЦР ЭНТЕРОФЛОР®Дети 3) Формирование базы данных 4)Статистические методы исследования
3.2	Сравнительная характеристика состава кишечной микробиоты в зависимости от количества антибиотиков (АБ) в схеме ХТ	42 ребенка: 1 группа (n=22) – получающие лечение с включением 1 АБ; 2 группа (n=9) – получающие лечение с включением 2 АБ; 3 группа (n=11) – получающие лечение с включением 3 АБ	Сплошное поперечное исследование (на сроке 2 месяца ХТ)		
4 этап	Изучить влияние корригирующей терапии с применением синбиотика на состояние кишечной и вагинальной микробиоты и на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания у детей с нарушением состава кишечной микробиоты (глава 6)				
4.1	Оценка эффективности комплексной терапии ТБ органов дыхания с включением синбиотика у детей с нарушением состава кишечной микробиоты	40 детей: 1 группа (n=20) – дети, получающие ХТ и синбиотик 2 группа (n=20) – дети, получающие стандартную ХТ	Продольное исследование с последовательным контролем (сроки наблюдения: до 6 мес. от начала ХТ)	3) Сведения из истории болезни пациентов (клинико-лабораторные и рентгенологические данные) 4) Данные молекулярно-генетического метода исследования	1)Общеклинические методы исследования 2)Специальные методы: ✓ метод ПЦР ЭНТЕРОФЛОР®Дети; ✓ метод ПЦР Фемофлор-16 3)Формирование базы данных 4)Статистические методы исследования
4.2	Оценка влияния пробиотической терапии с применением синбиотика на состояние кишечной микробиоты	20 детей, получающих лечение по режиму МЛУ ТБ и синбиотик	Проспективное когортное исследование (сроки наблюдения: до коррекции, через 1, 2 и 3 мес. от начала коррекции)		
4.3	Оценка влияния пробиотической терапии с применением синбиотика на состояние вагинальной микробиоты	12 девочек, получающих лечение по режиму МЛУ ТБ и синбиотик			

Характер групп представлен на рисунке 2.1.

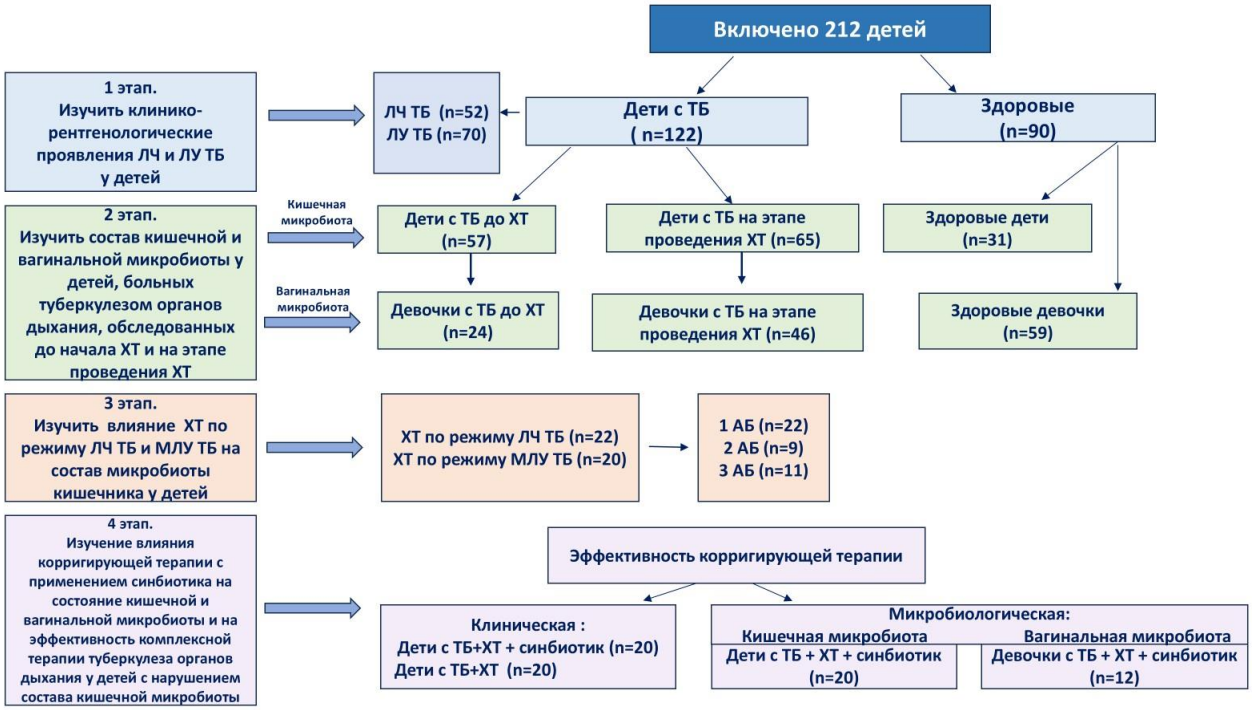


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Расчет размера выборки для исследования

Величина выборки для решения задачи 1 и 2 проводился с использованием статистического калькулятора [https://questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki]. В качестве параметров были указаны: допустимая погрешность – 5%; уровень надёжности (вероятность ошибки второго рода) – 80%, размер генеральной совокупности – численность детей в возрасте от 0 до 14 лет (в 2024 г. – 25123720) [данные Росстата], доля признака в генеральной совокупности – 10%. Минимальный размер выборки составил 59 человек.

При ориентировочном расчёте размера выборки для изучения частоты дисбиоза использовали входящие данные о частоте дисбиоза до- и в период проведения противотуберкулёзной химиотерапии (задача 3), полученные в ходе исследования Юсубовой А.Н. [80]: частота дисбиоза у больных туберкулёзом детей до начала противотуберкулёзной терапии – 0,7; через 3 месяца химиотерапии – 0,97. Уровень значимости исследования приняли за 0,05. Использовали методику

расчёта выборки для связанных групп [54]. Полученный минимальный размер выборки для данного исследования составил 13 человек. Поскольку размеры эффекта были ориентировочными, а пациенты могли выбывать в ходе наблюдения, размер группы нами был увеличен до 20 человек.

При расчёте размера группы при изучении эффекта от коррекции дисбиоза с использованием пробиотиков использовали аналогичные данные, полученные в ходе исследования Юсубовой А.Н. [113], в которой дисбиоз без коррекции пробиотиками встречался у 96,9%, пациентов больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, и у 46,1% пациентов, получавших комплексное лечение с включением пробиотика. Величину статистической ошибки первого рода приняли равной 0,05, статистической ошибки второго рода – 0,8. Использовали двустороннюю (two sided) вероятность эффекта. Расчёт проводили с использованием функции R pwr.2p.test из библиотеки pwr: pwr.2p.test(h=ES.h(0.462,0.969), sig. level = 0.05, power = 0.8, alternative = "two. sided"). Полученный размер групп составил 9,4 (т. е. 10) человек. Учитывая неопределённость эффекта в условиях применения современных схем лечения и возможное выбытие пациентов из исследования, размер групп был увеличен до 20 чел. в каждой группе.

В исследовании принимали участие дети с туберкулезом органов дыхания и здоровые дети I–II группы здоровья.

Критерии включения в группу детей, больных туберкулезом органов дыхания:

1. Возраст 2–13 лет.
2. Дети с активным туберкулезом органов дыхания, поступившие в отделение для проведения основного курса химиотерапии.
3. Дети с активным туберкулезом органов дыхания, переведенные из других противотуберкулезных стационаров для продолжения основного курса лечения.
4. Наличие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) пациента на участие в исследовании.

Критерии включения детей в группу сравнения:

1. Возраст 2–13 лет.
2. Здоровые дети I–II группы здоровья.
3. Отсутствие локальной формы туберкулеза.
4. Наличие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в группу детей, больных туберкулезом органов дыхания:

1. Наличие тяжелых соматических, онкологических, психиатрических заболеваний, сахарного диабета, ВИЧ-инфекция, иммунодефицитные состояния, хронические заболевания ЖКТ и почек, в том числе, заболеваний, требующих применения базовых системных лекарственных препаратов.
2. Прием пробиотических препаратов за 6 месяцев до исследования.
3. Отсутствие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии невключения детей в группу сравнения:

1. Наличие острых вирусных и бактериальных заболеваний за 3 месяца до исследования
2. Прием пробиотических препаратов за 6 месяцев до исследования.
3. Прием антибактериальных препаратов за 6 месяцев до исследования.
4. Наблюдение у фтизиатра по IV и VI группе диспансерного учета.
5. Отсутствие добровольного информированного согласия родителей (законного представителя) на участие в исследовании.

2.2 Клиническая характеристика материала

В исследование включены 212 детей в возрасте от 2 до 13 лет, в том числе 122 ребенка, больных туберкулезом органов дыхания (медиана возраста 6 лет [4;10]) и 90 детей I–II группы здоровья (медиана возраста 6,5 лет [3;10]).

Набор пациентов, больных туберкулезом органов дыхания, проводился сплошным методом на этапе госпитализации в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с учетом критериев включения и невключения. В группу сравнения вошли здоровые дети I–II группы здоровья, проходивших плановую диспансеризацию в общей лечебной сети у врача-педиатра (или гинеколога) по месту прикрепления, родители которых дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика детей, больных туберкулезом органов дыхания, на момент госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ»

Из 122 детей с туберкулезом органов дыхания мальчики составили 52 (42,6%), девочки 70 (57,4%).

Отмечалось следующее распределение по возрасту детей на момент госпитализации в детское отделение: дети дошкольного возраста (2–6 лет) составили 67 (54,9%) детей, младшего школьного возраста (7–9 лет) – 21 (17,2%), среднего и старшего школьного возраста (10–13 лет) – 34 (27,9%) (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Возрастной состав пациентов (абс.; %)

На основании результатов клинико-рентгенологического обследования при поступлении были установлены следующие клинические формы туберкулеза, представленные на рисунке 2.3. В структуре клинических форм преобладали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) у 45 (36,9%) чел. и первичный туберкулезный комплекс (ПТК) у 38 (31,1%). Реже встречались

туберкулезный плеврит – у 12 (9,8%), очаговый туберкулез легких (ОТЛ) – у 9 (7,4%), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – у 7 (5,7%), туберкулема – у 8 (6,6%) и диссеминированный туберкулез – у 2 (1,6%). В единичных случаях выявлены казеозная пневмония – 1 (0,8%) и туберкулез множественных локализаций – 1 (0,8%).

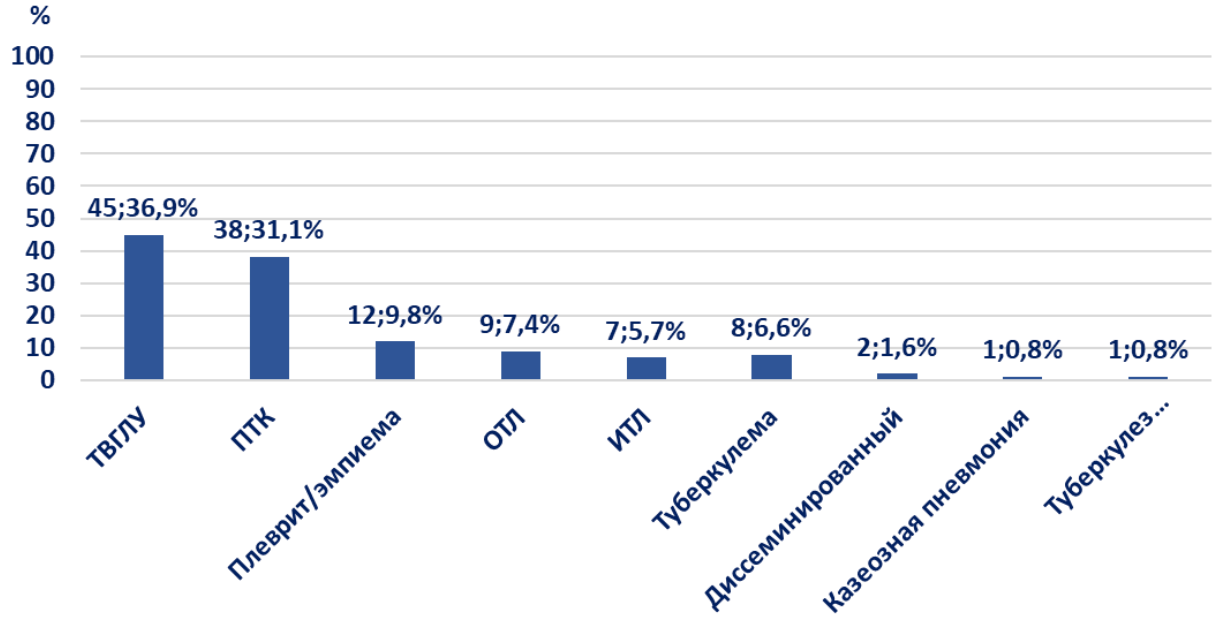


Рисунок 2.3 Структура клинических форм у детей, больных туберкулезом (абс.; %)

Распространенность туберкулезного процесса оценивалась по результатам КТ исследования в соответствии с разработанными в клинике критериями (Патент на изобретение №2694201 от 09.07.2019г. «Способ дифференцированной оценки распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза»).

С одинаковой частотой определялись распространенные процессы у 57 (46,7%) и ограниченные/малые процессы у 65 (53,3%). Осложненное течение диагностировалось у половины пациентов – 59 (48,4%). Согласно литературным данным, к осложненному течению первичного туберкулеза у детей отнесены: туберкулез бронхов, ателектаз, бронхолегочное поражение, гематогенная,

лимфогенная диссеминация, плеврит, первичная каверна, казеозная пневмония [48,115].

Характеристика осложнений, встречающихся в нашем исследовании представлена на рисунке 2.4.

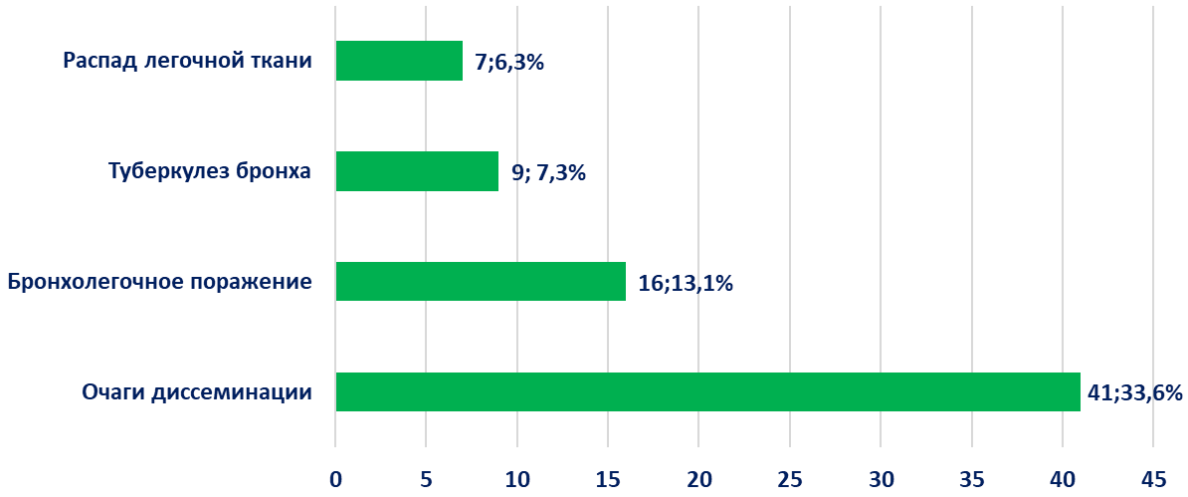


Рисунок 2.4 – Структура и частота выявления осложнений туберкулезного процесса у детей, больных туберкулезом (абс., %)

Преобладали процессы в фазе уплотнения и частичной кальцинации у 74 (60,7%), в фазе инфильтрации туберкулезный процесс выявлен у 48 (39,3%), p=0,01.

На момент поступления отмечались жалобы бронхолегочного характера (кашель с мокротой, одышка, боль в грудной клетке) у 50 (41,0%) детей. Бактериовыделение выявлено у 3 (2,5%).

В половине случаев туберкулез был выявлен при проведении ежегодного скринингового обследования с применением кожных иммунологических тестов (проба Манту 2ТЕ ППД-Л или проба с АТР) у 56 (45,9%), реже при обследовании по контакту с больным туберкулезом – у 43 (35,2%) и по жалобам – у 23 (18,9%) чел.

Контакт с больным туберкулезом установлен у 80 (65,6%) детей, в том числе в контакте с бактериовыделителем состояли 77 (63,1%) детей, без бактериовыделения – 3 (2,5%). Из 42 детей с не установленным контактом с

больным туберкулезом, в 33,3% случаев (у 14 из 42 человек) получены собственные данные о лекарственной чувствительности МБТ из мокроты (2 чел.), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (2 чел.) и операционного материала (9 чел.).

Таким образом, данные о спектре лекарственной чувствительности (собственная или у источника инфекции) имелись у 91 (74,6%) ребенка: из них МЛУ/пре-ШЛУ МБТ установлена у 64 (70,3%), поли-ЛУ МБТ у 2 (2,2%), ЛУ к изониазиду у 4 (4,4%). Чувствительность МБТ сохранена у 21 (23,1%). Не получено данных о лекарственной чувствительности МБТ у 31 (25,4%).

На момент первичного исследования микробиоты кишечника 57 (46,7%) детей, больных туберкулезом органов дыхания, не получали противотуберкулезную химиотерапию; 65 (53,3%) человек поступили в ЦНИИТ из других туберкулезных стационаров для продолжения лечения на разных сроках ХТ (Me срока лечения на момент поступления 120 доз[60;180]).

В детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза получали химиотерапию 52 ребенка (42,6%), по режиму лекарственно-устойчивого туберкулеза (включались режимы H-устойчивого туберкулеза, МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза) 70 человек (57,4%).

Сопутствующая патология отмечалась у 20 (16,4%). В структуре преобладал аллергический дерматит 6 (30,0%), миопия слабой степени 5 (25,0%), малый порок сердца 2 (10,0%), эпилепсия 3 (15,0%), гемангиома 2 (10,0%), синдром Прайда 1 (5,0%), мастоцитоз 1 (5,0%).

Дети, рожденные естественным путем, составили 91 (74,6%), рожденные путем Кесарева сечения составили 31 (25,4%). На грудном вскармливании находились 64 (52,5%), на искусственном вскармливании 37 (30,3%), отсутствовали данные у 21 (17,2%).

Характеристика детей I–II группы здоровья для сравнения состояния кишечной микробиоты

Группа контроля кишечной микробиоты включала 31 ребенка, у которых на момент исследования установлена I–II группы здоровья. Мальчиков – 17 (54,8%), девочек – 14 (45,2%). Медиана возраста составила 6 лет [3,5;9,5]. Дети

дошкольного возраста (2–6 лет) составили 17 (54,8%), младшего школьного возраста (7–9 лет) – 6 (19,4%), среднего и старшего школьного возраста (10–13 лет) – 8 (25,8%).

На момент исследования локальной формы туберкулеза у детей группы контроля не выявлено. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

По результатам оценки динамики туберкулиновых проб, проводимых в рамках ежегодного скринингового обследования на туберкулез, отмечалось следующее распределение детей: не инфицированы МБТ – 4 детей (12,9%), у 11 (35,5%) отмечалась поствакцинальная аллергия, инфицированы МБТ более года без нарастания чувствительности к туберкулину –16 (51,6%).

Ни один ребенок группы контроля не получал антибиотики широкого спектра действия и пробиотики в течение 6 месяцев до проведения исследования.

Рождены естественным путем – 20 (64,5%), рождены путем Кесарева сечения – 11 (35,5%). На грудном вскармливании находились 19 (61,3%), на искусственном – 12 (38,7%). Сопутствующая патология выявлена у 10 чел. (32,3%): атопический дерматит в стадии ремиссии – 5 чел., поллиноз – 1 чел., хронический тонзиллит – 1 чел., аденоидит – 3 чел.

Характеристика детей I–II группы здоровья для сравнения состояния вагинальной микробиоты

В группу сравнения для оценки вагинальной микробиоты вошли 59 девочек I–II группы здоровья, прикрепленные для диспансерного наблюдения к поликлиническому отделению по программе ОМС или платно к ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», обследованные в период профилактического осмотра. Медиана возраста составила 7 лет [4;11]. Дети дошкольного возраста (2–6 лет) составили 17 (28,8%), младшего школьного возраста (7–9 лет) – 11 (18,6%), среднего и старшего школьного возраста (10–13 лет) – 31 (52,5%).

На учете у фтизиатра ранее не состояли, контакт с больным туберкулезом не установлен.

Дополнительными критериями включения в данную группу являлись: отсутствие жалоб и клинических проявлений вульвита, отсутствие гинекологической патологии.

Ни один ребенок группы контроля не получал антибиотики широкого спектра действия и пробиотики в течение 6 месяцев до проведения исследования.

На грудном вскармливании находились 39 детей (66,1%), на искусственном – 20 (33,9%). Сопутствующая патология выявлена у 6 (10,2%): атопический дерматит в стадии ремиссии – 4 чел., аденоидит – 2 чел.

2.3 Характеристика методов исследования

При поступлении в стационар всем детям проводили общее исследование с применением клинико-лабораторных и инструментальных методов, согласно обязательному диагностическому минимуму и специализированное исследование.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования

Проводился детальный сбор анамнеза жизни ребенка и фтизиатрический анамнез (расспрос родителей или законного представителя, изучалась предоставленная медицинская документация).

Уточнялись сведения о наличии и сроках грудного вскармливания, перенесенных ранее заболеваниях, наличии сопутствующей и хронической патологии, в том числе требующей проведения базовой терапии. Выяснялись частота, сроки, длительность назначения антибактериальной терапии и пробиотиков и показания к их применению.

Фтизиатрический анамнез включал в себя информацию об иммунизации вакциной БЦЖ, наблюдение в ПТД по результатам кожных иммунологических тестов или по контакту с больным туберкулезом. При наличии контакта выяснялся его характер, и данные о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.

В процессе опроса оценивались жалобы ребенка, сроки их появления и выраженность клинических проявлений синдрома общих нарушений

(интоксикационный синдром): астено-невротические реакции с жалобами на повышение температуры тела, слабость, утомляемость, снижение аппетита, раздражительность, нарушение сна, повышенную потливость; функциональные нарушения различных органов и систем, сопровождающиеся жалобами на боли в животе, головную боль, тошноту, сердцебиение, нарушение менструального цикла; наличие параспецифических реакций (кольцевидная эритема, микрополиаденопатия, гепатоспленомегалия и др.).

Также оценивали жалобы бронхолегочного характера (кашель, одышка, боль в грудной клетке, наличие эпизодов кровохарканье).

Проводился клинический осмотр, включающий оценку кожных покровов и слизистых (цвет, влажность, тургор, наличие высыпаний), пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, пальпацию органов брюшной полости, перкуссию и аускультацию легких и сердца, а также измерение температуры тела, пульса и артериального давления. Определение физического развития по Центильным таблицам (результатам антропометрии). Особое внимание уделялось оценке выраженности симптомов интоксикации. Выделяли 3 степени интоксикации по выраженности клинических проявлений синдрома общих нарушений: слабо выраженные – астено-невротические реакции без повышения температуры тела; умеренно выраженные – астено-невротические реакции, функциональные нарушения органов и систем, малая субфебрильная температура тела, минимальные изменения со стороны периферической крови; выраженные – астено-невротические реакции, функциональные нарушения органов и систем, субфебрильная или фебрильная температура тела, умеренные или выраженные изменения со стороны периферической крови, параспецифические токсико-аллергические реакции.

В комплекс обязательного диагностического минимума при поступлении в отделение входили лабораторные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, трехкратное микробиологическое исследование мокроты или смывов с ротоглотки (исследование жидкости, полученной при орошении ротоглотки изотоническим раствором), мочи и кала на

наличие МБТ 3-х кратно методом посева на жидкие и плотные питательные среды, люминесцентной микроскопии на наличие КУМ и молекулярно-генетическое исследование на наличие ДНК МБТ методом ПЦР. При выявлении ДНК МБТ методом ПЦР проводились тесты на лекарственную чувствительность в тест-системе «СИНТОЛ», с определением чувствительности к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. При получении роста МБТ определение теста лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам в системе BACTEC MGIT 960.

Инструментальные методы обследования: электрокардиография (ЭКГ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), УЗИ органов брюшной полости и почек, по показаниям УЗИ периферических лимфатических узлов (при пальпации увеличенных периферических лимфатических узлов) и УЗИ плевральной полости (при выявлении плеврита) и диагностическая фибробронхоскопия (при поражении ВГЛУ, двусторонних очагах отсева, бронхолегочных поражениях) с проведением БАЛ.

Всем пациентам выполняли рентгенологическое исследования: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки в режиме высокого разрешения с шагом 0,8мм. Исследование проводили на мультисрезовом компьютерном томографе «Somatom Emotion-16» фирмы Siemens с использованием стандартного алгоритма.

Режимы ХТ назначались исходя из данных о лекарственной чувствительности МБТ к ПТП у источника инфекции или самого пациента, согласно действующим Клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» [90].

Дополнительное обследование девочек включало: осмотр детского гинеколога (осмотр наружных половых органов, оценка состояния слизистой вульвы и характера выделений), микробиологическое (цитологическое) исследование вагинального мазка.

Проводилось определение стадии полового развития (развитие молочных желез лобкового и подмышечного оволосения, наступление менархе по данным Tanner) [181] (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Стадии полового развития девочек (по данным Таннера, 1969 г.)

Стадия полового развития	Грудные железы	Лобковое оволосение
1	Молочные железы препубертатные; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы <2см; ареолы бледно окрашены	Оволосение отсутствует
2	Появление железистой ткани молочных желез; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареолы	Рост редких длинных, слегка пигментированных волос в основном вдоль половых губ
3	Молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними появляется окрашивание ареолы	Рост пигментированных длинных волос; распространяются на область лобка
4	Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы.	Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер
5	Зрелая грудь; выступает только сосок; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен	Оволосение в виде феминного треугольника, распространяется на медиальную поверхность бедер

При микробиологическом (цитологическом) исследовании вагинального мазка (материал – соскоб со слизистой оболочки вульвы и преддверия влагалища) использовали методику окрашивания вагинальных мазков по Романовскому с последующей микроскопией с иммерсией ×900 и оценкой количества нейтрофилов, общей микробной обсемененности, наличия дрожжевых грибов, типа вагинального эпителия. Результаты данного метода оценивались по типам мазка, предложенным М.Л. Коршуновым (1990) (Таблица 2.3). На основе микроскопического исследования выделяли 3 варианта интерпретации влагалищных мазков, отражающих нормоценоз (лейкоциты 1–4 в поле зрения), переходный тип мазка (лейкоциты от 5 до 15 в поле зрения) и вульвовагинит (лейкоцитов более 15 в поле зрения).

Таблица 2.3 – Типы микробиоценоза влагалища в детском возрасте (Коршунов М.Л., 1990)

Тип микробиоценоза	Показатель	Возраст, лет					Нозология
		1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	
Нормоценоз	Лейкоциты (преимущественно гранулоциты)	0-2	1-3	1-3	1-4	1-4	Нормальное состояние биоценоза
	Слизь	1-2	1	1	1-2	1-2	

Продолжение таблицы 2.3

	Эпителий	1-2	2-3	4-5	6-8	10-12	
	Лактобациллы	-	-	-	-	+	
	Фагоцитоз	-	-	-	-	-	
	Дегенеративно- и реактивно измененные клетки	Незначительное количество					
	Флора	Грамположительные коккобактерии в незначительном количестве					
Переходный	Лейкоциты (преимущественно гранулоциты)	0-2	1-3	1-3	1-4	1-4	Переходное состояние, редко сопровождается жалобами и клиническими проявлениями. Часто переходит в вагинит
	Слизь	2	2	2	2	2	
	Эпителий	1-2	3-4	4-5	4-5	10-12	
	Лактобациллы	-	-	-	-	-	
	Фагоцитоз	-	-	-	-	-	
	Дегенеративно- и реактивно измененные клетки	Незначительное количество					
	Флора	Смешанная, кокковая и палочковая флора в большом количестве					
Вульвовагинит	Лейкоциты (преимущественно гранулоциты)	>15	>15	>15	>15	>15	Клиника: неспецифический вульвовагинит Гонорея Трихомониаз Микотический вульвовагинит
	Слизь	3	3	3	3	3	
	Эпителий	4-5	7-8	9-10	10-15	10-20	
	Лактобациллы	-	-	-	-	-	
	Фагоцитоз	+++	+++	+++	+++	+++	
	Дегенеративно- и реактивно измененные клетки	Значительное количество					
	Флора	Смешанная, кокковая и палочковая флора в большом количестве. При выявлении: гонококков трихомонад мицелия, псевдогифов и спор					

Специальные методы исследования

1. Исследование кишечной микробиоты

Для определения состояния кишечной микробиоты исследовался биологический материал – содержимое толстого кишечника (фекальные массы). Для определения качественного состава (частота выявления ДНК представителей микробиоты) и количественной оценки представителей микробиоты фекальных масс применялся молекулярно-генетический метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием набора реагентов

ЭНТЕРОФЛОР®Дети (разработчик метода – компания ООО «ДНК-технология», Россия, регистрационное удостоверение от 27.05.2022 № РЗН 2022/17356), и обозначали в геном-эквивалентах/в 1 грамме (ГЭ/г). Метод используется для исследования фекальных масс у детей от 0 до 14 лет и позволяет определять до 99,9% состава кишечной микробиоты (43 показателя) [97]. Оценивали общую бактериальную массу (ОБМ). Определяли долю нормальной микробиоты и долю условно-патогенной микробиоты. Количественная оценка проведена по представителям нормобиоты филума *Actinomycetota* (ранее *Actinobacteria*): *Bifidobacterium* spp. и *Coriobacteriia*; филума *Bacillota* (ранее *Firmicutes*): *Clostridium leptum gr, Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*, *Faecalibacterium prausnitzii, Lachnospiraceae, Lactobacillaceae, Streptococcus* spp., *Lactococcus lactis*; филума *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes): Alistipes* spp., *Bacteroides* spp., *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp.; других филумов: *Akkermansia muciniphila, Desulfovibrio* spp., *Methanobrevibacter* spp. Среди представителей условно-патогенной микробиоты оценивали: *Clostridium difficile gr, Clostridium perfringens gr, Enterobacterales, E.coli, Enterococcus* spp., *Erysipelotrichaceae, Peptoniphilaceae, Pseudomonas* spp., *Fusobacteriaceae, Staphylococcus* spp. Оценивали наличие маркеров патогенности и резистентности: *Clostridioides difficile,* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB), Streptococcus agalactiae* с геном инвазивности *(srr2), Staphylococcus aureus* с геном метициллинрезистентности *(mecA)* и грибов рода *Candida: Candida* spp. с патогенным видом *C. albicans*.

Молекулярно-генетическим методом ПЦР в режиме реального времени определяется ДНК всех микроорганизмов, как живых, так и убитых в процессе антибиотикотерапии. Однако, что касается микробиоты фекальных масс, согласно экспериментальным исследованиям на мышах зарубежных авторов, вклад ДНК «убитых бактерий» в результаты исследования ничтожна, за счет высокой скорости деградации ДНК в желудочно-кишечном тракте [164].

2. Исследование вагинальной микробиоты

Материалом исследования вагинальной микробиоты являлся соскоб со слизистой оболочки вульвы и преддверия влагалища. Забор материала проводили до туалета наружных половых органов. Материал для исследования собирали на предметное стекло и в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл физиологического раствора. Хранение и транспортировку материала проводили согласно действующим нормативным документам.

Для количественной оценки содержания микроорганизмов в вагинальной микробиоте применяли метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Фемофлор®16» (производитель: ООО «НПО ДНК Технология», Россия, патент № 2362808 от 13.02.08) и обозначали в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр). Исследование микробиоценоза методом ПЦР в режиме реального времени проводилось в лаборатории молекулярно-генетических методов на базе ФГБУ «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» (заведующий лабораторией к. м. н. Донников А.Е.).

При количественной оценке представителей вагинальной микробиоты (Фемофлор®16) оценивали: общую бактериальную массу (ОБМ), количество (в абсолютных показателях) и долевое представительство по отношению к ОБМ аэробов – *Lactobacillus* spp., факультативно-анаэробных микроорганизмов, включая *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры: *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas, Eubacterium* spp., *Sneathia* spp.+*Leptotrihia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veilonella* spp.+ *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*; дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.); микоплазмы (*Mycoplasma hominis, Ureahlasma (urealyticum+parvum), Mycoplasma genitalium*. Для получения адекватных результатов исследования величина КВМ (количество ДНК клеток человека, попавших в пробирку с биологическим материалом) должна быть больше 10^4 ГЭ/обр.

Для идентификации патогенных видов грибов методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени использовали тест-систему МикозоСкрин (ДНК-Технология, Россия). Наличие грибов в вагинальном биотопе в превышающих норму количествах (более 10^3 ГЭ/обр) расценивалось как проявление кандидозного вульвита.

Оценка результатов молекулярно-генетического метода исследования кишечной и вагинальной микробиоты

Молекулярно-генетическим методом ПЦР в режиме реального времени были изучены качественный состав (частота выявления ДНК представителей микробиоты), абсолютное количество и долевой состав представителей микробиоты фекальных масс и вагинальной микробиоты.

Количественные (абсолютные) показатели представителей микробиоты кишечника оценивались в сравнении с референтными значениями с учетом интервала колебаний данного конкретного показателя и возраста ребенка. Количественные показатели представителей вагинальной микробиоты оценивались в сравнении с показателями здоровых девочек I–II группы здоровья с учетом стадии полового развития, т. к. официальные референтные значения данных показателей у девочек разных возрастных групп отсутствуют.

Абсолютный количественный показатель приведен в виде десятичного логарифма (Lg(X), где X – показатель степени 10^x) количества геном-эквивалентов микроорганизмов, факторов патогенности и резистентности в 1,0 г клинического материала.

Долевой состав (относительное количество) представителей кишечной и вагинальной микробиоты по отношению к ОБМ оценивали в процентах. Для этого логарифмы переводили в абсолютные величины, возведя число 10 в соответствующую степень (X), суммировали абсолютные значения всех выявленных микроорганизмов (ОБМ), далее делили абсолютное количество каждого вида микроорганизмов на общее количество микроорганизмов и полученное число умножали на 100% (формула 1).

Формула расчета 1:

$$\text{Доля}, \% = \frac{10^x}{\sum 10^n} \times 100\% \text{ , где:}$$

x – соответствующая степень конкретного микроорганизма;

n – степень всех микроорганизмов в образце.

Например:

$Lg8=10^8=100000000$;

$\Sigma(Lg8+Lg6+Lg3+Lg4+\ldots)=\Sigma(10^8+10^6+10^3+10^4+\ldots)=\Sigma(100000000+1000000+1000+1000\ldots)$.

Если показатель степени 0 ($10^0=1$, ($Lg_{10}\ 10^0=0$), то абсолютное значение содержания данного микроорганизма будет близким к нулю.

Частота нарушений по представителям микробиоты кишечника рассчитывалась по частоте регистрации отклонений количественного показателя каждого представителя от референтных значений; по представителям вагинальной микробиоты – в сравнении с показателями здоровых девочек I–II группы здоровья.

Характеристика синбиотического препарата, используемого для коррекции дисбиоза

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). Состав синбиотика представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Состав 1 капсулы синбиотика Максилак

Капсулы	**1 капс.**
пробиотические микроорганизмы	≥4.5×10^9 КОЕ
в т. ч. *Бифидобактерии*	1.35×10^9 КОЕ
Bifidobacterium longum Bl-05	6.75×10^8 КОЕ
Bifidobacterium breve Bb-03	4.50×10^8 КОЕ
Bifidobacterium bifidum Bb-06	2.25×10^8 КОЕ
в т. ч. *Лактобактерии*	1.80×10^9 КОЕ
Lactobacillus acidophilus La-14	9.00×10^8 КОЕ
Lactobacillus rhamnosus Lr-32	4.50×10^8 КОЕ
Lactobacillus casei Lc-11	2.25×10^8 КОЕ

Продолжение таблицы 2.4

Lactobacillus plantarum Lp-115	2.25×10^8 КОЕ
в т. ч. молочнокислые бактерии	1.35×10^9 КОЕ
Lactobacillus lactis Ll-23	9.00×10^8 КОЕ
Streptococcus thermophilus St-21	4.50×10^8 КОЕ
пребиотический компонент фруктоолигосахариды	63 мг

Сроки исследования кишечной и вагинальной микробиоты при применении синбиотика: до начала коррекции, через 1 месяц от начала применения синбиотика (или 1 неделю после окончания приема препарата), через 2 месяца и 3 месяца от начала применения синбиотика.

Методы статистической обработки результатов

Сбор и хранение данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов, статистическую обработку результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Статистическую обработку проводили с использованием точного критерия Фишера и χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса при наличии наблюдаемых частот <10). При оценке нормальности распределения данных, был использован критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и квартильных значений ([Q1; Q3]). Использовали U-тест Манна-Уитни для сравнения количественных показателей микробиоты и долевого распределения в двух несвязанных группах наблюдений. Тест Вилкоксона использовали для сравнения двух связанных групп наблюдений. Анализ альфа-разнообразия бактериальных сообществ оценивался по индексу Шеннона (Shannon) (диапазон значений: 0–4, чем выше значение индекса, тем выше видовое разнообразие сообщества) (формула 2) и индексу Симпсона (Simpson) (диапазон значений: 0–1) (формула 3).

Формула расчета 2:

H = -∑ [pi × $\log_2$ (pi)], где:

i – конкретный вид микроорганизмов,

pi – доля общего числа наблюдений, принадлежащих i-му виду;

log (pi) – натуральный логарифм доли.

Чтобы рассчитать индекс необходимо 1) определить общее количество видов, 2) рассчитать долю (pi) каждого вида, 3) вычислить натуральный логарифм каждой доли (Log pi), 4) умножить долю на ее натуральный логарифм, 5) сложить полученные значения, 6) умножить сумму на -1.

Формула расчета 3:

$$\textbf{Simpson} = \frac{\sum [n_i \times (n_i - 1)]}{N(N-1)},$$ где:

ni – количество особей i-го вида;

N – общая численность.

Для оценки риска развития кишечного дисбиоза от количества антибиотиков в схеме применяли расчет RR (относительный риск).

Статистическую обработку данных проводили с помощью скриптов в среде R версии 4.4.0 "Puppy Cup" (2024г). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ) [95% ДИ] с применением метода Уилсона.

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

В данной главе приводятся результаты сравнительного изучения течения туберкулеза органов дыхания у детей в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ.

Все дети, больные туберкулезом органов дыхания (122 чел.), включенные в исследование были поделены на 2 группы: 1 группа – 52 ребенка с лекарственно-чувствительным (ЛЧ) ТБ органов дыхания и 2 группа – 70 человек с лекарственно-устойчивым (ЛУ) ТБ органов дыхания.

В группу ЛЧ ТБ отнесены дети из контакта с установленной ЛЧ МБТ– 20 (38,5%); с установленной собственной ЛЧ МБТ – 1 (1,9%); дети без наличия бактериовыделения без риска МЛУ МБТ –31 (59,6%).

В группу ЛУ ТБ органов дыхания отнесены дети из контакта с установленной ЛУ МБТ – 60 (85,7%); с установленной собственной ЛУ МБТ –10 (14,3%).

Различий по гендерному признаку не выявлено. В обеих группах преобладали девочки: 31 (59,6%) и 37 (52,9%), соответственно в 1 и 2 группах. Мальчиков в 1 группе было – 21 (40,4%) и во 2 группе – 33 (47,1%), p=0,5.

Группы не различались по возрасту: 1 группа – медиана возраста составила 5 лет [4;9] и 2 группа – 6 лет [3,5;10,8], p=0,5. Распределение детей по возрастным периодам в группах наблюдения было одинаковым: в обеих группах преобладали дети дошкольного возраста (2-6 лет) – 32 (61,5%) и 35 (50%), соответственно в 1 и 2 группах (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение по возрасту детей в группах наблюдения

Возраст	2–6 лет		7–9 лет		10–13 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 группа (n=52)	32	61,5	9	17,3	11	21,2
2 группа (n=70)	35	50,0	12	17,1	23	32,9

Продолжение таблицы 3.1

P	0,3	1,0	0,2

*p в многопольной таблице = 0,1

Распределение пациентов по методу выявления туберкулеза представлено в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Метод выявления туберкулеза у детей в группах наблюдения

Группы наблюдения	Метод выявления ТБ					
	По ТД		По контакту		По жалобам	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего (n=122)	56	45,9	43	35,2	23	18,9
1 группа (n=52)	34	65,4	13	25,0	5	9,6
2 группа (n=70)	22	31,4	30	42,9	18	25,7
p	0,001		0,04		0,025	

Туберкулез у детей 1 группы статистически значимо чаще выявляли по результатам иммунологических кожных тестов: 34 (65,4%); 95%ДИ [51,8;76,8] и 22 (31,4%); 95% ДИ [21,7;43,0], p=0,001, соответственно в 1 и 2 группах наблюдения. Дети 2 группы статистически значимо чаще были выявлены при обследовании по контакту 13 (25,0%); 95%ДИ[15,2;38,2] и 30 (42,9%); 95%ДИ[31,9;54,2], p=0,04 и по обращению за медицинской помощью с жалобами 5 (9,6%); 95%ДИ[4,2;20,6] и 18 (25,7%); 95%ДИ[16,9;37], p=0,025, соответственно, в 1 и 2 группах. Причиной позднего выявления (по жалобам) у 5 человек 1 группы, явился дефект наблюдения в ОЛС (нерегулярная туберкулинодиагностика, в том числе отказ родителей от ее проведения). Несмотря на то, что во 2 группе у большинства детей установлен контакт с источником инфекции, поздняя диагностика туберкулеза (по жалобам) в большинстве случаев обусловлена дефектом наблюдения по контакту (несвоевременное проведение рентгено-томографического обследования) – 72,2% (у 13 из 18 чел.), дефектом наблюдения ребенка в ОЛС: туберкулез у ребенка выявлен одновременно с источником инфекции – у 2 (11,1%), источник инфекции выявлен по ребенку – у 3 (16,7%).

Контакт с больным активным ТБ органов дыхания установлен у 20 (38,5%); 95%ДИ[26,4;51,0] в 1 группе и у 60 (85,7%); 95%ДИ [75,6;92,0] во 2 группе, p=0,00…, χ^2=27,454.

В 1 группе доля бактериовыделителей среди источников инфекции составила 17 (85%); 95%ДИ (63,9;94,7), без бактериовыделения – 3 (15%); 95%ДИ (5,2;36,0). У всех бактериовыделителей была сохранена лекарственная чувствительность МБТ к ПТП.

У источников инфекции 2 группы определена следующая устойчивость МБТ: МЛУ МБТ 47 (78,3%); 95%ДИ[66,3;86,8], пре-ШЛУ МБТ 7 (11,7%); 95%ДИ[5,7;22,2], монорезистентность (к изониазиду) 4 (6,7%); 95%ДИ[2,6;15,9], полирезистентность (изониазид и стрептомицин) 2 (3,3%); 95%ДИ[0,9;11,3].

У 4 детей (7,7%) 1 группы и у 10 (14,3%) 2 группы получены собственные данные о ЛУ МБТ из материала мокроты, БАЛ и операционного материала. Бактериовыделение отмечалось у 1 (1,9%) в 1 группе с установленной чувствительностью МБТ к ПТП и у 2 (2,9%) 2 группы, p=1,0 с установленной лекарственной устойчивостью МБТ к изониазиду и рифампицину.

Таким образом, имелись данные о лекарственной чувствительности МБТ у 21 (40,4%); 95%ДИ[28,2;53,9] детей 1 группы с сохранением чувствительности МБТ к ПТП и у всех 70 детей (100%) 2 группы. В общей сложности, у детей 2 группы определена МЛУ МБТ у 55 (78,6%); 95%ДИ[66,7;86,7], пре-ШЛУ у 9 (12,8%); 95%ДИ[6,9;22,6], к изониазиду у 4 (5,7%); 95%ДИ[2,2;13,7], изониазиду и стрептомицину у 2 (2,9%); 95%ДИ[0,8;9,8].

Проведена сравнительная оценка структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания, фаз туберкулезного процесса, частоты и характера осложнений специфического процесса между группами наблюдения.

Структура клинических форм оценивалась на период выявления туберкулеза у детей. Статистически значимых различий по структуре клинических форм в группах не выявлено. В обеих группах преобладал ТВГЛУ (25 (48,1%); 95%ДИ[35,1;61,3] и 22 (31,4%); 95%ДИ [21,8;43,0], p=0,1 соответственно в 1 и 2

группах) и ПТК (15 (28,8%); 95%ДИ [18,3;42,3] и 23 (32,9%); 95%ДИ [24,5;46,0], p=0,7, соответственно).

Отмечено, но без статистической разницы, что ОТЛ в 2,5 раза чаще выявлен в 1 группе у 5 (9,6%), во 2 группе у 3 (4,3%), p=0,2. У детей 2 группы в 2,5 раза чаще выявлен ИТЛ (у 2 (3,8%) в 1 группе, и 7 (10,0%), p=0,3); в 2,4 раза чаще выявляли туберкулезный плеврит/эмпиема плевры (у 3 (5,8%) в 1 группе и у 10 (14,3%) во 2 группе, p=0,1). Только во 2 группе были выявлены такие формы туберкулеза как казеозная пневмония у 1 ребенка и туберкулез множественных локализаций у 1 ребенка (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Структура клинических форм больных туберкулезом у детей в группах наблюдения

Клинические формы туберкулеза	Группы наблюдения				p
	1 группа (n=52)		2 группа (n=70)		
	Абс.	%	Абс.	%	
ТВГЛУ	25	48,1	22	31,4	0,1
ПТК	15	28,8	23	32,9	0,7
ОТЛ	5	9,6	3	4,3	0,2
ИТЛ	2	3,8	7	10,0	0,3
Туберкулема	1	1,9	2	2,9	1,0
Диссеминированный	1	1,9	1	1,4	1,0
Казеозная пневмония	0	0	1	1,4	1,0
Плеврит/эмпиема плевры	3	5,8	10	14,3	0,1
Туб. множественных локализаций	0	0	1	1,4	1,0

В обеих группах преобладали процессы в фазе уплотнения и частичной кальцинации: в 1 группе у 32 (61,5%); 95%ДИ [47,9;73,5], во 2 группе у 42 (60,0%); 95%ДИ [48,3;70,7], p=1,0. Процессы в фазе инфильтрации были выявлены несколько реже – у 20 (38,5%); 95%ДИ [26,5;52,0] и 28 (40,0%); 95%ДИ [48,3;70,7], p=1,0, соответственно.

Распространенные процессы встречались с одинаковой частотой в обеих группах – у 21 (40,4%); 95%ДИ [28,2;53,9] и у 36 (51,4%); 95%ДИ [39,9;62,7], p=0,3, соответственно в 1 и 2 группах; ограниченные несколько чаще – у 31 (59,6%); 95%ДИ [46,0;71,8] и у 34 (48,6%); 95%ДИ [37,2;60,0], p=0,3.

Различий между группами по частоте регистрации осложнений и их характеру выявлено не было. В 1 группе осложненное течение туберкулезного процесса отмечалось у 29 (55,8%); 95%ДИ [42,3;68,4], во 2 группе у 30 (42,9%); 95%ДИ [31,9;54,5], p=0,2.

Сочетание нескольких осложнений в виде очагов отсева, бронхолегочного поражения и туберкулеза бронха определялись у 2-х детей 1 группы (3,8%) и в 3,8 раза чаще у детей 2 группы – у 10 (14,3%), p>0,1. Два вида осложнений регистрировались в 1 группе у 1 (1,9%); 95%ДИ [0,3;10,1], во 2 группе у 9 (12,9%); 95%ДИ [6,9;22,6], три вида осложнений регистрировался в 1 группе у 1 (1,9%); 95%ДИ [0,3;10,1], во 2 группе у 1 (1,4%); 95%ДИ [0,2;7,6]. Таким образом, в 1 группе выявлено всего 32 осложнения, во 2 группе всего 41 осложнений. Структура осложнений представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Структура осложнений туберкулезного процесса у детей в группах наблюдения

Структура осложнений	Число осложнений						p
	Всего: (n=73)		1 группа (n=32)		2 группа (n=41)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Очаги диссеминации	41	56,2	20	62,5	21	51,2	0,4
Бронхолегочное поражение/ателектаз	16	21,9	8	25,0	8	19,5	0,6
Туберкулез бронха	9	12,3	2	6,25	7	17,1	0,3
Распад легочной ткани	7	9,6	2	6,25	5	12,2	0,5

В структуре осложнений туберкулезного процесса наиболее часто регистрировались очаги диссеминации – 20/32 (62,5%); 95%ДИ [45,2;77,1] и 21/41 (51,2%); 95%ДИ [36,5;65,7], p=0,4, соответственно в 1 и 2 группе, несколько реже бронхолегочное поражение/ателектаз – 8/32 (25,0%); 95%ДИ [13,2;42,1], и 8/41

(19,5%); 95%ДИ [10,2;34,0], p=0,6, соответственно и туберкулез бронха – 2/32 (6,25%); 95%ДИ [1,7;20,1] и 7/41 (17,1%); 95%ДИ [8,5;31,3], p=0,3, соответственно, распад легочной ткани – 2/32 (6,25%); 95%ДИ [1,7;20,1] и 5/41 (12,2%); 95%ДИ [5,3;25,5], p=0,5, соответственно.

Клиническая симптоматика оценивалась по наличию и характеру жалоб на момент выявления заболевания, наличию и степени выраженности симптомов интоксикации, легочных симптомов, изменений в клиническом анализе крови.

Жалобы на момент выявления туберкулезного процесса имели в 1 группе 18 (34,6%); 95%ДИ [23,1;48,2], во 2 группе 34(48,6%); 95%ДИ [37,2;60,1], p=0,1.

Структура и частота жалоб представлена в таблице 3.5, статистически значимой различий в группах не выявлено.

Таблица 3.5 – Характер и частота регистрации жалоб у детей в группах наблюдения на момент выявления заболевания

Характер жалоб	Частота регистрации жалоб						p
	Всего: (n=52)		1 группа (n=18)		2 группа (n=34)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Снижение аппетита, снижение веса	19	38,0	8	44,4	11	32,4	0,4
Повышенная потливость	6	12,0	2	11,1	4	11,8	0,4
Слабость, утомляемость	15	28,8	4	11,8	11	32,3	0,5
Гипертермия/ субфебрилитет	15	28,8	5	27,7	10	29,4	1,0
Кашель	26	50,0	9	50,0	17	50,0	1,0
Кровохарканье	1	2,0	0	0	1	2,9	1,0
Боль в грудной клетке при дыхании	5	10,0	0	0	5	14,7	0,1

Согласно таблице 3.5, статистически значимой разницы в характере выявленных жалоб не отмечено. Обращает на себя внимание, что жалобы в виде кровохарканья и болей в грудной клетке встречались только у детей 2 группы, что соответствует клиническим формам туберкулеза (казеозная пневмония и ИТЛ).

По характеру жалоб оценивали тип начала заболевания. Начало заболевания с отсутствием активных жалоб расценено как бессимптомное начало, которое отмечалось в 1 группе у 33 (63,5%); 95%ДИ [49,8;75,2], во 2 группе у 36 (51,4%); 95%ДИ [40,0;62,7], p=0,2. Бессимптомное начало у детей 1 группы отмечено при ТВГЛУ у 20/33 (60,6%), ПТК у 8/33 (24,2%), ОТЛ у 5/33 (15,2%) и у детей 2 группы при ТВГЛУ у 21/36 (58,3%), ПТК у 12/36 (33,3%), ОТЛ у 1/36 (2,8%), туберкулема у 2/36 (5,5%).

Подострый тип начала заболевания с наличием жалоб астено-невротического характера имели 14 (26,9%); 95%ДИ [16,7;40,2] в 1 группе и 16 (22,9%); 95%ДИ [14,6;33,9] во 2 группе, p=0,7. Данный вид начала заболевания был характерен в 1 группе для ТВГЛУ у 5/14 (35,8%), ПТК у 5/14 (35,8%), туберкулема у 1/14 (7,1%), ИТЛ у 1/14 (7,1%), диссеминированный у 1/14 (7,1%), эмпиема плевры 1/14 (7,1%) и у детей 2 группы для ТВГЛУ у 1/16 (6,2%), ПТК у 9/16 (56,3%), ОТЛ у 2/16 (12,5%), ИТЛ у 3/16 (18,8%), диссеминированный у 1/16 (6,2%).

Острое начало заболевания статистически значимо чаще регистрировалось у детей 2 группы: у 5 (9,6%); 95%ДИ [4,2;20,6] и у 18 (25,7%); 95%ДИ [16,9;37,0] p=0,03, χ^2=4,057, соответственно в 1 и 2 группах наблюдения, и протекало с высокой температурой, респираторными жалобами. Острое начало отмечалось у детей в 1 группе при ПТК у 2/5 (40,0%), ИТЛ у 1/5 (20,0%), плеврит/эмпиема плевры у 2/5 (40%), и у детей 2 группы при ИТЛ у 4/18 (22,2%), плеврит/эмпиема плевры у 10/18 (55,5%), ПТК у 2/18 (11,2%), казеозная пневмония у 1/18 (5,5%), туберкулез множественных локализаций у 1/18 (5,5%).

По частоте регистрации и характеру симптомов интоксикации статистически значимых различий между группами не отмечено. Симптомы интоксикации на момент выявления определялись в 1 группе у 41 (78,9%); 95%ДИ [65,9;87,7], во 2 группе у 64 (91,4%); 95%ДИ [82,5;96,0], p=0,1.

В большинстве случаев у детей имелись незначительные проявления симптомов интоксикации: в группах наблюдения преобладала слабая степень выраженности интоксикации – у 36 из 41 чел. с наличием симптомов интоксикации детей 1 группы (87,8%) и у 49 из 64 чел. (76,6%) у детей 2 группы (Таблица 3.6).

Умеренная степень интоксикации определялась у 4 (9,8%) и у 11 (17,2%), соответственно в группах наблюдения. Выраженная степень интоксикации в 1 группе была у 1 ребенка (2,4%) с диагнозом инфильтративный туберкулез легких (выраженная лихорадка, тахикардия, потливость, снижение аппетита) и у 4 детей (6,3%) 2 группы с диагнозом хроническая эмпиема плевры (3 чел.) и инфильтративный туберкулез (1 чел.), которая проявлялась в выраженной слабости, сниженным аппетитом и потерей массы тела, отставании в физическом развитии, функциональными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таблица 3.6 – Характер симптомов интоксикации у детей в группах наблюдения на момент выявления заболевания

Группа	Степень выраженности интоксикационного синдрома						p
	Слабая		Умеренная		Выраженная		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1 группа (n=41)	36	87,8	4	9,8	1	2,4	0,3
2 группа (n=64)	49	76,6	11	17,2	4	6,3	

Физикальные изменения в легких определялись в 1 группе у 3 (5,8%); 95%ДИ [2,0;15,6], во 2 группе у 14 (20,0%); 95%ДИ [12,3;30,8], p=0,03, χ^2=3,922: укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания при экссудативных плевритах и бронхо-легочных поражениях, единичные влажные хрипы при инфильтративном туберкулезе.

Изменения в клиническом анализе крови имели 28 (53,9%); 95%ДИ [40,5;66,7] в 1 группе и 39 (55,7%); 95%ДИ [44,1;66,7] детей во 2 группе, p=0,8. Наиболее часто в обеих группах встречались эозинофилия у 7 (13,5%) и 18 (25,7%), p=0,1, соответственно, и повышение СОЭ у 14 (26,9%) и 21 (30,0%), p=0,8, соответственно. Лейкоцитоз отмечался у 4 (7,7%) и 13 (18,6%), p=0,1, соответственно, лимфопения/лимфоцитоз – у 5 (9,6%) и 7 (10,0%), соответственно (Рисунок 3.1).

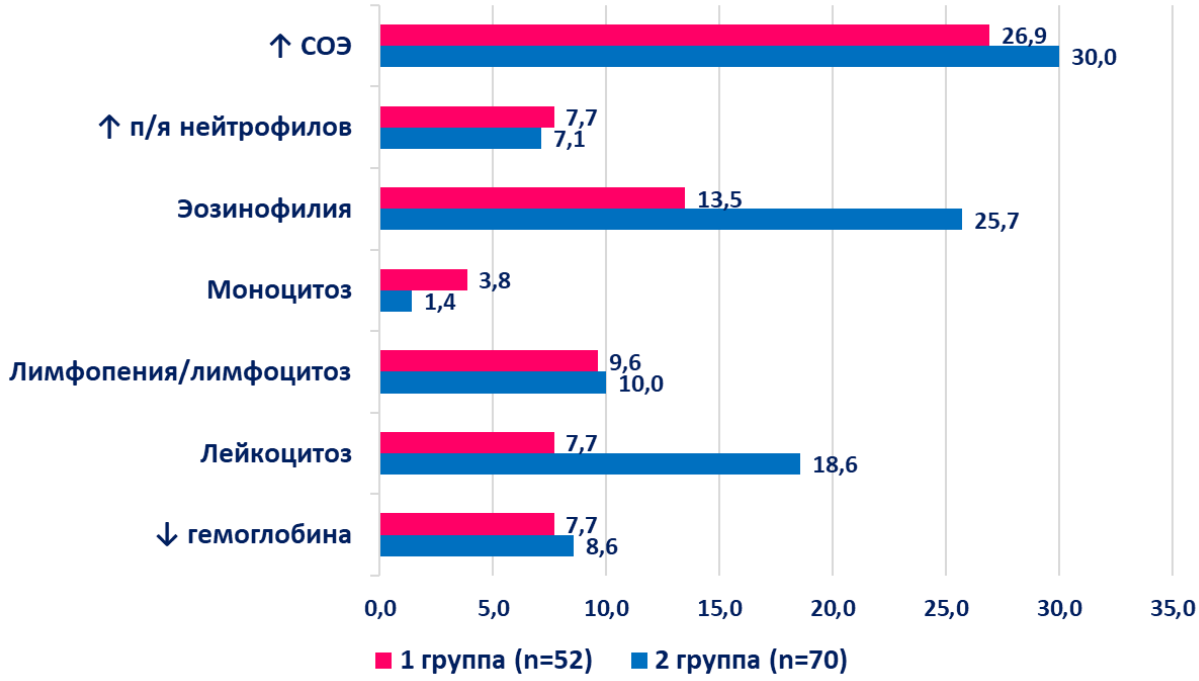


Рисунок 3.1 – Частота отклонений от нормальных значений различных показателей периферической крови в изучаемых группах, %

Степень отклонений от нормальных значений показателей периферической крови в группах наблюдения была незначительной.

Резюме

Результаты сравнительного анализа течения туберкулеза с ЛЧ и ЛУ МБТ у детей не выявили разницы в структуре клинических форм, фазе, распространенности, частоте и характере осложнений, клинико-лабораторных проявлений туберкулезного процесса, частоте и характере жалоб, степени симптомов интоксикации.

Среди клинических форм преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (48,1% и 31,4%; $p>0,05$ соответственно), первичный туберкулезный комплекс (28,8% и 32,9%; $p>0,05$). Однако в группе детей с ЛУ ТБ несколько чаще выявляли такие формы туберкулеза, как инфильтративный туберкулез легких (3,8% и 10,0%; $p>0,05$ соответственно), плеврит/эмпиема плевры

(5,8% и 14,3%; p>0,05 соответственно). Преобладали ограниченные процессы (59,6% и 48,6%; p>0,05). В большинстве случаев туберкулез был выявлен в фазе уплотнения и частичной кальцинации (61,5% и 60,0%; p>0,05, соответственно). Осложненное течение определялось в 55,8% и 42,9% случаев, в большинстве случаев в виде очагов диссеминации.

Большинство детей имели бессимптомное начало заболевания (63,5% и 51,4%; p>0,05 соответственно при ЛЧ и ЛУ ТБ). Острое начало заболевания чаще отмечено у детей с ЛУ ТБ (9,6% и 25,7%, p=0,03, χ^2=4,057 соответственно), что было обусловлено более частым выявлением таких форм как ИТЛ, туберкулезный плеврит и казеозная пневмония.

На момент выявления заболевания активно предъявляли жалобы, преимущественно астено-невротического характера 34,6% и 48,6%. При клиническом осмотре симптомы интоксикации определялись у большинства детей (78,9% и 91,4%), преимущественно слабой степени (87,8% и 76,7% соответственно).

Изменения в клиническом анализе крови имели 53,9% и 55,7% пациентов с преимущественным увеличением СОЭ, эозинофилией, лимфоцитозом или лимфопенией в обеих группах с незначительной степенью отклонений от нормальных значений показателей.

Дети с ЛЧ ТБ преимущественно выявлялись по результатам кожных иммунологических тестов (65,4%). Дети с ЛУ ТБ чаще выявлялись при обследовании по контакту (42,9%).

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В данной главе приводятся результаты сравнительного изучения состава и частоты нарушений кишечной и вагинальной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала противотуберкулезной химиотерапии и на этапе лечения и их отличие от микробиоты здоровых детей, а также состояние микробиоты кишечника в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса.

4.1 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала противотуберкулезной химиотерапии и на этапе лечения

(Результаты главы 4.1. отражены в статье: 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. –Т.0, №1. С.82–96. – doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-82-96)

Проведено одномоментное сплошное исследование состояния кишечной микробиоты всем детям при поступлении в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ». В зависимости от наличия или отсутствия предшествующей противотуберкулезной ХТ на момент поступления, было выделено 2 группы пациентов:

1 группа (n=57) – дети, больные ТБ органов дыхания, обследованные до начала ХТ;

2 группа (n=65) – дети, больные ТБ органов дыхания, поступившие на этапе химиотерапии для продолжения лечения и обследованные при поступлении на разных сроках противотуберкулезной химиотерапии.

Группа сравнения (n=31) – дети I–II группы здоровья, набранная для сравнения показателей микробиоты кишечника с детьми 1 группы с целью определения особенностей состояния микробиоценоза кишечника на фоне активного туберкулезного процесса.

Проводилась оценка состояния микробиоты кишечника по 3 параметрам: определялась частота выявления симбионтов микробиоты кишечника, их абсолютное количество, частота отклонений абсолютного количества от референтных значений отдельно по каждому представителю микробиоты.

4.1.1 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания до начала ХТ

1 группа (n=57) – дети, больные ТБ органов дыхания, обследованные до начала ХТ. Группа сравнения (n=31) – дети I–II группы здоровья.

Сравнительное изучение частоты обнаружения ДНК представителей фекальных масс у детей в группах наблюдения

Согласно нашим данным, при сравнении частоты выявления представителей нормобиоты, маркеров патогенности и резистентности и грибов у детей 1 группы и здоровых детей статистически значимой разницы не получено (Рисунок 4.1). Группы различались по одному представителю условно-патогенной микробиоты: статистически значимо реже определялся *Clostridium perfringens gr.* у детей 1 группы – 40 (70,2%) по сравнению с группой сравнения – 28 (90,3%), (χ^2=3,565, p=0,03).

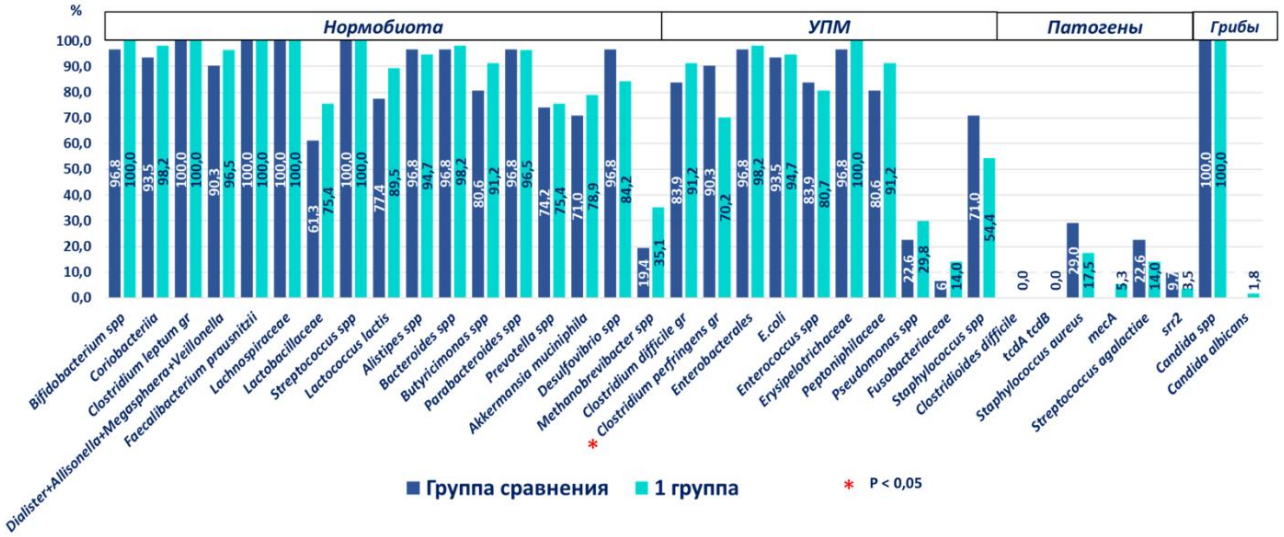


Рисунок 4.1 – Частота обнаружения представителей микробиоты кишечника у детей в группах наблюдения, (%)

Сравнительное изучение количественного уровня ДНК представителей фекальных масс у детей в группах наблюдения

Количественный уровень (абсолютное количество) представителей кишечной микробиоты в группах наблюдения оценивался по сравнению с референтными значениями и между группами.

Медиана количественного уровня нормобиоты, УПМ, маркеров патогенности и резистентности и дрожжеподобных грибов у детей 1 группы и группы сравнения не выходила за пределы колебаний референтных значений (Таблица 4.1). Группы различались только по двум представителям кишечной микробиоты. У детей больных ТБ органов дыхания по сравнению со здоровыми отмечалось статистически значимое более высокое количество представителя нормобиоты *Coriobacteriia* (Lg 7,4[7,0;7,8] ГЭ/г и Lg 6,8[6,5;7,6] ГЭ/г, p=0,01), а среди представителей УПМ отмечено более низкое количество *Clostridium perfringens gr. (*Lg 4,5[0,0;5,3] ГЭ/г и Lg 5,2[4,9;5,7] ГЭ/г, соответственно, p=0,002).

Таблица 4.1 – Количественные показатели представителей нормобиоты, УПМ, маркеров патогенности и грибов у детей в группах наблюдения

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в группах наблюдения Me [Q1; Q3], LgX (ГЭ/г кала)			Референтный интервал
	Группа сравнения (n=31)	1 группа (n=57)	p Манна-Уитни	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,1[8,4;9,5]	9,1[8,6;9,3]	p=0,8	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)				
Actinomycetota (Actinobacteria)				
Bifidobacterium spp.	8,0[7,4;8,4]	8,0[7,7;8,3]	p=0,8	6,0-9,0
Coriobacteriia	6,8[6,5;7,6]	7,4[7,0;7,8]	**p=0,01**	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)				
Clostridium leptum gr.	8,7[8,3;9,1]	8,6[8,2;9,0]	p=0,4	6,5-10
Dialister+Allisonella+Megasphaera+ Veillonella	6,7[5,9;7,5]	7,2[6,6;7,6]	p=0,1	6-8,7
Faecalibacterium prausnitzii	7,6[7,1;7,9]	7,3[6,9;8,0]	p=0,3	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,3[8,0;8,7]	8,3[8,0;8,6]	p=0,8	7,5-10

Продолжение таблицы 4.1

Lactobacillaceae	4,5[0,0;5,4]	4,6[4,0;5,6]	p=0,2	<0,0
Streptococcus spp.	6,9[6,5;7,4]	7,2[6,7;7,4]	p=0,5	5,5-8,6
Lactococcus lactis	5,3[4,3;6,1]	5,3[4,5;5,8]	p=0,8	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)				
Alistipes spp.	7,0[6,3;7,3]	6,8[6,2;7,2]	p=0,4	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,1[6,5;7,7]	7,4[6,8;7,6]	p=0,7	7,0-8,9
Butyricimonas spp.	5,0[4,3;5,5]	5,3[4,7;5,7]	p=0,2	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	6,0[5,7;6,8]	6,5[5,9;6,8]	p=0,4	5,7-7,0
Prevotella spp.	5,0[2,1;6,9]	6,9[4,0;7,8]	p=0,1	0,0-9,0
Другие				
Akkermansia muciniphila	5,5[4,4;6,2]	5,7[3,8;6,7]	p=0,2	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	5,5[4,5;6,2]	5,6[4,8;6,3]	p=0,5	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp.	0,0[0,0;2,4]	0,0[0,0;6,6]	p=0,08	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	16[14;16]	15[14;16]	p=0,3	≥10
Сумма нормобиоты	9,0[8,7;9,5]	9,0[8,7;9,3]	p=0,8	8,0-10,2
Доля нормобиоты, %	99,1[97,8;99,6]	99,1[98,4;99,3]	p=0,6	≥80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА				
Clostridium difficile gr.	5,8[4,9;6,7]	5,7[5,2;6,3]	p=0,9	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr.	5,2[4,9;5,7]	4,5[0,0;5,3]	**p=0,002**	0,0-6,0
Enterobacterales	6,1[5,0;7,0]	6,1[5,3;7,0]	p=0,8	6,0-8,5
E. coli	5,6[4,8;6,6]	5,6[4,8;6,2]	p=0,7	5,5-8,2
Enterococcus spp.	4,9[4,5;5,5]	5,0[4,4;5,5]	p=0,9	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	6,3[5,9;7,0]	6,6[6,2;6,9]	p=0,6	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,9[4,2;5,2]	4,5[4,3;5,1]	p=0,2	0,0-6,0
Pseudomonas spp.	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;4,1]	p=0,4	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,3	0,0-6,5
Staphylococcus spp.	4,0[0,0;4,6]	4,0[0,0;4,5]	p=0,5	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,2[6,3;7,5]	7,1[6,6;7,3]	p=0,7	5,9-8,5
Доля УПМ, %	0,9[0,5;2,3]	0,9[0,7;1,6]	p=0,6	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ				

Продолжение таблицы 4.1

Streptococcus agalactiae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,2	0,0-4,4
srr2	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,2	
Clostridioides difficile	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	NA	0,0
tcdA tcdB	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	NA	
Staphylococcus aureus	0,0[0,0;3,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,3	0,0-4,5
mecA	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,2	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
Candida spp.	6,0[5,5;6,4]	6,1[5,5;7,0]	p=0,6	0,0-6,5
C.albicans	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,5	0,0

В группах статистически значимых различий по ОБМ не наблюдалось: 1-я группа – Lg 9,1[8,6;9,3] ГЭ/г и группа сравнения – Lg 9,1[8,4;9,5] ГЭ/г p=0,8. По показателю разнообразия нормобиоты группы не отличались –15[14;16] и 16[14;16] соответственно, p=0,3.

Не выявлено различий по долевому составу нормобиоты и УПМ в составе ОБМ. Доля нормобиоты составила в 1 группе 99,1% [98,4;99,3] и в группе сравнения 99,1% [97,8;99,6], доля УПМ в 1 группе составила 0,9% [0,7;1,6] и 0,9% [0,5;2,3] в группе сравнения наблюдения, p>0,05.

На рисунках 4.2 и 4.3 приведен состав микробной популяции кишечника на уровне филумов в группах наблюдения. Анализ таксономического состава микробиоты кишечника у детей показал, что доминирующим в группах наблюдения были филумы *Bacillota (Firmicutes)* - 78,1% и 85,1% соответственно в 1 группе и группе сравнения, *Actinomycetota (Actinobacteria)* – 14,5% и 11,1%, и *Bacteroidota (Bacteroidetes)* – 6,9% и 3,5%, соответственно.

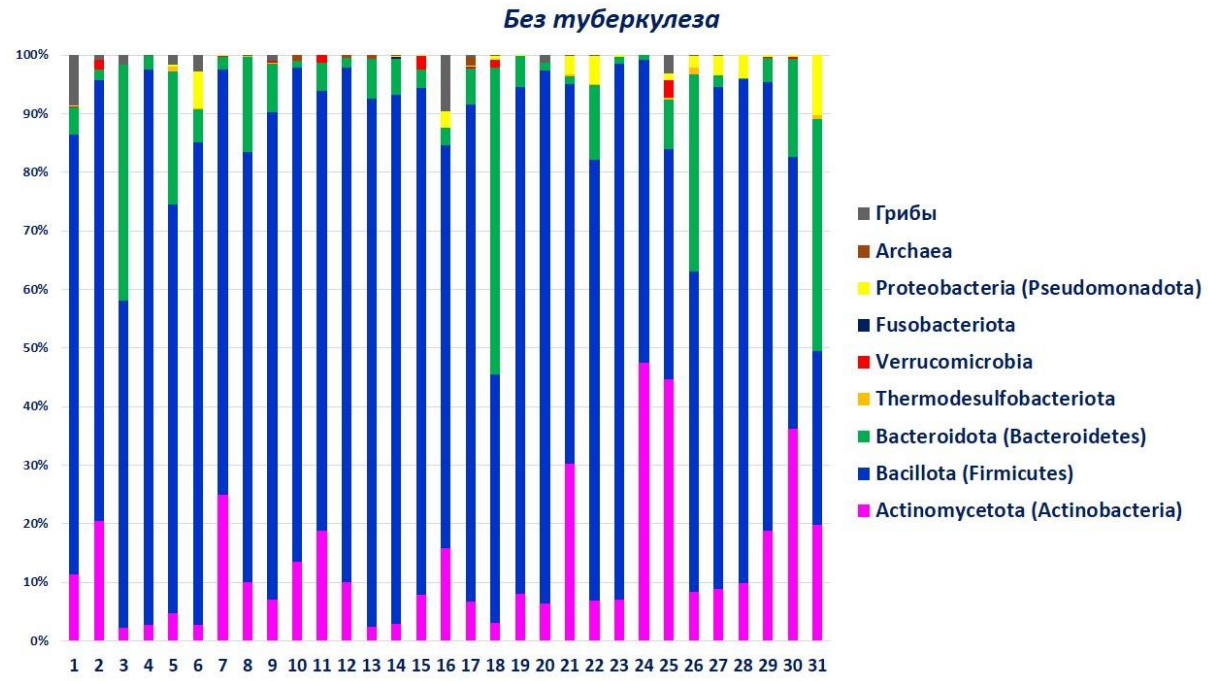


Рисунок 4.2 – Таксономический состав микробиоты кишечника на уровне филумов у отдельных детей группы сравнения

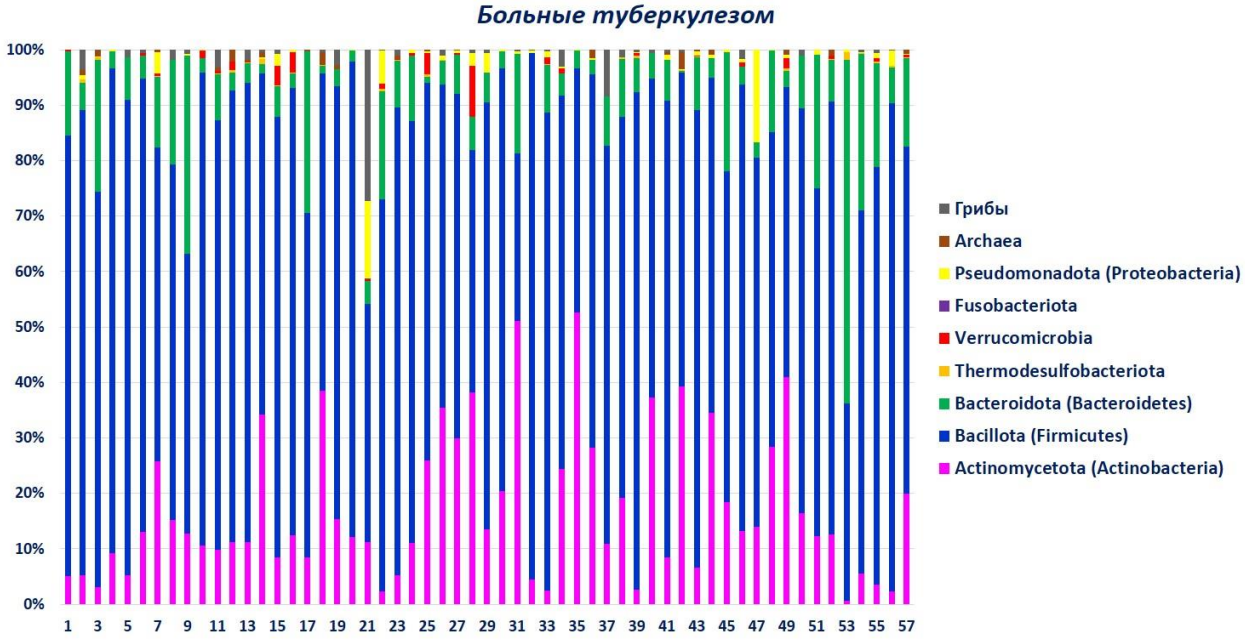


Рисунок 4.3 – Таксономический состав микробиоты кишечника на уровне филумов у отдельных пациентов с ТБ органов дыхания до ХТ

По долевому распределению филумов группы статистически значимо не отличались (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Долевой состав представителей филумов кишечной микробиоты по отношению к ОБМ у детей в группах наблюдения, (%)

Филум (тип) микроорганизмов	Группы наблюдения		p
	Группа сравнения (n=31)	1 группа (n=57)	
Actinomycetota (Actinobacteria)	11,1%	14,5%	0,5
Bacillota (Firmicutes)	85,1%	78,1%	0,7
Bacteroidota (Bacteroidetes)	3,5%	6,9%	0,3
Thermodesulfobacteriota	0	0,1%	0,5
Verrucomicrobia	0	0,1%	0,3
Fusobacteriota	0	0	0,3
Pseudomonadota (Proteobacteria)	0,2%	0,2%	0,7
Archaea	0	0	0,1
Грибы	0,1%	0,2%	0,4

Сравнительная оценка частоты регистрации нарушений по отдельным представителям микробиоты кишечника в группах наблюдения

Проведена оценка частоты выявления нарушений по представителям микробиоты кишечника в группах наблюдения, которая рассчитывалась по частоте регистрации отклонений абсолютного показателя каждого представителя от референтных значений.

При сравнении частоты выявления нарушений в 1 группе и группе сравнения статистически значимая разница отмечена только по одному представителю нормобиоты: у детей 1 группы нарушение представителя филума *Bacillota (Firmicutes) Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* выявлялись реже – у 6 (10,5%), в то время как в группе сравнения у 9 (29,0%), соответственно, p=0,04 (Таблица 4.3).

Грибы рода *Candida* spp. в повышенном количестве определялись в 2 раза чаще – 25 (43,8%) у больных ТБ органов дыхания по сравнению с здоровыми детьми 7 (22,6%), p>0,05.

Таблица 4.3 – Частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей в группах наблюдения (в таблице представлены показатели с выявленными нарушениями), (%)

Показатель микробиоты	Группы наблюдения									
	Группа сравнения (n=31)					1 группа (n=57)				
	Норма	Имели нарушение	В том числе			Норма	Имели нарушение	В том числе		
			Отсутствовали м/о	Снижено	Повышено			Отсутствовали м/о	Снижено	Повышено
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bifidobacterium spp.	29 93,5%	2 6,5%	1 3,2%	1 3,2%	0	55 96,5%	2 3,5%	0	2 3,5%	0
Coriobacteriia	26 83,8%	5 16,1%	2 6,5%	3 9,7%	0	54 94,7%	3 5,3%	1 1,8%	2 3,5%	0
Dialister+ Allisonella+ Megasphaera+ Veillonella	22 71,0%	9 29,0%	3 9,7%	6 19,4 %	0	51 89,5%	6* 10,5%	2 3,5%	4 7,0%	0
Lachnospiraceae	28 90,3%	3 9,7%	0	3 9,7%	0	56 98,2%	1 1,8%	0	1 1,8%	0
Lactobacillaceae	19 69,6%	12 30,4%	12 30,4%	0	0	43 75,4%	14 24,6%	14 24,6%	0	0
Streptococcus spp.	30 96,8%	1 3,2%	0	1 3,2%	0	53 92,9%	4 7,1%	0	4 7,1%	0
Alistipes spp.	25 80,6%	6 19,4%	1 3,2%	5 16,2 %	0	47 82,5%	10 17,5%	3 5,3%	7 12,3 %	0
Bacteroides spp.	17 54,8%	14 45,2%	1 3,2%	13 42%	0	38 66,7%	19 33,3%	1 1,8%	18 31,6 %	0
Butyricimonas spp.	15 48,4%	16 51,6%	6 19,3%	10 32,3 %	0	36 63,2%	21 36,8%	5 8,8%	16 28,0 %	0
Parabacteroides spp.	23 74,2%	8 25,8%	1 3,2%	7 22,6 %	0	47 82,5%	10 17,5%	2 3,5%	8 14,0 %	0
Clostridium difficile gr.	26 83,8%	5 16,2%	5 16,2%	0	0	52 91,2%	5 8,8%	5 8,8%	0	0
Clostridium perfringens gr.	30 96,8%	1 3,2%	-	0	1 3,2%	56 96,5%	1 1,8%	-	0	1 1,8%
Enterobacterales	16 51,6%	15 48,4%	1 3,2%	14 45,2 %	0	31 54,4%	26 45,6%	1 1,8%	25 43,8 %	0
E. coli	16 51,6%	15 48,4%	2 6,5%	12 38,7 %	1 3,2%	34 59,6%	23 40,4%	3 5,3%	19 33,3 %	1 1,8%
Erysipelotrichaceae	22 71,0%	9 29,0%	1 3,2%	5 16,1 %	3 9,7%	48 84,2%	9 15,8%	0	5 8,8%	4 7,0%
Peptoniphilaceae	30 96,8%	1 3,2%	-	0	1 3,2%	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%
Pseudomonas spp.	31 100%	0	-	0	0	56 98,2%	1 1,8%	-	0	1 1,8%

Продолжение таблицы 4.3

Fusobacteriaceae	30 96,8%	1 3,2%	-	0	1 3,2%	57 100%	0	-	0	0
Staphylococcus spp.	30 96,8%	1 3,2%	-	0	1 3,2%	57 100%	0	-	0	0
Streptococcus agalactiae	26 83,9%	5 26,1%	-	0	5 26,1 %	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%
srr2	28 90,3%	3 9,7%	-	0	3 9,7%	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%
Clostridioides difficile	31 100%	0	-	0	0	57 100%	0	-	0	0
tcdA tcdB	31 100%	0	-	0	0	57 100%	0	-	0	0
Staphylococcus aureus	29 93,5%	2 6,5%	-	0	2 6,5%	53 93,0%	4 7,0%	-	0	4 7,0%
mecA	31 100%	0	-	0	0	54 94,7%	3 5,3%	-	0	3 5,3%
Candida spp.	24 77,4%	7 22,6%	-	0	7 22,6 %	32 56,2%	25 43,8%	-	0	25 43,8%
C.albicans	31 100%	0	-	0	0	56 98,2%	1 1,8%	-	0	1 1,8%
* — статистически значимая разница между группами (p <0,05)										

4.1.2 Состояние кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса

Изучение состояния кишечной микробиоты в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса проводилось в группе детей, больных ТБ органов дыхания до начала ХТ (57 чел.). Проводился анализ абсолютного количества ДНК симбионтов кишечника и частоты выявления отклонений показателей от референтных значений у детей в зависимости от клинической формы, фазы процесса, распространенности туберкулезного процесса и наличия осложнений.

Общая бактериальная масса у детей, больных туберкулезом, до ХТ была на уровне референтных значений.

Установлено, что состояние кишечной микробиоты не зависело от особенностей течения туберкулезного процесса. Медиана абсолютного количества ДНК представителей кишечной микробиоты не выходила за пределы референтных значений у детей с различными клиническими формами туберкулеза, различными фазами процесса, наличием осложненного течения, разной распространенностью

процесса и была сопоставима с аналогичными показателями группы здоровых детей, за исключением грибов рода *Candida* spp., который у детей с клинической формой ТВГЛУ был выше референтных значений, но без статистически значимой разницы (Таблица 4.4).

Среди представителей УПМ количество *Clostridium perfringens gr.* у детей, больных туберкулезом, не зависимо от фазы, распространенности процесса и наличия осложнений, было статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых детей, но в пределах референтных значений.

Различий в количественном уровне маркеров патогенности в группах не наблюдалось.

Таблица 4.4 – Количественные показатели кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом, в зависимости от клинической формы туберкулеза, распространенности и фазы туберкулезного процесса, наличия осложнений («р» рассчитывался с помощью теста Манна–Уитни)

Характеристика туберкулезного процесса	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты Me [Q1; Q3], Lg X (ГЭ/г кала)												
	Разнообразие нормобиоты	Доля нормобиоты, %	Доля УПМ, %	*Bifidobacterium* spp.	*Lactobaci-l laceae*	*Clostridium leptum gr.*	*Parabacteroides* spp.	*Dialister+ Allisonella +Megasphaera+Veillonella*	*Streptococcus* spp.	*Enterobacterales*	*Clostridium perfringens* gr.	*Clostridioides difficile*	*Candida* spp.
Референтные значения	≥10	≥80%	0–20%	6,0-9,0	<0-8,8	6,5-10	5,7-7,0	6-8,7	5,5-8,6	6,0-8,5	0,0-6,0	0,0	0,0-6,5
Клиническая форма													
ТВГЛУ (n=22)	16 [15;16]	99,1 [98,7;99,4]	0,9 [0,6;1,3]	7,9 [7,6;8,1]	4,7 [4,0;5,8]	8,4 [8,2;9,0]	6,5 [6,0;6,8]	7,1 [6,6;7,6]	7,1 [6,7;7,4]	5,9 [5,2;6,9]	5,0 [1,0;5,6]	0[0;0]	**6,7 [5,5;7,2]**
ПТК (n=28)	15 [14;16]	99,1 [98,3;99,3]	1,0 [0,7;1,7]	8,0 [7,7;8,3]	4,4 [0,0;5,3]	8,7 [8,1;9,0]	6,2 [5,8;6,8]	7,1 [6,4;7,5]	7,3 [6,8;7,4]	6,3 [5,5;6,9]	4,5 [0,0;5,3] *	0[0;0]	5,9 [5,4;6,8]
ОТ/Туберкулема (n=5)	16 [15;16]	99,5 [99,1;99,6]	0,5 [0,4;0,9]	8,3 [8,3;8,6]	6,1 [4,9;7,1]	8,9 [8,8;9,0]	6,8 [6,3;7,0]	7,7 [7,2;7,9]	7,0 [6,7;7,2]	6,1 [5,8;6,1]	4,0 [0,0;0,0]*	0[0;0]	5,9 [5,7;6,8]
Диссеминированный (n=2)	16 [16;16]	97,3 [97,2;97,3]	1,2 [1,1;1,8]	8,1 [8,0;8,1]	5,3 [5,0;5,5]	8,5 [8,4;8,5]	6,5 [6,5;6,5]	7,0 [6,9;7,2]	6,2 [6,0;6,3]	5,8 [5,2;6,5]	4,6 [4,6;4,76]	0[0;0]	6,2 [5,5;6,8]
Распространенность туберкулезного процесса													
Распространенные (n=16)	15 [14;16,3]	99,0 [98,6;99,2]	1,0 [0,8;1,4]	8,0 [7,7;8,0]	4,5 [4,1;5,5]	8,5 [8,3;8,6]	6,1 [5,5;6,4]	6,7 [6,6;7,4]	7,0 [6,5;7,4]	5,8 [4,9;6,3]	4,6 [3,0;5,5]*	0[0;0]	6,5 [5,8;7,2]
Ограниченные (n=41)	16 [15;16]	99,1 [98,4;99,3]	0,9 [0,7;1,6]	8,0 [7,7;8,4]	4,8 [0,0;5,6]	8,7 [8,2;9,0]	6,6 [6,2;6,9]	7,2 [6,6;7,7]	7,2 [6,8;7,4]	6,4 [5,6;7,0]	4,6 [0,0;5,3]*	0[0;0]	5,9 [5,4;6,8]
Фаза туберкулезного процесса													
Инфильтрации (n=21)	15 [14;16]	99,1 [97,4;99,2]	0,9 [0,8;2,6]	8,0 [7,9;8,3]	4,7 [4,3;5,9]	8,9 [8,5;9,0]	6,6 [5,9;6,8]	7,5 [7,0;8,0]	7,1 [6,8;7,4]	6,4 [5,3;7,0]	4,5 [4,0;5,4] *	0[0;0]	6,5 [5,7;7,2]

Продолжение таблицы 4.4

Уплотнения и частичной кальцинации (n=36)	16 [14;16,3]	99,1 [98,7;99,3]	1,0 [0,7;1,3]	8,0 [7,7;8,3]	4,6 [3,0;5,4]	8,4 [8,2;8,9]	6,3 [5,9;6,8]	6,9 [6,5;7,3]	7,2 [6,6;7,4]	6,1 [5,5;6,9]	4,6 [0,0;5,2] *	0[0;0]	6,0 [5,4;6,9]
Наличие осложненного течения туберкулезного процесса													
Осложнения есть (n=24)	15,5 [14;16]	99,0 [98,5;99,2]	1,0 [0,8;1,6]	8,0 [7,6;8,3]	5,1 [4,1;5,9]	8,5 [8,2;9,0]	6,3 [5,8;6,8]	7,1 [6,6;7,5]	7,3 [6,8;7,4]	5,8 [5,0;7,0]	4,7 [0,0;5,4] *	0[0;0]	6,3 [5,3;7,0]
Без осложнений (n=33)	15 [14;16]	99,1 [98,4;99,4]	0,9 [0,6;1,6]	8,0 [7,9;8,3]	4,5 [0,0;5,2]	8,7 [8,4;9,0]	6,5 [5,9;6,8]	7,2 [6,6;7,6]	7,2 [6,6;7,4]	6,1 [5,5;6,8]	4,5 [0,0;5,2] *	0[0;0]	6,0 [5,6;6,9]
Здоровые дети (n=31)	16 [14;16]	99,1 [97,8;99,6]	0,9 [0,5;2,3]	8,0 [7,4;8,4]	4,5 [0,0;5,4]	8,7 [8,3;9,1]	6,0 [5,7;6,8]	6,7 [5,9;7,5]	6,9 [6,5;7,4]	6,1 [5,0;7,0]	5,2 [4,9;5,7]	0[0;0]	6,0 [5,5;6,4]
* – статистически значимая разница по сравнению со здоровыми детьми (p <0,05)													

Не выявлено статистически значимой разницы в частоте отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей в зависимости от клинической формы туберкулеза (Рисунок 4.4).

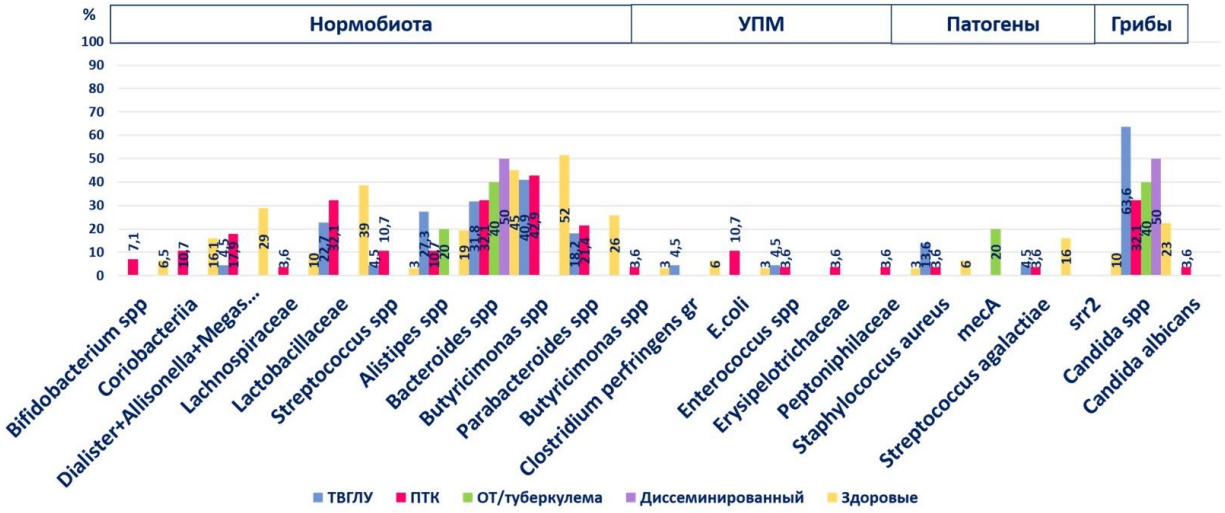


Рисунок 4.4 – Частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей в зависимости от клинической формы туберкулеза, (%)

Согласно полученным данным статистически значимых различий по частоте нарушений показателей нормобиоты в филумах в зависимости от течения туберкулезного процесса (клинической формы, распространенности, фазы туберкулезного процесса и наличия осложнений) у детей не отмечено ($p>0,05$) (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Частота выявления нарушений представителей филумов кишечной микробиоты в зависимости от течения туберкулезного процесса

Характеристика туберкулезного процесса	Филум (тип) микроорганизмов			
	Actinomycetota (Actinobacteria)	*Bacillota (Firmicutes)*	*Bacteroidota (Bacteroidetes)*	*Другие*
Клинические формы: ТВГЛУ (n=22)	0	7 (25%)	11 (50%)	0
ПТК (n=28)	4 (14,3%)	12 (42,9%)	13 (46,4%)	0
ОТЛ/туберкулема (n=5)	0	0	3 (60%)	0
Диссеминированный (n=2)	0	0	1 (50%)	0

Продолжение таблицы 4.5

Распространенные (n=16)	1 (6,3%)	4 (25%)	9 (56,3%)	0
Ограниченные (n=41)	3 (7,3%)	14 (34,1%)	18 (43,9%)	0
Инфильтрации (n=21)	2 (9,5%)	6 (28,6%)	11 (52,4%)	0
Уплотнения и частичной кальцинации (n=36)	3 (9,3%)	13 (36,1%)	17 (47,2%)	0
Осложнения есть (n=24)	3 (12,5%)	5 (20,8%)	11 (45,8%)	0
Осложнений нет (n=33)	2 (6,1%)	12 (36,4%)	16 (48,5%)	0
Группа здоровых детей (n=31)	5 (16,1%)	12 (30,4%)	16 (51,6%)	0

4.1.3 Сравнительная характеристика состояния кишечной микробиоты у детей с туберкулезом органов дыхания, впервые обследованных до начала и на разных сроках химиотерапии

Для изучения особенностей состояния кишечной микробиоты у детей, получающих противотуберкулезную ХТ (без учета режима ХТ), были выделены 2 группы наблюдения:

1 группа (n=57) – дети, больные ТБ органов дыхания, обследованные до начала ХТ.

2 группа (n=65) – дети, больные ТБ органов дыхания, поступившие в ФГБНУ «ЦНИИТ» из других стационаров на этапе химиотерапии для продолжения лечения, первичное обследование микробиоты которых проведено на разных сроках противотуберкулезной химиотерапии при поступлении.

Сравнительное изучение частоты обнаружения ДНК представителей фекальных масс у детей в группах наблюдения

Состав микробиоты кишечника у детей 2 группы значительно отличался от состава микробиоты детей 1 группы наблюдения (Рисунок 4.5).

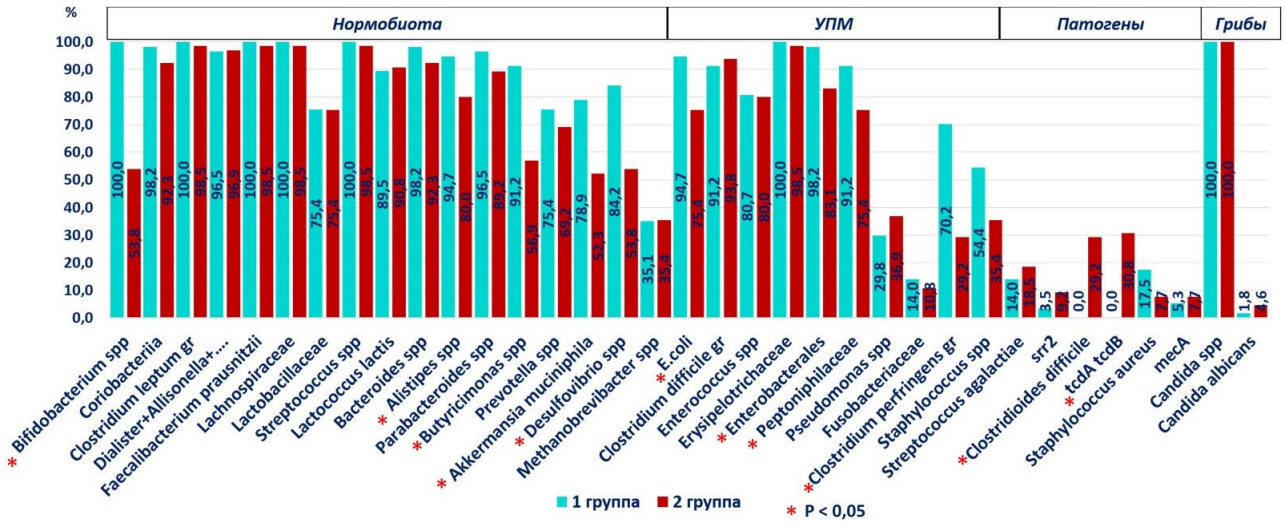


Рисунок 4.5 – Частота обнаружения представителей микробиоты кишечника у детей в группах наблюдения, (%)

Среди представителей нормобиоты у детей 2 группы статистически значимо реже определялись *Bifidobacterium* spp. по сравнению с 1 группой – 35 (53,8%) и 57 (100%), соответственно, χ^2=32,442, p=0,0000…; *Butyricimonas* spp. – 37 (56,9%) и 52 (91,2%) соответственно, χ^2=16,415, p=0,00002; *Alistipes* spp. – 52 (80,0%) и 54 (94,7%) соответственно, χ^2=5,261, p=0,03; *Akkermansia muciniphila* – 34 (52,3%) и 45 (78,9%) соответственно, χ^2=8,312, p=0,03; *Desulfovibrio* spp. – 35 (53,8%) и 48 (84,2%) соответственно, χ^2 =11,516, p=0,0004.

Среди представителей УПМ у детей 2 группы по сравнению с 1 группой статистически значимо реже обнаруживались *Clostridium perfringens gr.* – 19 (29,2%) и 40 (70,2%) и, χ^2 =17,164, p=0,00002; *Enterobacterales* – 54 (83,1%) и 56 (98,2%), χ^2 =6,261, p=0,005, *Peptoniphilaceae* – 49 (75,4%) и 52 (91,2%), χ^2 =4,295, p=0,03, *E.coli* – 49 (75,4%) и 54 (94,7%), χ^2 =7,241, p=0,005.

У детей 2 группы статистически значимо чаще были выявлены ДНК представителей маркеров патогенности *Clostridioides difficile* – 19 (29,2%), χ^2=17,574, p=0,0000…, с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA* и *tcdB)* – 20 (30,8%), χ^2=18,792, p=0,0000... , в то время как у детей 1 группы данные патогены отсутствовали.

Грибы рода *Candida* spp. определялись у всех детей в группах наблюдения.

Сравнительное изучение количественного (абсолютного) уровня ДНК представителей фекальных масс у детей в группах наблюдения

Количественный уровень представителей кишечной нормобиоты у детей 2 группы значительно отличался от 1 группы. Медиана количественного уровня была статистически значимо ниже у представителей нормобиоты во 2 группе: *Bifidobacterium* spp. Lg 3,0[0,0;7,6] ГЭ/г и Lg 8,0[7,7;8,3] ГЭ/г, p=0,00…., *Butyricimonas* spp. Lg 3,5[0,0;4,8] ГЭ/г и Lg 5,3[4,7;5,7] ГЭ/г, p=0,001, *Coriobacteriia* Lg 6,7[6,1;7,1] ГЭ/г и Lg 7,4[7,0;7,8] ГЭ/г, p=0,00…, *Akkermansia muciniphila* Lg 3,3[0,0;6,3] ГЭ/г и Lg 5,7[3,8;6,7] ГЭ/г, p=0,006 и *Desulfovibrio* spp. Lg 3,4[0,0;6,2] ГЭ/г и Lg 5,6[4,8;6,3] ГЭ/г, p=0,02, соответственно (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Количественные показатели представителей нормобиоты кишечника детей в группах наблюдения до ХТ и на фоне ХТ

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в группах наблюдения Me [Q1; Q3], Lg X (ГЭ/г кала)			Референтный интервал
	1 группа (n=57)	2 группа (n=65)	p Манна-Уитни	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,1[8,6;9,3]	9,0[8,7;9,3]	p=0,9	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)				
Actinomycetota (Actinobacteria)				
Bifidobacterium spp.	8,0[7,7;8,3]	**3,0[0,0;7,6]**	**p=0,00..**	6,0-9,0
Coriobacteriia	7,4[7,0;7,8]	6,7[6,1;7,1]	**p=0,00..**	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)				
Clostridium leptum gr.	8,6[8,2;9,0]	8,7[8,4;9,0]	p=0,6	6,5-10
Dialister+Allisonella+Megasphaera+ Veillonella	7,2[6,6;7,6]	7,2[6,6;7,5]	p=0,9	6-8,7
Faecalibacterium prausnitzii	7,3[6,9;8,0]	7,4[6,6;7,8]	p=0,5	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,3[8,0;8,6]	8,3[8,0;8,5]	p=0,9	7,5-10
Lactobacillaceae	4,6[4,0;5,6]	4,8[4,3;5,3]	p=0,9	<0,0
Streptococcus spp.	7,2[6,7;7,4]	7,0[6,5;7,4]	p=0,5	5,5-8,6

Продолжение таблицы 4.6

Lactococcus lactis	5,3[4,5;5,8]	5,4[4,9;6,2]	p=0,3	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)				
Alistipes spp.	6,8[6,2;7,2]	6,5[5,3;7,2]	p=0,1	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,4[6,8;7,6]	7,2[6,8;7,7]	p=0,8	7,0-8,9
Butyricimonas spp.	5,3[4,7;5,7]	**3,5[0,0;4,8]**	**p=0,001**	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	6,5[5,9;6,8]	6,2[5,1;6,8]	p=0,1	5,7-7,0
Prevotella spp.	6,9[4,0;7,8]	6,6[0,0;7,4]	p=0,3	0,0-9,0
Другие				
Akkermansia muciniphila	5,7[3,8;6,7]	3,3[0,0;6,3]	**p=0,006**	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	5,6[4,8;6,3]	3,4[0,0;6,2]	**p=0,02**	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp.	0,0[0,0;6,6]	0,0[0,0;6,1]	p=0,5	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	15[14;16]	14[12;15]	**p=0,0003**	≥10
Сумма нормобиоты	9,0[8,7;9,3]	9,0[8,8;9,2]	p=0,8	8,0-10,2
Доля нормобиоты, %	99,1[98,4;99,3]	98,7[97,2;99,3]	p=0,1	≥80

В группах статистически значимых различий по ОБМ не наблюдалось: 1-я группа – Lg 9,1[8,6;9,3] ГЭ/г; 2-я группа – Lg 9,0[8,7;9,3] ГЭ/г, p=0,9.

Отмечалось статистически значимое снижение показателя разнообразия нормобиоты во 2 группе по сравнению с 1 группой (14[12;15] и 15[14;16], соответственно, p=0,0003), при этом показатели не выходили за пределы референтных значений.

По долевому составу нормобиоты и УПМ, группы достоверно не отличались между собой и от референтных значений. Доля нормобиоты составила 99,1% [98,4;99,3] и 98,7% [97,2;99,3], соответственно в 1 и 2 группах наблюдения, p=0,1. Доля УПМ у детей 2 группы была в 1,7 раза выше по сравнению с 1 группой (1,5% [0,7;2,9], 0,9% [0,7;1,6]), p=0,1.

У детей 2 группы отмечалось статистически значимое, но в пределах референтных значений, снижение абсолютного количества отдельных

представителей УПМ по сравнению с 1 группой: *Clostridium difficile gr.* Lg5,3[4,7;6,1] ГЭ/г и Lg5,7[5,2;6,3] ГЭ/г, p=0,04, *Clostridium perfringens gr.* Lg0,0[0,0;4,0] ГЭ/г и Lg4,5[0,0;5,3] ГЭ/г, p=0,0001, *Staphylococcus* spp. Lg0,0[0,0;4,2] ГЭ/г и Lg4,0[0,0;4,5] ГЭ/г, p=0,04 соответственно (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Количественные показатели представителей УПМ, маркеров патогенности и дрожжевых грибов кишечника детей в группах наблюдения

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в группах наблюдения Me [Q1; Q3], Lg X (ГЭ/г кала)			Референтный интервал
	1 группа (n=57)	2 группа (n=65)	p Манна-Уитни	
Clostridium difficile gr	5,7[5,2;6,3]	5,3[4,7;6,1]	**p=0,04**	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr	4,5[0,0;5,3]	0,0[0,0;4,0]	**p=0,0001**	0,0-6,0
Enterobacterales	6,1[5,3;7,0]	6,4[5,0;6,9]	p=0,9	6,0-8,5
E. coli	5,6[4,8;6,2]	5,9[4,1;6,9]	p=0,8	5,5-8,2
Enterococcus spp.	5,0[4,4;5,5]	4,9[4,3;5,3]	p=0,5	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	6,6[6,2;6,9]	6,7[6,3;7,2]	p=0,1	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,5[4,3;5,1]	4,4[4,0;5,1]	p=0,2	0,0-6,0
Pseudomonas spp.	0,0[0,0;4,1]	0,0[0,0;4,2]	p=0,2	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,6	0,0-6,5
Staphylococcus spp.	4,0[0,0;4,5]	0,0[0,0;4,2]	**p=0,04**	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,1[6,6;7,3]	7,2[6,7;7,5]	p=0,2	5,9-8,5
Доля УПМ, %	0,9[0,7;1,6]	1,5[0,7;2,9]	p=0,1	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ				
Streptococcus agalactiae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,5	0,0-4,4
srr2	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,2	
Clostridioides difficile	0,0[0,0;0,0]	**0,0[0,0;3,8]**	**p=0,0001**	0,0
tcdA tcdB	0,0[0,0;0,0]	**0,0[0,0;3,8]**	**p=0,0005**	
Staphylococcus aureus	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,3	0,0-4,5
mecA	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,5	

Продолжение таблицы 4.7

ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
Candida spp.	6,1[5,5;7,0]	6,4[5,8;6,7]	p=0,7	0,0-6,5
C.albicans	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	p=0,4	0,0

Среди маркеров патогенности и резистентности у детей 2 группы отмечалось статистически значимое повышение количества *Clostridioides difficile* и продуцируемых ею генов энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB*), которые у детей 1 группы не определялись, p <0,001.

Абсолютное количество грибов рода *Candida* spp. у детей 2 группы укладывалось в интервалы колебаний референтных значений и статистически значимо не отличалось от значений 1 группы – Lg 6,1[5,5;7,0] ГЭ/г и Lg 6,4[5,8;6,7] ГЭ/г, соответственно, p=0,7.

В таблице 4.8 и на рисунке 4.6 представлен долевой состав микробной популяции кишечника на уровне филумов в группах наблюдения. Анализ показал, что доминирующим в группах наблюдения были филумы *Bacillota (Firmicutes)* - 78,1% и 87,8%, соответственно в 1 и 2 группах, *Actinomycetota (Actinobacteria)* – 14,5% и 0,5% и *Bacteroidota (Bacteroidetes)* 6,9% и 6,9%, соответственно. У детей, получающих противотуберкулезную ХТ (2 группа) наиболее часто нарушения затрагивали филум *Actinomycetota (Actinobacteria*) – доля которого была статистически значимо меньше по сравнению с группой детей, обследованных до начала ХТ (1 группа) – 0,5% и 14,5%, соответственно, p=0,00…

Таблица 4.8 – Долевой состав представителей филумов кишечной микробиоты по отношению к ОБМ у детей в группах наблюдения (%)

Филум (тип) микроорганизмов	Группы наблюдения		p
	1 группа (n=57)	2 группа (n=65)	
Actinomycetota (Actinobacteria)	14,5%	0,5%	**0,00…**
Bacillota (Firmicutes)	78,1%	87,8%	0,8

Продолжение таблицы 4.8

Bacteroidota (Bacteroidetes)	6,9%	6,9%	0,7
Thermodesulfobacteriota	0,1%	0	**0,02**
Verrucomicrobia	0,1%	0	**0,01**
Fusobacteriota	0	0	0,6
Pseudomonadota (Proteobacteria)	0,2%	0,5%	0,9
Archaea	0	0	0,6
Грибы	0,2%	0,3%	0,9

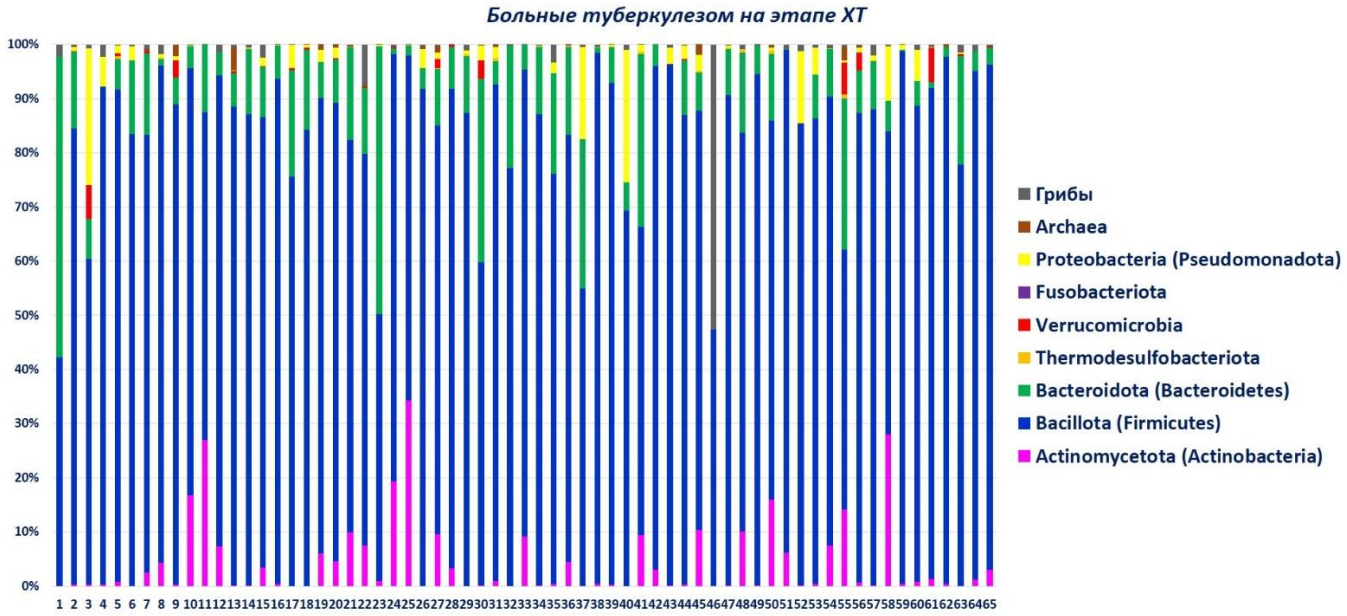


Рисунок 4.6 – Таксономический состав микробиоты кишечника на уровне филумов у отдельных пациентов с ТБ органов дыхания, впервые обследованных на этапе проведения ХТ (n=65)

Сравнительная оценка частоты регистрации нарушений по отдельным представителям микробиоты кишечника в группах наблюдения

Наиболее выраженные нарушения кишечной микробиоты отмечены у детей, впервые обследованных в период проведения противотуберкулезной химиотерапии (группа 2).

У детей 2 группы по сравнению с 1 группой статистически значимо чаще регистрировались отклонения от референтных значений (Таблица 4.9). Сниженное

(ниже референтных значений) абсолютное количество нормобиоты кишечника отмечались по представителям: *Bifidobacterium* spp. – 40 (61,5%) и 2 (3,5%), p=0,00…, соответственно в 2 и 1 группе, χ^2=42,676, вплоть до полного отсутствия во 2 группе у 46,2% (30 из 65 чел.), *Butyricimonas* spp. – 50 (76,9%) и 21 (36,8%), (p=0,00002, χ^2=18,44) вплоть до полного отсутствия у 28 (43,1%), *Coriobacteriia* – 26 (40,0%) и 3 (5,3%), p=0,00…, χ^2=18,352, *Alistipes spp.* – 25 (38,5%) и 10 (17,5%), p=0,02, χ^2=5,513.

При анализе состава УПМ отмечено увеличение в 2 раза частоты отклонений от референтных значений у детей 2 группы по сравнению с детьми 1 группы без статистически значимых различий среди представителей: *Erysipelotrichaceae* – 8 (12,3%) и 4 (7,0%) соответственно, p=0,4, *Peptoniphilaceae* – 4 (6,2%) и 2 (3,5%), соответственно, p=0,7, *Clostridium perfringens* gr. – 4 (6,2%) и 1 (1,8%), p=0,4, *Staphylococcus* spp. – 2 (3,1%) и 0%, p=0,5.

У детей 2 группы по сравнению с детьми 1 группы наблюдения на фоне обеднения нормобиоты статистически значимо чаще отмечалось повышенное количество представителей патогенной микробиоты: *Clostridioides difficile* – 19 (29,2%), χ^2=17,574, p=0,00.. и продуцируемые ею гены энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)* – 20 (30,8%), χ^2=18,792, p=0,00... У детей 1 группы маркеры патогенности отсутствовали.

Грибы рода *Candida* spp. в повышенном количестве определялись с одинаковой частотой: в 1 группе – 25 (43,8%) и во 2 группе – 30 (46,2%), p>0,05 (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей в группах наблюдения (в таблице представлены показатели с выявленными нарушениями), (%)

Показатель микробиоты	Группы наблюдения									
	1 группа (n=57)					2 группа (n=65)				
	Норма	Имели нарушение	В том числе			Норма	Имели нарушение	В том числе		
			Отсутствовали м/о	Снижено количество	Повышено количество			Отсутствовали м/о	Снижено количество	Повышено количество
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bifidobacterium spp.	55 96,5%	2 3,5%	0	2 3,5%	0	25 38,5%	40* 61,5%	30* 46,2%	10* 15,4%	0
Coriobacteriia	54 94,7%	3 5,3%	1 1,8%	2 3,5%	0	39 60,0%	26* 40,0%	5 7,7%	21* 32,3%	0
Clostridium leptum gr	57 100%	0	0	0	0	62 95,4%	3 4,6%	1 1,5%	2 3,1%	0
Dialister+ Allisonella+ Megasphaera+ Veillonella	51 89,5%	6 10,5%	2 3,5%	4 7,0%	0	60 92,3%	5 7,7%	2 3,1%	3 4,6%	0
Lachnospiraceae	56 98,2%	1 1,8%	0	1 1,8%	0	61 93,8%	4 6,2%	1 1,5%	3 4,6%	0
Lactobacillaceae	43 75,4%	14 24,6%	14 24,6%	0	0	49 75,4%	16 24,6%	16 24,6%	0	0
Streptococcus spp.	53 92,9%	4 7,1%	0	4 7,1%	0	62 95,4%	3 4,6%	1 1,5%	2 3,1%	0
Alistipes spp.	47 82,5%	10 17,5%	3 5,3%	7 12,3%	0	40 61,5%	25* 38,5%	13 20%	12 18,5%	0
Bacteroides spp.	38 66,7%	19 33,3%	1 1,8%	18 31,6%	0	42 64,6%	23 35,4%	5 7,7%	18 27,7%	0
Butyricimonas spp.	36 63,2%	21 36,8%	5 8,8%	16 28,0%	0	15 23,1%	50* 76,9%	28 43,1%	22 33,8%	0
Parabacteroides spp.	47 82,5%	10 17,5%	2 3,5%	8 14,0%	0	43 66,2%	22 33,8%	7 10,8%	15 23,0%	0
Clostridium difficile gr.	52 91,2%	5 8,8%	5 8,8%	0	0	61 93,8%	4 6,2%	4 6,2%	0	0
Clostridium perfringens gr	56 96,5%	1 1,8%	-	0	1 1,8%	61 93,8%	4 6,2%	-	0	4 6,2%
Enterobacterales	31 54,4%	26 45,6%	1 1,8%	25 43,8%	0	37 56,9%	28 43,1%	11 16,8%	17 26,2%	0
E. coli	34 59,6%	23 40,4%	3 5,3%	19 33,3%	1 1,8%	37 56,9%	28 43,1%	16 24,6%	12 18,5%	0
Erysipelotrichaceae	48 84,2%	9 15,8%	0	5 8,8%	4 7,0%	54 83,2%	11 16,8%	1 1,5%	2 3,1%	8 12,3%
Peptoniphilaceae	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%	61 93,8%	4 6,2%	-	0	4 6,2%
Pseudomonas spp.	56 98,2%	1 1,8%	-	0	1 1,8%	65 100%	0	-	0	0
Staphylococcus spp.	57 100%	0	-	0	0	63 96,9%	2 3,1%	-	0	2 3,1%

Продолжение таблицы 4.9

Streptococcus agalactiae	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%	62 95,4%	3 4,6%	-	0	3 4,6%
srr2	55 96,5%	2 3,5%	-	0	2 3,5%	59 90,8%	6 9,2%	-	0	6 9,2%
Clostridioides difficile	57 100%	0	-	0	0	46 70,8%	19* 29,2%	-	0	19 29,2%
tcdA tcdB	57 100%	0	-	0	0	45 69,2%	20* 30,8%	-	0	20 30,8%
Staphylococcus aureus	53 93,0%	4 7,0%	-	0	4 7,0%	63 96,9%	2 3,1%	-	0	2 3,1%
mecA	54 94,7%	3 5,3%	-	0	3 5,3%	60 92,3%	5 7,7%	-	0	5 7,7%
Candida spp.	32 56,2%	25 43,8%	-	0	25 43,8%	35 53,8%	30 46,2%	-	0	30 46,2%
C.albicans	56 98,2%	1 1,8%	-	0	1 1,8%	62 95,4%	3 4,6%	-	0	3 4,6%
* – статистически значимая разница между группами (p <0,05)										

4.2 Состояние вагинальной микробиоты у девочек с туберкулезом органов дыхания

(Результаты главы 4.2 отражены в статьях: 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; 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)

Для оценки состояния вагинальной микробиоты и влияния на ее состав противотуберкулезной химиотерапии у девочек с ТБ органов дыхания проведено сплошное поперечное исследование состава вагинальной микробиоты при поступлении в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ». В зависимости от наличия или отсутствия проведения противотуберкулезной ХТ до поступления в стационар выделены две группы наблюдения и группа сравнения (n=129):

1 группа – 24 девочки с ТБ органов дыхания, обследованные при поступлении в ЦНИИТ до начала ХТ (Me возраста 7,5 лет [4;9]);

2 группа – 46 девочек с ТБ органов дыхания, поступившие в ФГБНУ «ЦНИИТ» на разных сроках ХТ для продолжения лечения (Me возраста 8 лет [5,3;11,8]);

3 группа – 59 человек – здоровые девочки I–II группы здоровья, не состоящие на учете у фтизиатра (обследованные в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова») (Me возраста 7 лет [4;11]).

Оценивали и сравнивали частоту регистрации, количественный уровень, показатель разнообразия (по индексу Шеннона и Симпсона), долевое распределение относительно ОБМ представителей вагинальной микробиоты у девочек 1 и 2 групп наблюдения с учетом стадии полового развития, согласно шкале Таннера (т.к. в разные возрастные периоды у здоровых девочек состав вагинальной микробиоты различается, что обусловлено уровнем эстрогенов), т.е. оценивали в пределах одного Таннера. В связи с отсутствием официальных референтных значений качественных и количественных показателей представителей вагинальной микробиоты состояние вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом оценивали в сравнении с группой здоровых девочек I–II группы здоровья, соответствующего Таннера.

В таблице 4.10 представлены данные по распределению девочек по стадиям полового развития по шкале Таннера в группах наблюдения.

Таблица 4.10 – Распределение пациентов по стадии полового развития по шкале Таннера

Стадии полового развития	Группы наблюдения					
	1 группа (n=24)		2 группа (n=46)		3 группа (n=59)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Таннер I	15	62,5	18	39,2	19	32,2
Таннер II–III	6	25,0	14	30,4	20	33,9
Таннер IV	3	12,5	14	30,4	20	33,9

Для объективной оценки влияния противотуберкулезной химиотерапии на состав вагинальной микробиоты, были проанализированы группы девочек больных туберкулезом (1 и 2 группы) по основным параметрам: клиническим формам, распространенности и фазы процесса, осложнениям туберкулеза.

Статистически значимых различий по структуре клинических форм, распространенности, фазы процесса и наличию осложнений пациенток 1 и 2 групп не выявлено (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Характеристика туберкулезного процесса у девочек в группах наблюдения

Характер туберкулезного процесса	Группы наблюдения				p
	1 группа (n=24)		2 группа (n=46)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Клинические формы:					
ТВГЛУ	9	37,5	13	28,3	0,4
ПТК	11	45,8	11	23,9	0,1
ОТЛ	2	8,3	6	13,0	0,7
ИТЛ	0	0	5	10,7	0,1
Туберкулема	0	0	2	4,3	0,5
Диссеминированный	2	8,3	3	6,5	1,0
Плеврит/эмпиема плевры	0	0	3	6,5	0,5
Казеозная пневмония	0	0	1	2,2	1,0
Туберкулез множественных локализаций	0	0	2	4,3	0,5
Распространенность, фаза, наличие осложнений:					
Распространенные	9	37,5	23	50,0	0,4
Ограниченные	15	62,5	23	50,0	0,4
Фаза инфильтрации	12	50,0	22	47,8	1,0
Фаза уплотнения и частичной кальцинации	12	50,0	24	52,2	1,0
Осложнения есть	12	50,0	22	47,8	1,0
Осложнений нет	12	50,0	24	52,2	1,0

У девочек 2 группы на момент исследования вагинальной микробиоты длительность предшествующей противотуберкулезной ХТ составила – Me 4 месяца

[2;7] (111 доз [60;204]). 4 ПТП получали 11 (23,9%), 5 ПТП – 23 (50,0%), 6 ПТП – 12 (26,1%). Количество АБ широкого спектра действия в схеме ХТ: 1 АБ – у 7 (15,2%), 2 АБ – у 11 (23,9%), 3–4 АБ – у 28 (60,9%).

В схеме ХТ присутствовали следующие ПТП: изониазид – у 15 человек (32,6%), пиразинамид – у 38 (82,6%), этамбутол – у 26 (56,5%), протионамид – у 8 (17,4%), ПАСК – у 5 (10,9%), бедаквилин – у 17 (37,0%), деламанид – у 3 (6,5%), а также антибиотики широкого спектра действия, обладающие противотуберкулезной активностью: рифампицин – у 15 (32,6%), амикацин – у 9 (19,6%), фторхинолоны – у 36 (78,3%), циклосерин – у 24 (52,2%), линезолид – у 27 (58,7%).

Клинико-лабораторная характеристика групп наблюдения

При осмотре детским гинекологом клинические признаки вульвита (умеренная гиперемия вульвы и слизистых малых половых губ, наличие беловато-серых выделений) у девочек 1 группы определялись в 37,5% случаев (9 чел.), у девочек 2 группы статистически значимо чаще – 63,1% случаев (29 чел.), χ^2=3,181, p=0,05. При этом активные жалобы (на выделения из половых путей, зуд, боли внизу живота) в 1 группе у 1 (4,2%), и во 2 группе у 5 (10,8%) (p=0,7). Сопутствующих гинекологических заболеваний не выявлено.

Нормоценоз при микроскопии вагинального мазка (по М.Л. Коршунову) определялся статистически значимо чаще в 1 группе у 8 (33,3%) по сравнению со 2 группой – у 5 (10,9%), χ^2=5,263, p=0,04. Цитологические признаки, свидетельствующие об отклонении в вагинальном мазке от нормы (переходный тип и вульвит) выявлены в 1 группе у 16 (66,7%), во 2 группе – у 41 (89,1%), χ^2=5,263, p=0,04.

Переходный тип мазка (лейкоциты от 5 до 15 в поле зрения) в 1 группе у 12 (50,0%), во 2 группе у 34 (73,9%), (p=0,06), в том числе с обильной микробной флорой у 11 (45,8%) и у 16 (34,8%) в 1 и 2 группах. Явления воспаления (вульвит) в виде увеличения количества лейкоцитов более 15 в поле зрения определялся в 1 группе у 4 (16,7%), во 2 группе у 7 (15,2%) девочек, (p=1,0).

В 1 группе грибы рода *Candida* выявлены только у 1 (4,2%) девочки, во 2 группе у 8 (17,4%), (p=0,1).

Девочки 3-й группы жалоб не предъявляли, клинико-лабораторные признаки вульвита не определялись; в вагинальных мазках регистрировали нормоценоз. Сопутствующих гинекологических заболеваний не выявлено.

Сравнительная оценка состава вагинальной микробиоты у девочек в группах наблюдения

Проведен сравнительный анализ состава вагинальной микробиоты у девочек в группах наблюдения с учетом стадии полового развития (Таннер I, Таннер II–III, Таннер IV).

Среди девочек с половым развитием Таннер I (возраст от 2 до 7 лет) выделено три группы: 1 группа (n=15) – больные ТБ органов дыхания до ХТ; 2 группа (n=18) – больные ТБ органов дыхания на разных сроках проведения противотуберкулезной терапии (медиана срока ХТ 2 мес. [2;4]) и 3 группа (n=19) – здоровые девочки I–II группы здоровья.

У девочек раннего возраста 2-7 лет (Таннер I) 1 и 2 групп по сравнению девочками 3 группы статистически значимо чаще выявляли *Lactobacillus spp.* – 86,7%, 77,8% и 10,5% (χ^2 = 16,744, $p_{1,3}$=0,00001, χ^2 = 14,403, $p_{2,3}$=0,00005), и без значимой разницы между 1 и 2 группами (Рисунок 4.7).

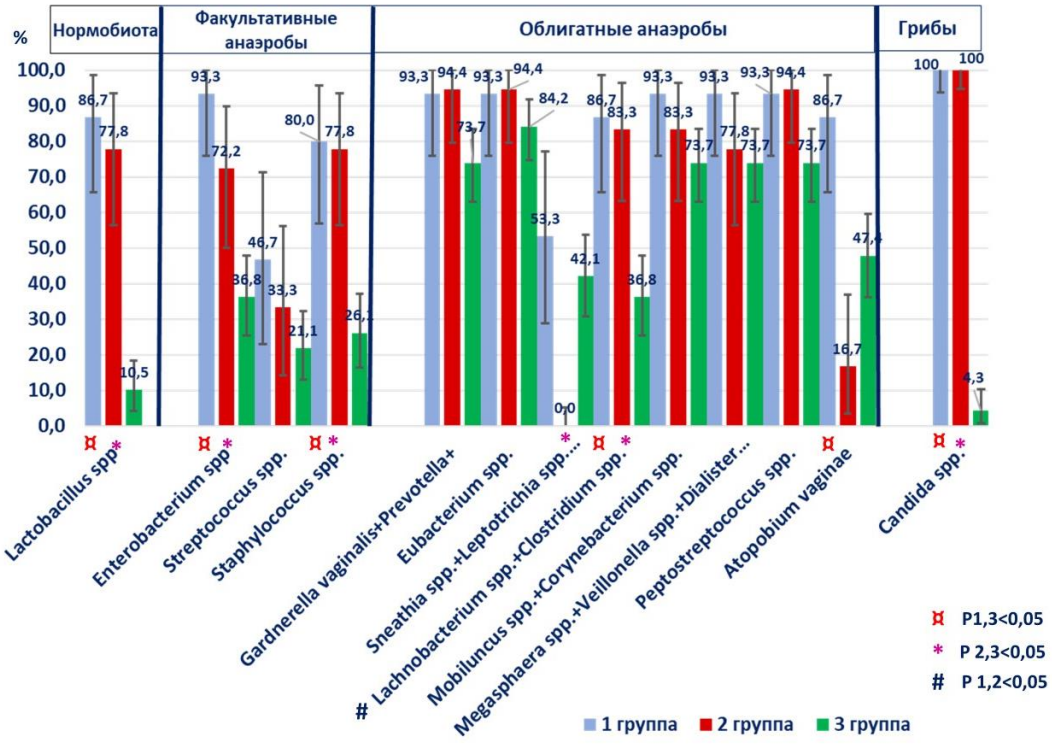


Рисунок 4.7 – Частота обнаружения симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер I в группах наблюдения, (%)

При анализе частоты обнаружения отдельных представителей факультативно-анаэробной флоры у девочек (Таннер I) установлено статистически значимо частое их выявление у девочек 1 и 2 групп по сравнению с девочками 3 группы, при отсутствии разницы между 1 и 2 группами. Частота выявления *Enterobacterium* spp. составила в 1 группе – 93,3% (χ^2 = 9,061, $p_{1,3}$=0,0001), во 2 группе – 72,2% (χ^2 = 3,343, $p_{2,3}$=0,04) и 36,8% в 3 группе, соответственно; *Staphylococcus* spp. составила в 1 группе – 80,0% (χ^2 = 7,635, $p_{1,3}$=0,003), во 2 группе – 77,8% (χ^2 = 7,847, $p_{2,3}$=0,003) и 26,3% в 3 группе, соответственно.

Среди представителей облигатно-анаэробной флоры у девочек 1 группы и 2 группы по сравнению с 3 группой статистически значимая разница определена по следующим представителям: чаще выявляли *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. – 86,7%, 83,3% и 36,8% ($p_{1,3}$=0,02, $p_{2,3}$=0,03); и *Atopobium vaginae* – 86,7%, 16,7% и 47,4%, соответственно 1, 2 и 3 группы ($p_{1,2}$=0,0001, $p_{1,3}$=0,04, $p_{2,3}$=0,08).

У девочек 2 группы при сравнении с 1 и 3 группой отмечалось снижение частоты выявления *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. – 53,3%, 0% и 42,1%, ($p_{1,2}$=0,0005, $p_{2,3}$=0,003) соответственно.

Обращает на себя внимание, что грибы рода *Candida* spp. определялись у всех девочек с туберкулезом (1 и 2 групп) и в 4,3% у таковых 3 группы, (χ^2=33,105, $p_{2,3}$<0,005, (χ^2=30,106, $p_{1,3}$<0,005).

Количественная оценка симбионтов вагинальной микробиоты показала, что у девочек, получающих ХТ отмечалось статистически значимое снижение показателя ОБМ по сравнению с 1 группой ($p_{1,2}$=0,01) (Таблица 4.11). У девочек 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой статистически значимых различий не выявлено: в 1 группе ОБМ составила Lg 7,3[7,1;7,9] ГЭ/обр ($p_{1,3}$=0,5), во 2 группе – Lg 6,1[5,4;7,0] ГЭ/обр ($p_{2,3}$=0,8), в 3 группе – Lg 6,5[5,0;7,8] ГЭ/обр.

При количественной оценке отдельных представителей вагинальной микробиоты в образцах, полученных от девочек 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой отмечено статистически значимое повышение *Lactobacillus* spp.*;* среди представителей факультативно-анаэробной флоры – *Enterobacterium* spp. и *Staphylococcus* spp. при отсутствии разницы между 1 и 2 группами.

Среди представителей облигатно-анаэробной флоры у девочек 1 группы по сравнению с 3 группой отмечалось повышение – *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp.*, Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp.*, Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.*, Peptostreptococcus* spp.*, Atopobium vaginae* и повышение количества грибов рода *Candida* spp. У девочек 2 группы по сравнению с 3 группой отмечалось повышение количества *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp.*,* и снижение количества *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. Отмечалось повышение количества грибов рода *Candida* spp. (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Состав и количественные показатели симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер I в группах наблюдения (Lg X ГЭ/обр)

Микроорганизмы	Группы наблюдения			
	1 группа (n=15)	2 группа (n=18)	3 группа (n=19)	p U-тест Манна – Уитни
	1	2	3	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	7,3[7,1;7,9]	6,1[5,4;7,0]	6,5[5,0;7,8]	**$p_{1,2}$=0,001** $p_{1,3}$=0,5 $p_{2,3}$= 0,8
НОРМОБИОТА				
Lactobacillus spp.	2,9[2,5;3,5]	2,1[1,5;3,1]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,1 $p_{1,3}$=**0,002** $p_{2,3}$= **0,002**
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Enterobacterium spp.	4,1[3,5;4,7]	3,6[0,8;4,6]	0,0[0,0;3,0]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=**0,03** $p_{2,3}$= **0,001**
Streptococcus spp.	0,0[0,0;4,1]	0,0[0,0;3,4]	0,0[0,0;3,7]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,5 $p_{2,3}$= 0,7
Staphylococcus spp.	3,9[3,2;4,3]	4,0[3,2;4,1]	0,0[0,0;3,0]	$p_{1,2}$=0,9 $p_{1,3}$=**0,001** $p_{2,3}$= **0,002**
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Gardnerella vaginalis +Prevotella+Porphyromonas spp.	7,1[6,7;7,7]	5,5[3,6;7,0]	5,5[3,8;6,2]	$p_{1,2}$=0,08 $p_{1,3}$=0,01 $p_{2,3}$= 0,5
Eubacterium spp.	7,1[6,7;7,5]	5,7[5,1;6,0]	5,3[4,2;6,0]	**$p_{1,2}$=0,003** **$p_{1,3}$=0,002** $p_{2,3}$= 0,2
Sneathia spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp.	3,5[0,0;5,3]	0,0[0,0;0,0]	3,2[0,0;4,2]	**$p_{1,2}$=0,0006** $p_{1,3}$=0,5 $p_{2,3}$= **0,0002**
Lachnobacterium spp.+*Clostridium* spp.	5,2[4,5;6,1]	3,9[3,2;4,9]	3,0[0,0;3,7]	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,00..** $p_{2,3}$= **0,006**
Mobiluncus spp.+*Corynebacterium* spp.	5,7[5,1;6,2]	4,7[3,5;5,6]	4,2[3,6;4,9]	**$p_{1,2}$=0,03** $p_{1,3}$=0,001 $p_{2,3}$= 0,3
Megasphaera spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.	6,6[6,0;6,9]	5,4[3,1;6,4]	4,4[3,2;5,3]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,004** $p_{2,3}$= 0,2
Peptostreptococcus spp.	6,9[6,2;7,4]	4,9[4,3;5,6]	4,8[3,9;5,7]	**$p_{1,2}$=0,002** **$p_{1,3}$=0,003** $p_{2,3}$= 0,6

Продолжение таблицы 4.12

Atopobium vaginae	2,0[1,5;2,6]	0,0[0,0;0,0]	0,2[0,0;1,5]	**$p_{1,2}$=0,0001** **$p_{1,3}$=0,002** **$p_{2,3}$= 0,01**
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
Candida spp.	2,6[2,3;2,8]	3,1[2,5;4,1]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,06 **$p_{1,3}$=0,00..** $p_{2,3}$= **0,00..**

Согласно данным таблицы 4.12 при сравнительном анализе состава вагинальной микробиоты девочек 1 и 2 групп статистически значимой разницы в количественном уровне представителей нормобиоты и факультативно-анаэробных микроорганизмов не выявлено. Статистически значимая разница между группами отмечена на уровне облигатно-анаэробных микроорганизмов: во 2 группе по сравнению с 1 группой, статистически значимо был снижен количественный уровень *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae,* при этом количественный уровень данных симбионтов статистически значимо не отличались от 3 группы, за исключением, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. и *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp.

Количественный уровень грибов рода *Candida* spp. был выше во 2 группе по сравнению с 1 группой – 3,1[2,5;4,1] и 2,6[2,3;2,8], соответственно, p=0,06.

Различий по количественному уровню групп микроорганизмов в образцах от девочек с ТБ органов дыхания 1 и 2 группы по нормобиоте и группы факультативных анаэробов не выявлено. Во 2 группе общее количество облигатных анаэробов было достоверно меньше по сравнению с 1 группой – 6,2[5,6;7,1] и 7,5[7,1;8,1], соответственно, $p_{1,2}$=0,005 (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Количественные показатели содержания и долевой состав микроорганизмов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер I в группах наблюдения

Группы микроорганизмов	Показатель					
	Абсолютное количество микроорганизмов в вагинальной микробиоте Lg X ГЭ/обр (Me [Q_1; Q_3]			Доля микроорганизмов в ОБМ вагинальной микробиоты, %		
	1 группа n=15	2 группа n=18	3 группа n=19	1 группа n=15	2 группа n=18	3 группа n=19
	1	2	3	1	2	3
Лактобактерии	2,9[2,5;3,5]	2,1[1,6;3,1]	0,0[0,0;0,0]	0,1[0,1;0,1]	0,1[0,1;0,4]	0,001[0;0,1]
	$p_{1,3}$=0,002, **$p_{2,3}$=0,002,** $p_{1,2}$=0,1			**$p_{1,3}$=0,01, $p_{2,3}$=0,02,** $p_{1,2}$=0,5		
Факультативные анаэробы	4,6[4,3;5,4]	4,8[3,8;5,6]	3,6[0,0;7,4]	0,1[0,1;2,9]	5,6[0,4; 35,4]	0,22[0,01; 1,77]
	$p_{1,3}$=0,2, $p_{2,3}$=0,2**,** $p_{1,2}$=0,8			$p_{1,3}$=0,5, **$p_{2,3}$=0,002, $p_{1,2}$=0,01**		
Облигатные анаэробы	7,5[7,1;8,1]	6,2[5,6;7,1]	5,8[4,0;6,5]	99,8[97,2; 100]	94,4[64,1; 99,4]	99,7[95,1; 99,9]
	$p_{1,3}$=0,00.., $p_{2,3}$=0,2, **$p_{1,2}$=0,005**			$p_{1,3}$=0,3**,** **$p_{2,3}$=0,01**, **$p_{1,2}$=0,01**		

Несмотря на то, что у девочек 1 и 2 группы отмечалось статистически значимо повышенные показатели частоты регистрации, абсолютного количества и доли лактобактерий в ОБМ по сравнению с 3 группой, доля их в ОБМ во всех группах составила менее 1% (Таблица 4.13). Превалирующими микроорганизмами в составе вагинальной микробиоты девочек с половым развитием Таннер I во всех группах были облигатные анаэробы, доля которых у девочек 1 и 3 групп была сопоставима, а у девочек 2 группы статистически значимо была ниже – 99,8%[97,2;100], 94,4%[64,1;99,4] и 99,7% [95,1;99,9], ($p_{1,3}$=0,3, $p_{1,2}$=0,01, $p_{2,3}$=0,01), соответственно в 1, 2 и 3 группах наблюдения.

Доля факультативных анаэробов в 1 и 3 группах составила – 0,1% [0,1;2,9] и 0,22% [0,01;1,77], ($p_{1,3}$=0,5), а у девочек 2 группы статистически значимо была выше – 5,6% [0,4;35,4] ($p_{2,3}$=0,002, $p_{1,2}$=0,01).

На рисунке 4.8 представлен долевой состав симбионтов вагинальной микробиоты относительно ОБМ.

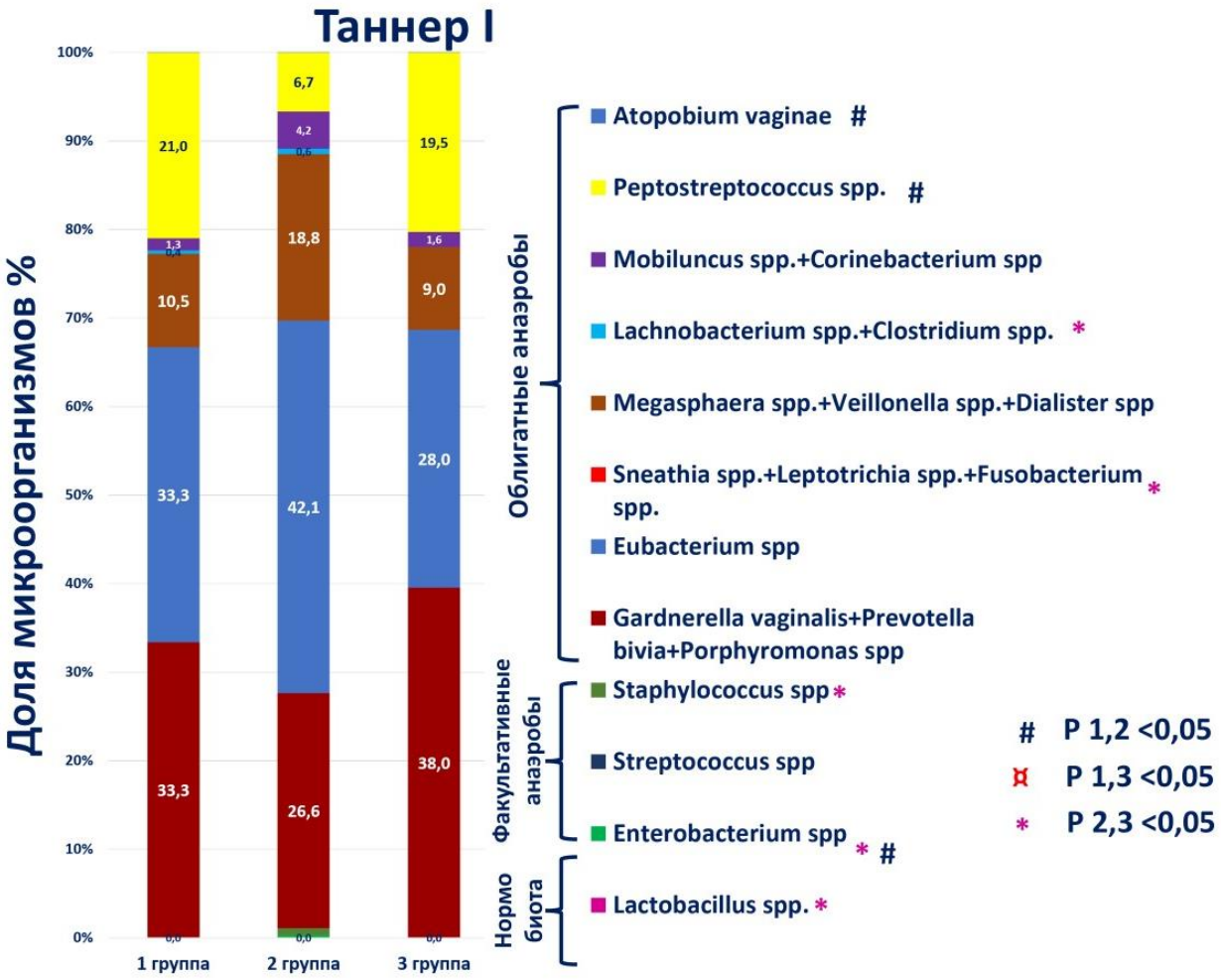


Рисунок 4.8 – Долевое распределение относительно ОБМ представителей вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер I в группах наблюдения

Влияние противотуберкулезной терапии отразилось на статистически значимом снижении разнообразия микроорганизмов, при этом у девочек 1 и 3 групп показатели были сопоставимы и выше, чем во 2 группе. Индекс Шеннона был более высокий у девочек 1 и 3 групп ($p>0,05$) и снижен у девочек 2 группы ($p<0,05$); индекс Симпсона был более низким у девочек 1 и 3 групп ($p>0,05$) и выше у девочек 2 группы ($p<0,05$), Таблица 4.14.

Таблица 4.14 – Индексы разнообразия вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер I в группах наблюдения

Индексы разнообразия	Группы наблюдения		
	1 группа n=15	2 группа n=18	3 группа n=19
Индекс Шеннона	1,34[1,3;1,44]	1,06[0,88;1,22]	1,30[1,02;1,46]
	$p_{1,3}$=0,2	$p_{1,2}$=0,001	$p_{2,3}$=0,04
Индекс Симпсона	0,3[0,27;0,34]	0,44[0,37;0,59]	0,35[0,29;0,47]
	$p_{1,3}$=0,15	$p_{1,2}$=0,001	$p_{2,3}$=0,02

Среди девочек с половым развитием Таннер II-III (возраст от 8 лет до начала менархе) выделено три группы: 1 группа (n=6) – больные туберкулезом до ХТ, 2 группа (n=14) – больные туберкулезом на разных сроках противотуберкулезной терапии (медиана срока ХТ 4 мес. [3;9]) и 3 группа (n=20) – здоровые девочки I–II группы здоровья.

У девочек препубертатного возраста в группах наблюдения не отмечена статистически значимая разница по частоте выявления *Lactobacillus spp.,* однако, несколько чаще регистрировался в 1 и 2 группах по сравнению с 3 группой – 83,3%, 85,7% и 55,0% (соответственно, p>0,05) (Рисунок 4.9).

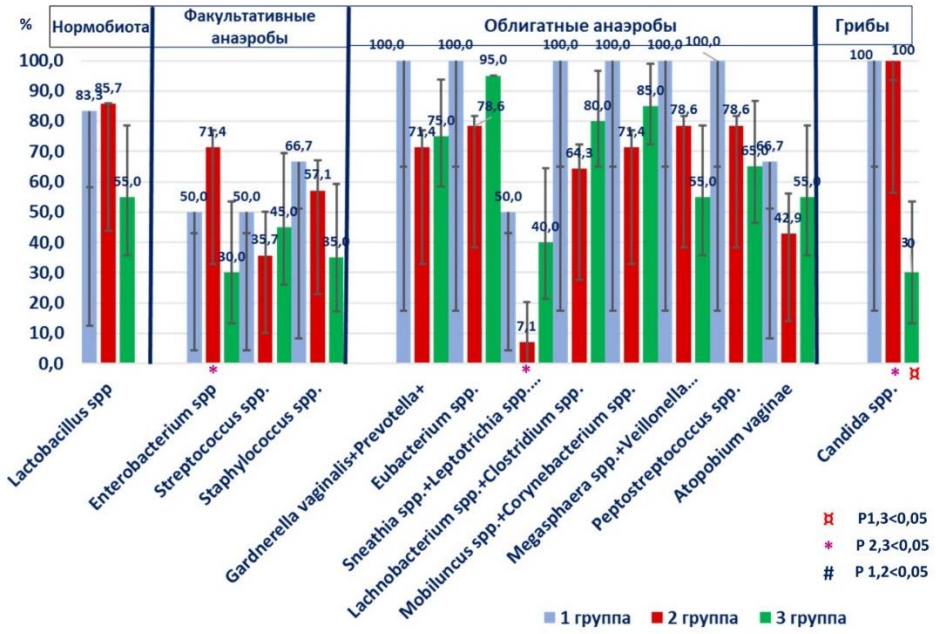


Рисунок 4.9 – Частота обнаружения симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер II–III в группах наблюдения, (%)

Представители факультативно-анаэробной флоры регистрировались чаще у девочек 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой. Статистически значимая разница отмечена только по частоте выявления *Enterobacterium* spp. между 2 и 3 группами: в 1-й группе – 50,0% ($p_{1,3}$=0,6), во 2-й группе – 71,4% ($p_{1,2}$=0,6) и 30,0% в 3-й группе (χ^2 = 4,132, $p_{2,3}$=0,03).

В препубертатном периоде в норме еще сохраняется превалирующая роль анаэробной флоры. У девочек с ТБ органов дыхания 1 и 2 групп представители облигатно-анаэробной флоры выявлялись чаще по сравнению со здоровыми (p>0,05). Однако, частота выявления *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. была в 7 раз реже во 2 группе по сравнению с 1 группой и статистически значимо реже по сравнению с 3 группой – 50%, 7,1% и 40,0%, соответственно в 1, 2 и 3 группах ($p_{2,3}$=0,05).

Грибы рода *Candida* spp. регистрировались у всех девочек с ТБ органов дыхания (1 и 2 групп) и только у 30,0% девочек 3 группы, ($p_{1,3}$=0,004, $p_{2,3}$=0,00004).

Количественная оценка представителей вагинальной микробиоты показала, что статистически значимых различий при сравнении показателя ОБМ у девочек 1 группы по сравнению с 3 группой наблюдения не выявлено (1 группа – Lg 7,3[7,1;7,8] ГЭ/обр и 3 группа – Lg 7,0[6,2;7,5] ГЭ/обр (p=0,3). У девочек 2 группы отмечалось снижение количества ОБМ (2 группа – Lg 6,4[4,9;6,8] ГЭ/обр) по сравнению с девочками 1 и 3 групп ($p_{1,2}$=0,02 и $p_{2,3}$=0,06, соответственно) (Таблица 4.15).

При количественной оценке симбионтов вагинальной микробиоты в образцах, полученных от девочек 1 группы по сравнению с 3 группой отмечены статистически значимое повышение количества представителей: *Gardnerella vaginalis+Prevotella+Porphyromonas, Eubacterium* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp. и повышение количества грибов рода *Candida* spp. (Таблица 4.15). Количество лактобактерий было ниже без статистической значимой разницы.

При количественной оценке отдельных представителей в образцах вагинальной микробиоты, полученных от девочек 2 группы по сравнению с 3 группой выявлено статистически значимое повышенное количество *Enterobacterium* spp. и *Staphylococcus* spp., при сниженном количестве *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. Отмечалось повышенное количество грибов рода *Candida* spp. Количество лактобактерий было ниже, но без статистической значимой разницы (Таблица 4.15).

Количественный уровень всех представителей вагинальной микробиоты у девочек 2 группы был более низким по сравнению с 1 группой, за исключением *Enterobacterium* spp. Статистически значимая разница между группами получена по *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Таблица 4.15 – Состав и количественные показатели симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер II–III в группах наблюдения (Lg X ГЭ/обр)

Микроорганизмы	Группы наблюдения			
	1 группа n=6	2 группа n=14	3 группа n=20	p U-теста Манна – Уитни
	1	2	3	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	7,3[7,1;7,8]	6,4[4,9;6,8]	7,0[6,2;7,5]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,06
НОРМОБИОТА				
Lactobacillus spp.	3,5[2,1;6,0]	2,5[1,8;3,0]	4,6[0,0;7,3]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,6 $p_{2,3}$=0,8
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Enterobacterium spp.	1,9[0,0;4,3]	3,5[3,1;4,4]	0,0[0,0;3,0]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=**0,007**

Продолжение таблицы 4.15

Streptococcus spp.	5,0[1,2;5,5]	0,0[0,0;3,1]	1,3[0,0;3,6]	$p_{1,2}$=0,06 $p_{1,3}$=0,1 $P_{2,3}$=0,5
Staphylococcus spp.	3,5[0,8;4,3]	3,4[0,0;3,8]	0,0[0,0;3,0]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,06 $p_{2,3}$=**0,04**
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Gardnerella vaginalis+*Prevotella* +*Porphyromonas* spp.	6,8[6,0;7,1]	5,5[1,0;6,7]	5,5[2,3;6,5]	$p_{1,2}$=0,1 $p_{1,3}$=**0,05** $p_{2,3}$=0,7
Eubacterium spp.	6,8[6,4;7,0]	5,4[4,4;6,2]	5,1[5,0;5,8]	$p_{1,2}$=0,08 **$p_{1,3}$=0,02** $p_{2,3}$=0,9
Sneathia spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp.	2,2[0,0;4,8]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;4,2]	**$p_{1,2}$=0,04** $p_{1,3}$=0,4 **$p_{2,3}$=0,04**
Lachnobacterium spp.+*Clostridium* spp.	5,0[4,9;5,5]	3,8[0,0;4,4]	3,9[3,2;4,5]	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,6
Mobiluncus spp.+*Corynebacterium* spp.	5,3[5,2;5,6]	4,4[0,9;5,2]	3,9[3,2;4,6]	**$p_{1,2}$=0,04** **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,6
Megasphaera spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.	6,1[5,7;6,3]	4,4[3,2;5,5]	3,8[0,0;5,0]	$p_{1,2}$=0,02 **$p_{1,3}$=0,003** $p_{2,3}$=0,3
Peptostreptococcus spp.	6,2[5,7;6,8]	4,7[3,6;5,5]	4,6[0,0;5,6]	$p_{1,2}$=0,05 **$p_{1,3}$=0,02** $p_{2,3}$=0,7
Atopobium vaginae	1,6[0,4;2,4]	0,0[0,0;2,2]	0,5[0,0;1,2]	$p_{1,2}$=0,5 $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,8
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
Candida spp.	2,7[2,0;3,0]	3,0[2,5;4,1]	0,0[0,0;3,0]	$p_{1,2}$=0,4 **$p_{1,3}$=0,05** **$p_{2,3}$=0,03**

Надо отметить, что у девочек 1 и 2 групп отмечался более низкий количественный уровень нормофлоры и более высокий количественный уровень факультативных и облигатных анаэробов по сравнению с 3 группой (Таблица 4.16). Статистическая значимая разница в абсолютном количестве представителей вагинальной микробиоты получена по факультативным анаэробам между 2 и 3 группой (4,4[3,8;4,9] и 3,1[0,5;3,6], соответственно, $p_{2,3}$=0,003). Количественный уровень представителей групп микроорганизмов у девочек 1 и 2 групп

статистически значимо не отличались, но были более низкими у девочек, получающих ХТ.

Долевое распределение микроорганизмов по отношению к ОБМ в группах наблюдения Таннер II–III не отличались, во всех группах преобладали облигатные анаэробы (98,6%[83,9;99,9], 89,6%[52,0;95,8] и 92,5%[15;98] соответственно, $p_{1,3}$=0,4, $p_{2,3}$=0,8, $p_{1,2}$=0,1) (Таблица 4.16). В составе вагинальной микробиоты девочек с ТБ органов дыхания отмечалось снижение доли нормобиоты по сравнению со здоровыми девочками, при статистической разнице между 2 и 3 группами (0,1%[0,1;65,7], 0,1%[0,1;1,6] и 2,5%[0,1-85], соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,3}$=0,2, $p_{2,3}$=0,03, $p_{1,2}$=1,0). Доля факультативных микроорганизмов в 1 группе была ниже по сравнению с 3 группой без статистических отличий и статистически значимо выше во 2 группе (0,3%[0,1;2,0], 7,6%[1,2;71,5], 1,0%[0;10], соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,3}$=0,2, $p_{2,3}$=0,0004, $p_{1,2}$=0,06).

Таблица 4.16 – Количественные показатели содержания и долевой состав микроорганизмов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннера II–III в группах наблюдения, (%; Lg Х ГЭ/обр. (Me [Q_1; Q_3])

Группы микроорганизмов	Абсолютное количество микроорганизмов в вагинальной микробиоте			Доля микроорганизмов в ОБМ вагинальной микробиоты, %		
	1 группа n=6	2 группа n=14	3 группа n=20	1 группа n=6	2 группа n=14	3 группа n=20
	1	2	3	1	2	3
Лактобактерии	3,5 [2,1;6,0]	2,5[1,8;3,0]	4,6[0,0;7,3]	0,1[0,1; 65,7]	0,1[0,1;1,6]	2,5[0,1; 85]
	$p_{1,3}$=0,6, $p_{2,3}$=0,8, $p_{1,2}$=0,4			$p_{1,3}$=0,2, **$p_{2,3}$=0,03,** $p_{1,2}$=1,0		
Факультативные анаэробы	5,0 [3,7;5,6]	4,4[3,8;4,9]	3,1[0,5;3,6]	0,3[0,1; 2,0]	7,6[1,2;71,5]	1,0[0;10]
	$p_{1,3}$=0,1, **$p_{2,3}$=0,003,** $p_{1,2}$=0,5			$p_{1,3}$=0,2, **$p_{2,3}$=0,0004,** $p_{1,2}$=0,06		
Облигатные анаэробы	7,2 [6,7;7,5]	6,2[4,7;6,9]	5,8[5,3;6,6]	98,6[83,9; 99,9]	89,6[52,0;95,8]	92,5[15;98]
	$p_{1,3}$=0,02, $p_{2,3}$=0,8, $p_{1,2}$=0,06			$p_{1,3}$=0,4, **$p_{2,3}$**=0,8, $p_{1,2}$=0,1		

На рисунке 4.10 представлен долевой состав симбионтов вагинальной микробиоты относительно ОБМ.

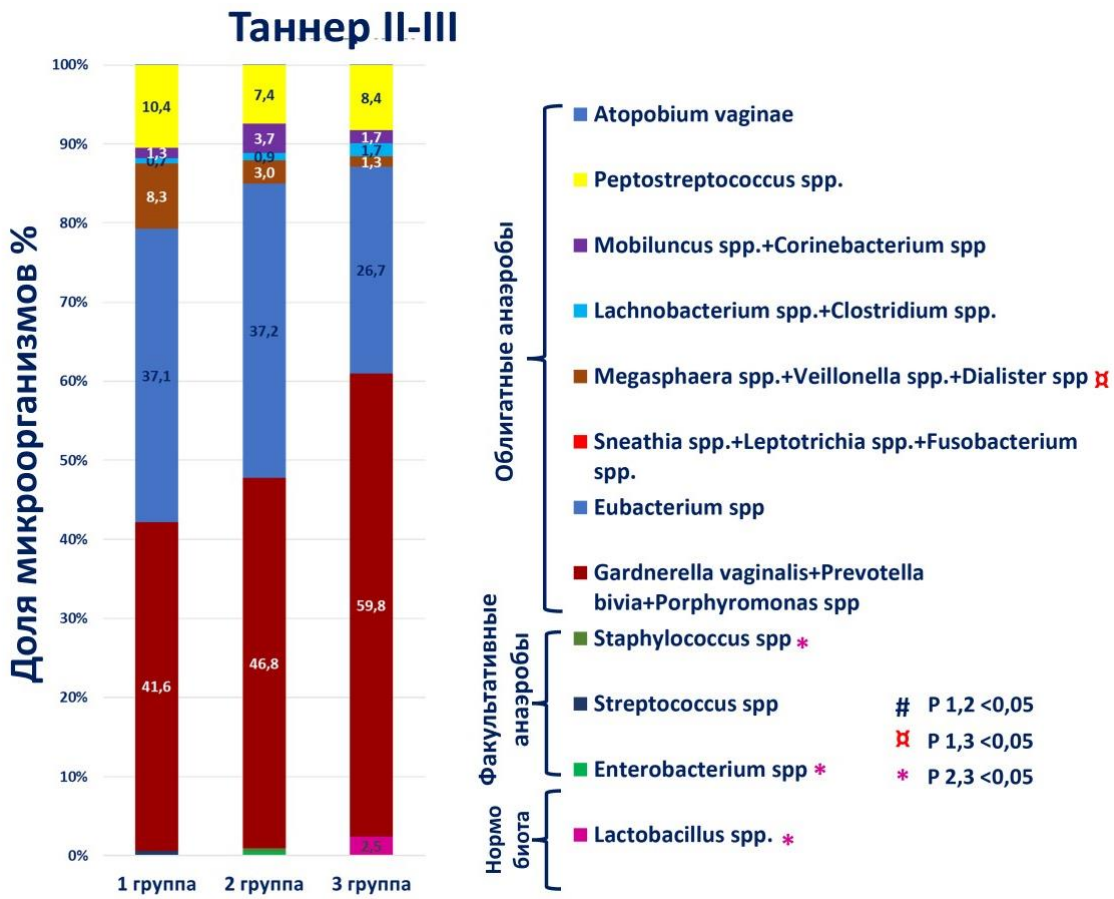


Рисунок 4.10 – Долевое распределение относительно ОБМ представителей вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер II–III в группах наблюдения

Статистически значимых различий в разнообразии микроорганизмов по индексу Шеннона и индексу Симпсона не отмечено, однако, у девочек 2 группы индекс Шеннона был более низким, а индекс Симпсона более высоким по сравнению с 1 и 3 группами (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Индексы разнообразия вагинальной микробиоты девочек с половым развитием Таннер II–III в группах наблюдения

Таннер II–III	1 группа n=6	2 группа n=14	3 группа n=20
Индекс Шеннона	1,21[0,7;1,48]	0,99[0,24;1,30]	1,21[0,16;1,33]
	$p_{1,3}$=0,5	$p_{1,2}$=0,5	$p_{2,3}$=0,9

Продолжение таблицы 4.17

Индекс Симпсона	0,35[0,27;0,67]	0,46[0,31;0,90]	0,39[0,34;0,94]
	$p_{1,3}$=0,2	$p_{1,2}$=0,3	$p_{2,3}$=0,7

Среди девочек с половым развитием Таннер IV (возраст 12-13 лет) выделено три группы: 1 группа (n=13) – больные ТБ органов дыхания до ХТ; 2 группа n=14 – больные ТБ органов дыхания на разных сроках проведения противотуберкулезной терапии (медиана срока ХТ 5 мес. [3;7]) и 3 группа (n=20) – здоровые девочки I–II группы здоровья.

Анализ видового состава вагинальной микробиоты у девочек пубертатного возраста Таннер IV не показал статистически значимой разницы между группами по частоте регистрации представителей нормобиоты и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Однако, *Lactobacillus* spp.*,* у девочек 2 группы выявлялись только в 57,1%, в то время как в 1 группе – 100%, в 3 группе – 80,0%, $p_{1,3}$=1,0, $p_{2,3}$=0,5, $p_{1,2}$=1,0 (Рисунок 4.11).

У девочек 1 и 2 группы в 2 раза чаще выявлялись *Enterobacterium* spp. по сравнению с 3 группой (66,7%, 64,3%, 30,0%, соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,3}$=0,3, $p_{2,3=}$0,08, $p_{1,2}$=1,0), *Staphylococcus* spp. (66,7%, 35,7% и 40,0%, соответственно, p=0,5 и p=1,0), *Streptococcus* spp. выявлялись значительно реже (0%, 7,1%, 35,0%, соответственно, $p_{1,3}$=0,5, $p_{2,3}$=0,1, $p_{1,2}$=0,2).

Частота регистрации представителей облигатно-анаэробных микроорганизмов в 1 группе была сопоставима с показателями 3 группы. Наиболее значимые отклонения отмечены во 2 группе девочек: статистически значимо реже по сравнению с 1 и 3 группами выявлялись *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp.*,* (100%, 28,6%, 65,0%, соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,3}$=0,5, $p_{2,3}$=0,04, $p_{1,2}$=0,05), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. (100%, 28,6%, 85,0%, соответственно, $p_{1,3}$=1,0, $p_{2,3}$=0,001, $p_{1,2}$=0,05), *Peptostreptococcus* spp. (100%, 28,6%, 65,0%, соответственно, $p_{1,3}$=0,5, $p_{2,3}$=0,04, $p_{1,2}$=1,0), *Atopobium vaginae* (100%, 28,6%, 65,0%, соответственно, $p_{1,3}$=0,5, $p_{2,3}$=0,04, $p_{1,2}$=1,0).

Грибы рода *Candida* spp. определялись у всех девочек с ТБ органов дыхания (1 и 2 групп) и не определяли у таковых из 3 группы, ($p_{1,3}$=0,0006, $p_{2,3}$=0,00…, $p_{1,2}$=1,0) (Рисунок 4.11).

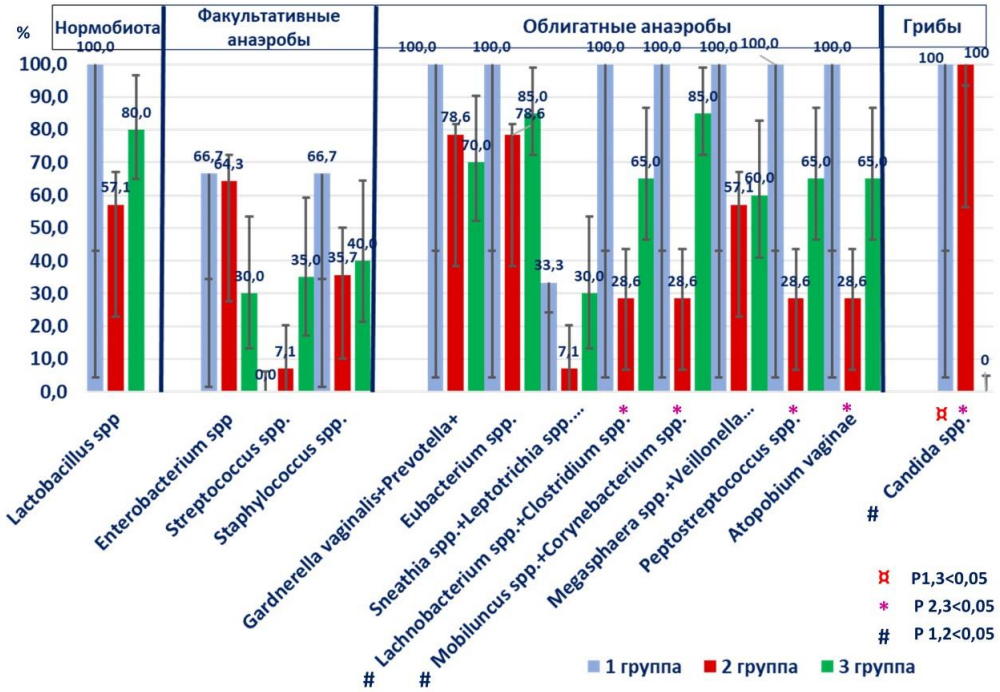


Рисунок 4.11 – Частота обнаружения симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер IV в группах наблюдения, (%)

По количественному уровню вагинальная микробиота у девочек Таннер IV 1 группы не отличалась от 3 группы (Таблица 4.18).

Вагинальная микробиота у девочек 2 группы отличалась от микробиоты 1 и 3 групп более низким количеством ОБМ (7,5[7,3;7,8], 5,9[5,0;6,8], 7,2[6,9;7,7], соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,2}$=0,08, $p_{1,3}$=0,5, $p_{2,3}$=0,01) и статистически значимым по сравнению с 3 группой низким количеством *Lactobacillus* spp., и представителей облигатно-анаэробных микроорганизмов *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+ *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.

По количественному уровню представителей факультативно-анаэробных микроорганизмов статистически значимых различий между группами выявлено не было. У девочек 1 и 2 группы количество представителей *Enterobacterium* spp. и

Staphylococcus spp. было выше по сравнению с детьми 3 группы (но без статистической значимой разницы).

Отмечалось повышение количества грибов рода *Candida* spp. у девочек 1 группы (Lg 2,6[2,3;4,3] ГЭ/обр), статистически значимо высокий количественный уровень у девочек 2 группы (Lg 4,0[2,5;4,6] ГЭ/обр), по сравнению с девочками 1 и 3 групп (Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/обр), $p_{1,2}$=0,8, $p_{1,3}$=0,00.., $p_{2,3}$=0,00004.

Таблица 4.18 – Состав и количественные показатели симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер IV в группах наблюдения (Lg X ГЭ/обр)

Микроорганизмы	Группы наблюдения			
	1 группа n=3	2 группа n=14	3 группа n=20	p U-теста Манна – Уитни
	1	2	3	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	7,5[7,3;7,8]	5,9[5,0;6,8]	7,2[6,9;7,7]	$p_{1,2}$=0,08 $p_{1,3}$=0,5 **$p_{2,3}$=0,01**
НОРМОБИОТА				
Lactobacillus spp.	7,6[7,6;7,8]	1,8[0,0;2,5]	6,7[2,4;7,6]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,1 **$p_{2,3}$=0,04**
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Enterobacterium spp.	3,4[1,7;3,5]	3,4[0,0;3,9]	0,0[0,0;3,2]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,5 $p_{2,3}$=0,1
Streptococcus spp.	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;4,2]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,06
Staphylococcus spp.	3,5[1,8;4,2]	0,0[0,0;3,3]	0,0[0,0;3,4]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,7
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ				
Gardnerella vaginalis+Prevotella+ Porphyromonas spp.	5,5[5,1;5,7]	4,4[3,2;5,1]	4,2[0,0;6,3]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,9
Eubacterium spp.	5,8[5,4;6,0]	3,5[3,2;4,4]	5,0[3,4;5,7]	**$p_{1,2}$=0,04** $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,1
Sneathia spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp.	0,0[0,0;2,9]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;3,6]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=0,1

Продолжение таблицы 4.18

Lachnobacterium spp.+*Clostridium* spp.	4,8[4,4;5,1]	0,0[0,0;2,5]	3,6[0,0;4,2]	**$p_{1,2}$=0,04** $p_{1,3}$=0,1 **$p_{2,3}$=0,03**
Mobiluncus spp.+*Corynebacterium* spp.	4,4[4,0;4,4]	0,0[0,0;2,5]	3,6[3,3;4,6]	**$p_{1,2}$=0,009** $p_{1,3}$=0,5 **$p_{2,3}$=0,003**
Megasphaera spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.	5,2[4,6;5,2]	3,2[0,0;3,7]	3,9[0,0;4,7]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$= 0,3
Peptostreptococcus spp.	5,7[5,0;5,9]	0,0[0,0;2,9]	3,3[0,0;4,8]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,07** $p_{2,3}$=0,07
Atopobium vaginae	3,5[2,4;4,3]	0,0[0,0;1,0]	1,0[0,0;2,0]	**$p_{1,2}$=0,03** $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,07
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ				
Candida spp.	2,6[2,3;4,3]	4,0[2,5;4,6]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,8 **$p_{1,3}$=0,00.. $p_{2,3}$=0,00004**

В таблице 4.19 представлены данные по количественному уровню и долевому составу групп микроорганизмов вагинальной микробиоты в ОБМ у девочек стадии полового развития Таннер IV. Количество лактобактерий было достоверно ниже во 2 группе по сравнению с 1 и 3 группой, (Lg 7,6 [7,6;7,8]ГЭ/обр, Lg 1,8[0,0;2,5]ГЭ/обр, Lg 6,7[2,4;7,6]ГЭ/обр, соответственно в 1, 2 и 3 группах, $p_{1,3}$=0,1, $p_{2,3}$=0,04, $p_{1,2}$=0,05). Количественный уровень факультативных и облигатных микроорганизмов был сопоставим во всех группах.

Таблица 4.19 – Количественные показатели содержания и долевой состав микроорганизмов в вагинальной микробиоте у девочек с половым развитием Таннера IV в группах наблюдения, (%; Lg X ГЭ/обр; (Me [Q_1; Q_3])

Группы микроорганизмов	Абсолютное количество микроорганизмов в вагинальной микробиоте			Доля микроорганизмов в ОБМ вагинальной микробиоты, %		
	1 группа n=3	2 группа n=14	3 группа n=20	1 группа n=3	2 группа n=14	3 группа n=20
	1	2	3	1	2	3
Лактобактерии	7,6[7,6;7,8]	1,8[0,0;2,5]	6,7[2,4;7,6]	96,5[95,3; 98]	0,1[0,0;9,0]	97,6[5,5; 93,3]
	$p_{1,3}$=0,1**, $p_{2,3}$=0,04,** $p_{1,2}$=0,05			$p_{1,3}$=0,6, **$p_{2,3}$=0,04,** $p_{1,2}$=0,06		

Продолжение таблицы 4.19

Факультативные анаэробы	3,8[2,1;4,3]	3,5[3,2;4,1]	3,5[0,5;4,6]	0,1[0,1; 0,2]	0,3[0,1;12,5]	0,1[0;0,8]
	$p_{1,3}$=0,8, $p_{2,3}$=1,0, $p_{1,2}$=1,0			$p_{1,3}$=0,5, **$p_{2,3}$=0,04,** $p_{1,2}$=0,5		
Облигатные анаэробы	6,4[5,8;6,5]	5,2[3,6;6,3]	5,3[4,6;6,7]	3,5[2,1; 4,7]	87,7[3,9; 99,9]	2,3[0,1; 3,8]
	$p_{1,3}$=0,8, $p_{2,3}$=0,4, $p_{1,2}$=0,4			$p_{1,3}$=0,7, **$p_{2,3}$=0,05**, $p_{1,2}$=0,3		

У девочек 1 и 3 групп долевое распределение микроорганизмов в ОБМ было одинаковым с преобладанием лактобактерии в обеих группах (96,5% [95,3;98] и 97,6% [5,5;93,3], $p_{1,3}$=0,6, соответственно). По долевому распределению факультативных и облигатных микроорганизмов в ОБМ между группами различий также не было.

У детей 2 группы в вагинальной микробиоте отмечался выраженный дефицит лактобактерий (0,1%[0,0;9,0], $p_{1,2}$=0,06, $p_{2,3}$=0,04), что сопровождалось увеличением доли факультативных анаэробов по сравнению с 1 и 3 группой (0,1% [0,1;0,2], 0,3%[0,1;12,5], 0,1% [0;0,8], $p_{1,2}$=0,5, $p_{2,3}$=0,04, соответственно в 1, 2 и 3 группах,) и облигатных анаэробов в 25,1 раза выше по сравнению с 1 группой и в 38,1 раз выше по сравнению с 3 группой (3,5% [2,1-4,7], 87,7%[3,9;99,9], 2,3%[0,1-3,8], $p_{1,2}$=0,3, $p_{2,3}$=0,1, соответственно в 1, 2 и 3 группах).

На рисунке 4.12 представлен долевой состав симбионтов вагинальной микробиоты относительно ОБМ.

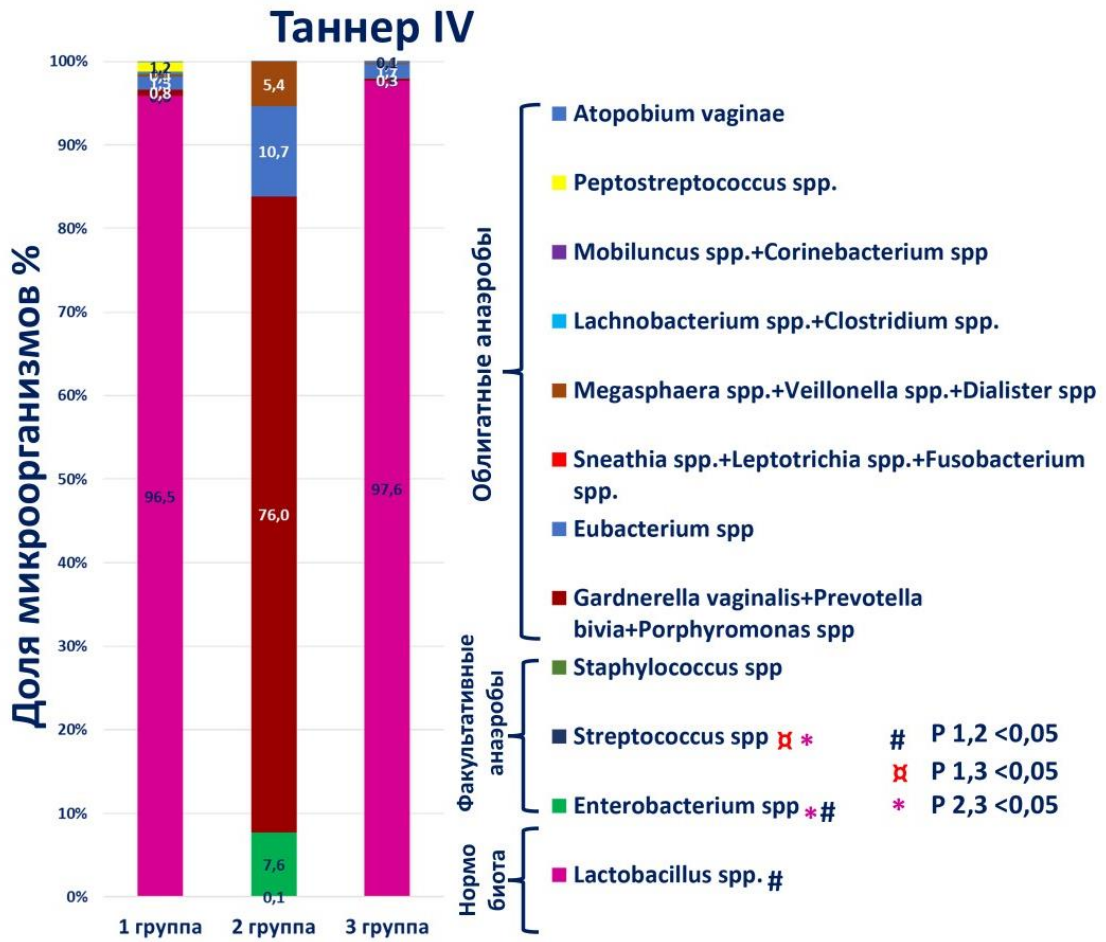


Рисунок 4.12 – Долевое распределение относительно ОБМ симбионтов вагинальной микробиоты у девочек с половым развитием Таннер IV в группах наблюдения

Показатели разнообразия микроорганизмов были сопоставимы в группах наблюдения. Статистически значимой разницы по индексам Шеннона и Симпсона не отмечено (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Индексы разнообразия микробиоты у девочек с половым развитием Таннер IV в группах наблюдения

Индексы разнообразия	Группы наблюдения		
	1 группа n=3	2 группа n=14	3 группа n=20
Индекс Шеннона	0,21[0,12;0,27]	0,21[0,08;0,35]	0,33[0,03;0,95]
	$p_{1,3}$=0,9	$p_{1,2}$=0,8	$p_{2,3}$=0,8

Продолжение таблицы 4.20

Индекс Симпсона	0,93[0,91;0,96]	0,92[0,81;0,98]	0,82[0,52;0,99]
	$p_{1,3}$=0,9	$p_{1,2}$=0,6	$p_{2,3}$=0,9

Характеристика видов патогенных грибов рода *Candida* spp. в вагинальной микробиоте у девочек с туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную химиотерапию

Наличие грибов в вагинальном биотопе в превышающих количествах более 10^3 у девочек является лабораторным проявлением кандидозного вульвита [8,42,76].

Статистически значимо чаще в повышенном количестве грибы рода *Candida* spp. в вагинальном мазке методом ПЦР регистрировались во 2 группе у девочек, впервые обследованных на этапе ХТ, по сравнению с 1 группой девочек, обследованных до начала ХТ – 47,8% (22 из 46 человек) и у 8,3% (2 из 24 человек), (χ^2= 9,235, $p_{1,2}$=0,001).

Чувствительность молекулярно-генетических методов (ПЦР) по сравнению с микроскопией вагинального мазка при выявлении грибов рода *Candida* spp. была достоверно выше: методом ПЦР выявлены грибы у 24 из 70 девочек (34,3%) больных туберкулезом 1 и 2 групп, в то время как методом микроскопии – у 10 из 70 чел. (14,3%) соответственно, χ^2=6,565, p=0,01. У пациенток 1 и 2 групп с клиническими признаками вульвита, микроскопия вагинального мазка в 68,4% случаев (26 из 38 чел. с клиническими признаками) дала отрицательный результат, в то время как отрицательный результат методом ПЦР получен в 47,4% случаев (18 из 38 чел.), p=0,07.

Проведена идентификация патогенных видов грибов рода *Candida* spp. методом ПЦР в режиме реального времени (набор реагентов МикозоСкрин) у пациенток 2 группы (22 чел.), получающих противотуберкулезную ХТ, в вагинальной микробиоте которых выделены *Candida* spp. в количестве более 10^3 (Таблица 4.21). У одной девочки могло быть выделено до 3 видов патогенных грибов. Результаты оценивались для каждого Таннера.

У девочек 1 группы грибы рода *Candida* spp. не идентифицировали, в связи с единичным (у 2 человек) выявлением их в количестве более 10^3.

Таблица 4.21 – Частота идентификации грибов рода *Candida* spp. у девочек с различной стадией полового развития с ТБ органов дыхания в условиях проведения противотуберкулезной ХТ, (%)

Группы	*Candida glabrata*	*Candida albicans*	*Candida tropicalis*	*Malassezia* spp.	В том числе
					Malassezia furfur
Таннер I n=9	2 22,2%	2 22,2%	0	5 55,5%	1 11,1%
Таннер II–III n=5	4 80,0%	1 20,0%	1 20,0%	3 60,0%	3 60,0%
Таннер IV n=8	4 50,0%	2 25,0%	0	2 25,0%	2 25,0%
Всего: n=22	10 45,5%	5 22,7%	1 4,5%	10 45,5%	6 27,3%

У девочек с половым развитием Таннер I повышенное абсолютное количество грибов регистрировалось у 9 из 18 пациенток (50,0%). У 9 девочек при идентификации патогенных видов грибов методом ПЦР в режиме реального времени определены: *C. glabrata* – у 2 (22,2%), *C. albicans* – у 2 (22,2%), *Malassezia* spp. – у 5 (55,5%), в том числе *Malassezia furfur* – у 1 (11,1%).

У девочек с половым развитием Таннер II–III повышенное количество грибов обнаружено у 5 из 14 чел. (35,7%), из них определены виды: *C. glabrata* – у 4 (80,0%), *C. albicans* – у 1 (20,0%), *C. tropicali*s – у 1 (20,0%), *Malassezia furfur* – у 3 (60,0%).

У девочек с половым развитием Таннер IV повышенное количество грибов выявлено у 8 из 14 чел. (57,1%), из них определены виды: *C. glabrata* – у 4 (50,0%), *C. albicans* – у 2 (25,0%), *Malassezia furfur* – у 2 (25,0%).

Таким образом, у девочек I–IV Таннера с ТБ органов дыхания, получающих противотуберкулезную ХТ в вагинальном мазке в превышающих референтные значения количествах грибы рода *Candida* spp. выявлены в 47,8% случаев (у 22 из 46 чел.) и не определялись у здоровых девочек. В большинстве случаев были идентифицированы патогенные виды грибов *Candida glabrata* – у 10 (45,5%) и

группа грибов *Malassezia* spp. – у 10 (45,5%), в том числе *Malassezia furfur* – у 6 (27,3%), несколько реже выявлялись C. *albicans* – 5 (22,7%), у 1 ребенка (4,5%) выявлен вид *Candida tropicalis*.

В итоге, в 91,0% случаев (20 из 22 чел.) были идентифицированы группы грибов (*Candida glabrata* и *Malassezia* spp.), диагностика которых возможна только методом ПЦР, т.к. практически не культивируются на селективных для дрожжевых грибов плотных питательных средах, особенностью которых является нечувствительность их к флуконазолу, препарату первой линии для лечения кандидозного вульвовагинита, что надо учитывать при выборе метода диагностики и определении тактики лечения [70, 126].

Клинический пример №1

Девочка А., 3,5 лет (2020 года рождения).

Поступила в младшее детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 18.10.2023г. Находилась на лечении в течение 6 месяцев.

Медицинская карта стационарного больного №1475.

Клинический диагноз при поступлении: Первичный туберкулезный комплекс S3 правого легкого, в фазе инфильтрации, МБТ (-).

Фтизиатрический анамнез: не вакцинирована БЦЖ-М.

Проба Манту 2ТЕ ППД-Л в 1 и 2 года – отрицательная, в 3 года – 14 мм папула.

Контакт с больным туберкулезом отцом. Диагноз: Инфильтративный туберкулез легких, МБТ (+), МЛУ (HREAmK).

Девочка обследована по контакту.

История развития заболевания: реакцией на пробу с АТР – 12 мм папула.

На КТ органов грудной клетки на момент выявления заболевания – отмечается расширение корня правого легкого и очаговое уплотнение в S3 правого легкого (Рисунок 4.13).

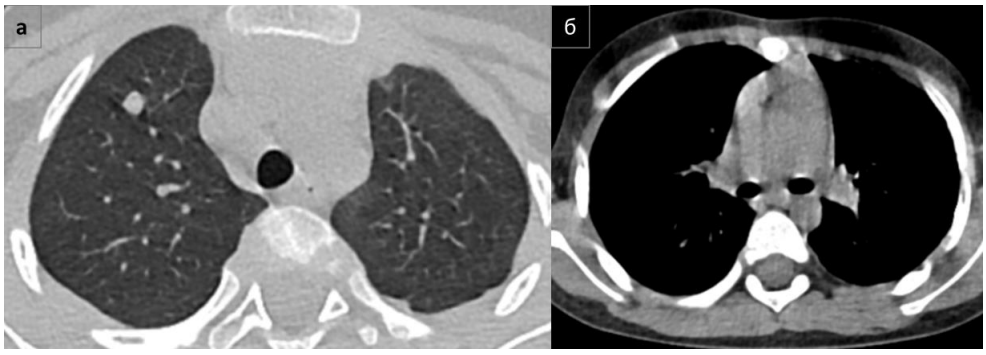


Рисунок 4.13 – КТ органов грудной клетки при выявлении, а – аксиальная проекция, легочное окно, б – аксиальная проекция, абдоминальное окно

Жалобы при поступлении: на момент госпитализации нет.

Объективный осмотр: определяются симптомы интоксикации слабой степени выраженности (бледность и сухость кожных покровов, сниженный тургор). Девочка не контактна. Вес 15 кг,

рост 103 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (Центильная оценка по росту 75%, по массе 50%). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сухие, сыпи нет. Зев не гиперемирован, без налетов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

Лабораторное обследование на момент поступления в отделение:

Клинический анализ крови – *гемоглобин 129 г/л, эритроциты 4,35х10^{12}/л, лейкоциты 4,3х10^{9}/л, п/я 1%, с/я нейтрофилы 38%, лимфоциты 50%, моноциты 10%, эозинофилы 1%, СОЭ 15 мм/ч.*

Биохимический анализ крови – *общий билирубин 11,7 мкмоль/л (N 8-20), АЛТ 14,5 Е/л (N до 32), АСТ 38 Е/л (N до 31), креатинин 42 мкмоль/л (N 28-52), глюкоза 5,7 ммоль/л (N 3,8-6,1).*

Клинический анализ мочи – *показатели в норме.*

При исследовании СРГ (3-х кратно), мочи и кала методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены.

Получала противотуберкулезную терапию с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции и распространенности туберкулезного процесса: пиразинамид, левофлоксацин, линезолид, циклосерин, протионамид в возрастных дозировках.

Обследование детского гинеколога проведено через 1 месяц противотуберкулезной терапии. Жалоб гинекологического характера девочка не предъявляла. При осмотре выявлены признаки вульвита в виде умеренной гиперемии слизистой вульвы и малых половых губ, наличие небольшого количества беловато-серых выделений.

Микроскопия вагинального мазка при поступлении показала выраженные признаки воспаления, явления гиперкератоза (до 12 в поле зрения нейтрофилов с признаками дистрофии и деструкции). Дрожжеподобных грибов рода *Candida* не обнаружено.

Одновременно с микроскопией вагинального мазка проведено **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): Общая бактериальная масса (ОБМ) $10^{6,2}$, *Lactobacillus spp*. 10^{2}, *Enterobacterium spp*. $10^{3,1}$, *Streptococcus spp.* 10^{6}, *Staphylococcus spp*. $10^{3,4}$, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.* $10^{3,1}$, *Eubacterium spp.* $10^{5,6}$, *Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.* 10^{0}, *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp*. $10^{6,2}$, *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp*. 10^{0}, *Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp*. 10^{0}, *Peptostreptococcus spp*. $10^{4,6}$, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida spp*. $10^{4,4}$. **Заключение:** по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 определяются признаки дисбиоза вагинальной микробиоты и выявлено повышенное количество грибов *Candida spp.*

Дополнительно проведена идентификация грибов методом ПЦР в режиме реального времени (набор реагентов «МикозоСкрин») – выявлены грибы *Malassezia furfur* $10^{4,4}$.

Девочка получала противогрибковую терапию (флуконазол) 1 раз в неделю в течение 4-х недель, местную терапию на наружные половые органы (р-р мирамистина) в течение 14 дней. Противотуберкулезная терапия продолжена в прежнем объеме.

Поведено контрольное обследование через 1 месяц – жалобы гинекологического характера отсутствуют. При осмотре гинеколога отмечается улучшение клинической картины (слизистая вульвы розовая).

По данным микроскопии вагинального мазка – признаки воспаления отсутствуют.

Контрольное **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): ОБМ $10^{4,2}$, *Lactobacillus spp.* $10^{3,6}$, *Enterobacterium spp.* $10^{3,8}$, *Streptococcus spp*. 10^{0}, *Staphylococcus spp.* 10^{0}, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp*. $10^{3,8}$, *Eubacterium spp*. $10^{3,2}$, *Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp*. 10^{0}, *Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp*. $10^{3,2}$, *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp*. 10^{0}, *Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp*. 10^{0}, *Peptostreptococcus spp.* 10^{0}, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida spp*. 10^{4}.

Заключение: по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 отмечается некоторое снижение количества факультативных и облигатных анаэробов. Сохраняется повышенное количество грибов *Candida* spp. Учитывая результаты исследования вагинальной микробиоты, дополнительно проведена идентификация грибов методом ПЦР в режиме реального времени (набор реагентов «МикозоСкрин») – выявлены грибы *Malassezia furfur* $10^{4,4}$,

устойчивые к флуконазолу, чем объясняется сохранение повышенного абсолютного количества грибов и определило необходимость смены тактики лечения.

В процессе лечения отмечалась положительная динамика основного заболевания: купирование симптомов интоксикации к 3 месяцам, положительная рентгенологическая динамика в виде появления к 2 месяцам лечения и нарастания кальцинации в ВГЛУ правой паратрахеальной и бронхопульмональной групп к 4 и 6 месяцам лечения (Рисунок 4.14).

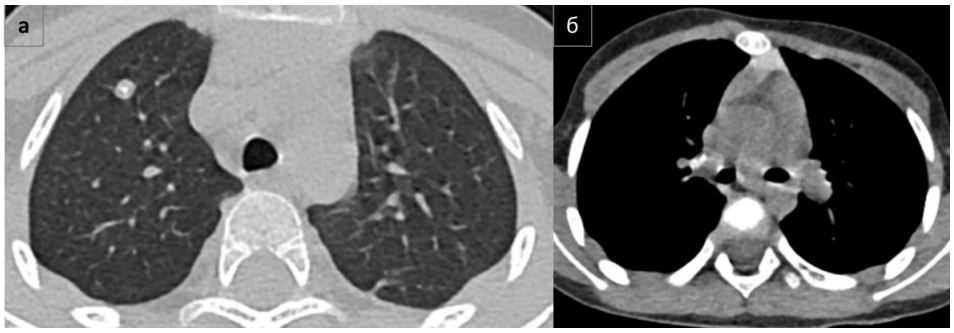


Рисунок 4.14 – КТ органов грудной клети через 6 месяцев лечения

Заключение: данный пример демонстрирует значение обследования гинекологом ребенка с отсутствием гинекологических жалоб на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии для своевременного выявления клинических проявлений вульвита и выбора тактики диагностических и лечебных мероприятий. Применение метода ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 у девочки, получающей противотуберкулезную терапию при отрицательном результате вагинального мазка, позволило установить кандидозную этиологию вульвита, что подтвердило диагностическую значимость данного метода. Идентификация грибов методом ПЦР в режиме реального времени определило правильную тактику лечения с необходимостью смены противогрибкового препарата.

Резюме

Полученные результаты показали, что туберкулезная инфекция у детей не оказала выраженного отрицательного влияния на состав микробиоты кишечника. У детей с туберкулезом органов дыхания до начала специфического лечения состав кишечной микробиоты по показателю разнообразия нормобиоты, доли нормобиоты и доли УПМ в ОБМ был сопоставим с детьми здоровыми без локальной формы туберкулеза. Медиана абсолютного количества 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 (отклонение от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты) 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% (p>0,05).

Состояние кишечной микробиоты в зависимости от течения туберкулеза оценивалось в группе детей с ТБ органов дыхания, обследованных до назначения противотуберкулезной ХТ для исключения ее влияния на микробиоценоз кишечника. Не отмечено статистически значимой разницы в состоянии микробиоты кишечника 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. 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 до начала ХТ регистрировались представители нормобиоты - *Bifidobacterium* spp., *Butyricimonas* spp., *Alistipes* spp., *Akkermansia muciniphila, Desulfovibrio* spp.; представители УПМ - *Clostridium perfringens gr., Enterobacterales, Peptoniphilaceae* и чаще представители маркеров патогенности *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA* и *tcdB).*

Микроэкологические нарушения микробиоты кишечника у детей, получающих противотуберкулезную ХТ, сопровождались статистически значимым снижением показателя разнообразия нормобиоты, но в пределах референтных значений, снижением (ниже референтных значений) медианы абсолютного количества представителей нормобиоты филума *Actinomycetota (Actinobacteria*) – *Bifidobacterium* spp., среди филума *Bacteroidota (Bacteroidetes*) – *Butyricimonas* spp.

Дисбиотические нарушения у детей в условиях проведения противотуберкулезной ХТ (без учета режима ХТ) выявлены в 61,5% случаев по основному представителю *Bifidobacterium* spp.

Нарушения со статистически значимой разницей по сравнению с группой детей с ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ, выявлены среди представителей нормобиоты филума *Actinomycetota (Actinobacteria*) у *Bifidobacterium spp*., *Coriobacteriia;* среди филума *Bacteroidota (Bacteroidetes*) у *Butyricimonas* spp., *Alistipes* spp. При одинаковой частоте регистрации повышенного количества *Candida* spp., в условиях проведения химиотерапии отмечено статистически значимое повышение частоты регистрации абсолютного количества маркера патогенности *Clostridioides difficile* и его генов энтеротоксинов А и В *(tcdA*, *tcdB*), которые вызывают острое воспаление слизистой желудочно-кишечного тракта с повреждением кишечного барьера и являются наиболее частым этиологическим фактором развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита.

Результаты исследования показали, что у девочек, больных ТБ органов дыхания, обследованных до начала ХТ, состав вагинальной микробиоты по количеству ОБМ, показателю разнообразия нормобиоты (индексам Шеннона и Симпсона), долевому соотношению групп микроорганизмов в ОБМ сопоставим со здоровыми девочками без локальной формы туберкулеза. При этом у девочек, больных ТБ органов дыхания, статистически значимо была выше частота регистрации количественного уровня представителей облигатно-анаэробной флоры по сравнению со здоровыми. Определялись в повышенном количестве грибы рода *Candida* (8,3%) в сочетании с жалобами (4,2%) и клиническими признаками вульвита (37,5%).

Выраженное нарушение состояния вагинальной микробиоты наблюдалось в группе девочек, первично обследованных на этапе проведения противотуберкулезной химиотерапии. Дисбиоз вагинальной микробиоты сопровождался жалобами (10,8%) и клиническими признаками вульвита (63,1%). Дисбиоз вагинальной микробиоты характеризовался снижением абсолютного

количества ОБМ, снижением разнообразия (по индексам Шеннона и Симпсона), снижением или повышением (в зависимости от стадии полового развития) количества и доли *Lactobacillus* spp. в зависимости от стадии полового развития, повышением доли факультативно-анаэробной флоры в ОБМ по сравнению с группой здоровых. В повышенном количестве статистически значимо *Candida* spp. определялись у 22 (47,8%) девочек, преимущественно *Candida glabrata* и *Malassezia* spp.

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.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО РЕЖИМАМ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Результатами предыдущей главы, основанными на проведении сплошного поперечного исследования кишечной микробиоты у детей с ТБ органов дыхания при поступлении в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ», в том числе на разных сроках ХТ для продолжения основного курса лечения, было доказано отрицательное влияние ХТ на состав кишечной микробиоты. Учитывая многокомпонентность схем ХТ туберкулеза с включением различного количества в составе как ПТП, так и антибактериальных препаратов, в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ, было проведено исследование по изучению влияния режимов ХТ, применяемых при лекарственно-чувствительном и лекарственно-устойчивом туберкулезе на состав кишечной микробиоты.

В данной главе приводятся результаты исследования изменения состава кишечной микробиоты при динамическом наблюдении: до начала химиотерапии и в процессе лечения – через 2 месяца и 4 месяца лечения.

Состояние кишечной микробиоты в динамике оценивали отдельно – для группы детей, получающих лечение по режиму ЛЧ туберкулеза (22 чел.) и для группы детей, получающих лечение по режиму МЛУ туберкулеза (20 чел.).

Группы были сопоставимы по возрасту: 5,8 лет [3,5;7,3] и 6,0 лет [4,0;9,8], соответственно, p=0,4.

Не наблюдалось различий по гендерному признаку, в обеих группах девочек было несколько больше, чем мальчиков. Среди детей, получающих лечение по режиму ЛЧ ТБ, мальчики составили 6 (27,3%), девочки 16 (72,7%). Среди детей, получающих лечение по режиму МЛУ ТБ, мальчики составили 9 (45,0%), девочки 11 (55,0%), p=0,3.

В структуре клинических форм преобладали ТВГЛУ – у 10 (45,5%) и у 7 (35,0%) соответственно, в группе детей с лечением по режиму ЛЧ ТБ и в группе детей с лечением по режиму МЛУ ТБ, (p=0,5) и ПТК – у 4 (18,2%) и у 9 (45,0%)

соответственно, p=0,1. Остальные формы туберкулеза, такие как ОТЛ, ИТЛ, диссеминированный туберкулез, туберкулема, плеврит/эмпиема плевры встречались в единичных случаях, p=0,3 (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Структура клинических форм больных туберкулезом в зависимости от назначенного режима ХТ

Клинические формы	Группы наблюдения				p
	Лечение по режиму ЛЧ ТБ (n=22)		Лечение по режиму МЛУ ТБ (n=20)		
	Абс.	%	Абс.	%	
ТВГЛУ	10	45,5	7	35,0	0,5
ПТК	4	18,2	9	45,0	0,1
ОТЛ	4	18,2	0	-	0,1
ИТЛ	1	4,5	1	5,0	1,0
Диссеминированный	1	4,5	0	-	1,0
Туберкулема	0	-	2	10,0	0,2
Плеврит/эмпиема плевры	2	9,1	1	5,0	1,0

Группы были сопоставимы по фазе туберкулезного процесса, распространенности и наличия осложнений (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Характеристика туберкулезного процесса в группах наблюдения

Характеристика процесса	Группы наблюдения				p
	Лечение по режиму ЛЧ ТБ (n=22)		Лечение по режиму МЛУ ТБ (n=20)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Фаза инфильтрации	8	36,4	7	35,0	1,0
Фаза уплотнения и частичной кальцинации	14	63,6	13	65,0	
Распространенные	8	36,4	5	25,0	0,5
Ограниченные	14	63,6	15	75,0	

Продолжение таблицы 5.2

Осложнений нет	10	45,5	14	70,0	0,1
Осложнения есть	12	54,5	6	30,0	

Схема ХТ состояла из 4-6 ПТП: получали 4 ПТП –26 чел. (61,9%), 5 ПТП – 13 чел. (31,0%), 6 ПТП – 3 чел. (7,1%). В группе детей, получающих лечение по режиму ЛЧ ТБ 4 ПТП получали 22 (100%). В группе детей, получающих лечение по режиму МЛУ ТБ 4 ПТП получали 4 (20,0%), 5 ПТП у 13 (65,0%), 6 ПТП у 3 (15,0%) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Количество препаратов в схеме лечения детей в группах наблюдения

Группы наблюдения	Количество ПТП в схеме ХТ					
	4ПТП		5ПТП		6ПТП	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Получающие лечение по режиму ЛЧ ТБ (n=22)	22	100	0	-	0	-
Получающие лечение по режиму МЛУ ТБ (n=20)	4	20,0	13	65,0	3	15,0
Всего (n=42)	26	61,9	13	31,0	3	7,1

В таблице 5.4 представлены частота использования ПТП в схеме ХТ. В общей сложности, всего в схеме ХТ применяли: изониазид у 22 (52,4%), рифампицин – у 22 (52,4%), пиразинамид у 39 (92,9%), этамбутол у 28 (66,7%), амикацин у 1 (2,4%), линезолид у 20 (47,6%), фторхинолоны у 20 (47,6%), бедаквилин у 10 (23,8%), циклосерин у 11 (26,2%), протионамид у 6 (14,3%), ПАСК у 5 (11,9%), деламанид у 3 (7,1%).

Таблица 5.4 – Частота применения ПТП в схемах лечения у детей в группах наблюдения

ПТП	Группы наблюдения				Всего (n=42)	
	Лечение по режиму ЛЧ ТБ (n=22)		Лечение по режиму МЛУ ТБ (n=20)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Изониазид (H)	22	100	0	-	22	52,4
Рифампицин (R)	22	100	0	-	22	52,4
Пиразинамид (Z)	22	100	17	85,0	39	92,9
Этамбутол (E)	22	100	6	30,0	28	66,7
Амикацин (Am)	0	-	1	5,0	1	2,4
Линезолид (Lzd)	0	-	20	100	20	47,6
Бедаквилин (Bq)	0	-	10	50,0	10	23,8
Фторхинолон (Lfx, Mfx, Sfx)	0	-	20	100	20	47,6
Циклосерин (Cs)	0	-	11	55,0	11	26,2
Протионамид (Pto)	0	-	6	30,0	6	14,3
ПАСК (Pas)	0	-	5	25,0	5	11,9
Деламанид (Dlm)	0	-	3	15,0	3	7,1

В составе противотуберкулезной ХТ антибактериальные препараты дети получали в количестве: 1 АБ (рифампицин) – 22 чел. (52,4%), 2 АБ (линезолид, фторхинолон) – 9 чел. (21,4%), 3-4 АБ (линезолид, фторхинолон, циклосерин, амикацин) – 11 чел. (26,2%).

В анамнезе склонность к запору родители отмечали у 9 (17,3%) детей в 1 группе и 15 (21,4%) детей 2 группы, p=0,6.

5.1. Динамика изменения состава кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза

(Результаты главы 5.1 отражены в статье: 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)

У детей, получающих химиотерапию по режиму ЛЧ ТБ, статистически значимой разницы в частоте выявления ДНК представителей нормобиоты кишечника через 2 и 4 месяца ХТ по сравнению с исходными данными (до начала ХТ) не отмечено (Рисунок 5.1).

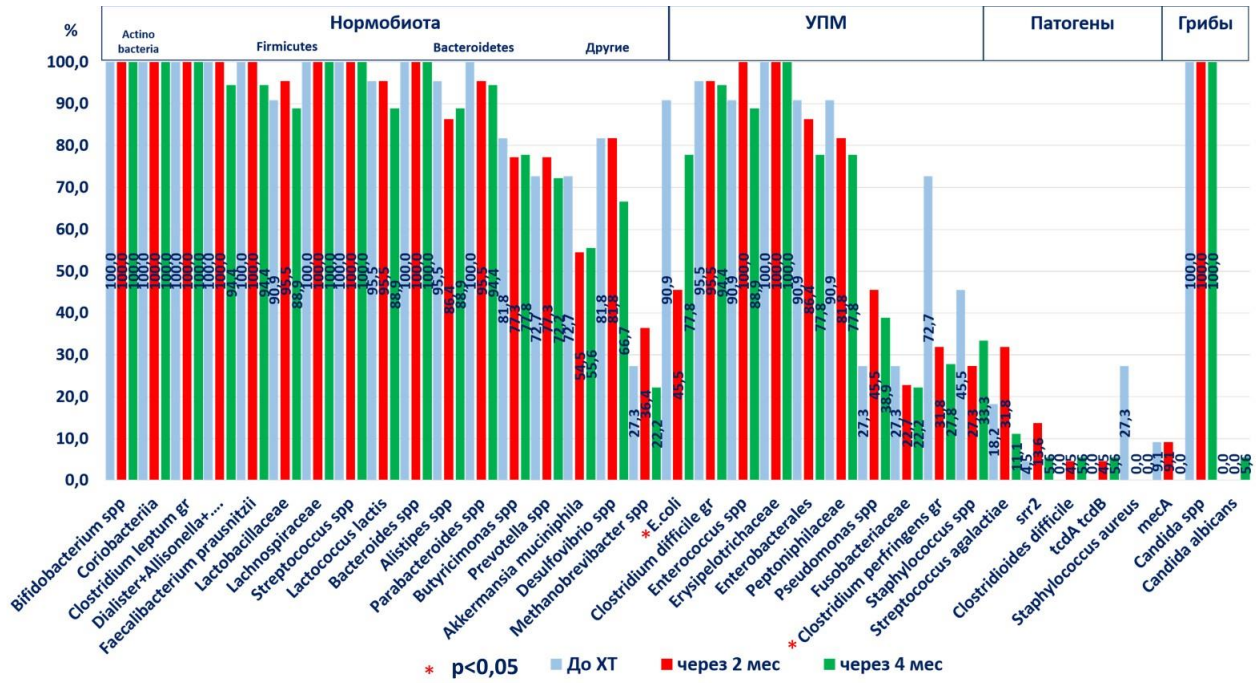


Рисунок 5.1 – Частота обнаружения ДНК представителей нормобиоты, УПМ, маркеров патогенности и грибов в динамике у детей, получающих ХТ по режиму ЛЧ ТБ (%) (*статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Из представителей УПМ по сравнению с данными до начала ХТ, через 2 и 4 месяца лечения отмечено статистически значимое снижение частоты выявления ДНК представителей: *E.coli* (с 90,9% до 45,5%, p=0,003, χ^2=8,486 и 77,8%, p=0,4 соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяца ХТ) и *Clostridium perfringens gr.* (с 72,7% до 31,8%, p=0,04, χ^2=5,830 и 27,8%, p=0,01, χ^2=9,110 соответственно). Среди маркеров патогенности к 2 месяцам лечения отмечено повышение частоты регистрации ДНК представителей: *Streptococcus agalactiae* с 18,2% до начала ХТ до 31,8%, p=0,3 к 2 месяцам ХТ, с последующим снижением до исходного уровня

к 4 месяцам лечения – 11,1%; *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA*, *tcdB),* которые изначально до ХТ не определялись, а к 2 и 4 мес. лечения регистрировались в единичных случаях (4,5% и 5,6% p=0,5).

Грибы рода *Candida* spp. регистрировались у всех детей на всех сроках наблюдения. Патогенный вид грибов *C. albicans* определялся только у 1 ребенка к 4 месяца лечения (0%, 0% и 5,6%, соответственно до начала ХТ, через 2 и 4 месяца ХТ).

Проведено сравнение количественных (абсолютных) показателей представителей кишечной микробиоты до начала ХТ, через 2 и 4 мес. ХТ (Таблица 5.5). В условиях противотуберкулезной химиотерапии отмечено статистически значимое увеличение общей бактериальной массы (ОБМ) к 2 месяцам лечения: до ХТ – Lg 9,0[8,6;9,2] ГЭ/г, к 2 мес. ХТ – Lg 9,3[9,1;9,5] ГЭ/г, p=0,04, к 4 месяцам – Lg 9,3[9,1;9,5] ГЭ/г, p=0,01).

Таблица 5.5 – Количественные показатели представителей кишечной микробиоты в динамике в процессе ХТ по режиму ЛЧ ТБ, (LgX (ГЭ/г кала)

Представитель микробиоты /Сроки наблюдения	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [25%–75% квартили], Lg X (ГЭ/г кала)				
	0 точка n=22	Через 2 мес. n=22	Через 4 мес. n=18	p Вилкоксона	Референтный интервал
	1	2	3		
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,0[8,6;9,2]	9,3[9,1;9,5]	9,3[9,1;9,5]	**P1,2=0,04** **P1,3=0,01** P2,3=0,6	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)					
Actinomycetota (Actinobacteria)					
Bifidobacterium spp.	8,0[7,7;8,1]	8,3[8,1;8,6]	8,1[7,8;8,3]	**P1,2=0,01** P1,3=0,7 **P2,3=0,04**	6,0-9,0
Coriobacteriia	7,5[7,2;7,9]	7,7[7,2;7,9]	7,3[6,8;7,9]	P1,2=0,7 P1,3=0,2 P2,3=0,1	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)					
Clostridium leptum gr.	8,6[8,4;8,8]	8,9[8,6;9,1]	8,8[8,5;9,1]	P1,2=0,1 P1,3=0,3 P2,3=0,9	6,5-10
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+ Veillonella	7,1[6,8;7,3]	7,5[7,2;7,8]	7,4[7,0;7,7]	P1,2=0,07 P1,3=0,3 P2,3=0,6	6-8,7

Продолжение таблицы 5.5

Faecalibacterium prausnitzii	7,5[7,1;7,5]	7,8[7,2;8,1]	7,7[7,3;7,9]	P1,2=0,1 P1,3=0,3 P2,3=0,9	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,2[8,0;8,4]	8,4[8,3;8,7]	8,5[8,3;8,7]	**P1,2=0,04** **P1,3=0,01** P2,3=0,3	7,5-10
Lactobacillaceae	5,1[4,4;5,8]	5,4[4,9;5,6]	4,8[4,4;5,7]	P1,2=0,2 P1,3=0,5 P2,3=0,4	0,0-8,8
Streptococcus spp.	7,1[6,7;7,3]	7,4[6,9;7,7]	7,5[6,9;7,9]	P1,2=0,1 **P1,3=0,04** P2,3=0,2	5,5-8,6
Lactococcus lactis	5,4[4,9;6,2]	5,7[5,2;6,2]	5,4[4,7;6,4]	P1,2=0,4 P1,3=1,0 P2,3=0,2	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)					
Alistipes spp.	6,7[5,9;7,1]	6,6[5,6;7,0]	7,0[5,5;7,4]	P1,2=0,4 P1,3=0,8 P2,3=0,7	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,2[6,8;7,7]	7,3[6,7;7,9]	7,9[6,7;8,3]	P1,2=0,7 **P1,3=0,01** P2,3=0,1	7,0-8,9
Butyricimonas spp.	5,1[4,3;5,7]	4,6[4,2;5,5]	5,4[3,1;5,9]	P1,2=0,5 P1,3=0,8 P2,3=1,0	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	6,2[5,7;6,8]	5,9[5,3;6,6]	6,4[6,2;6,8]	P1,2=0,4 P1,3=0,4 P2,3=0,1	5,7-7,0
Prevotella spp.	6,9[1,2;7,8]	6,1[4,4;7,2]	5,7[1,1;7,2]	P1,2=0,9 P1,3=0,6 P2,3=0,8	0,0-9,0
Другие					
Akkermansia muciniphila	5,6[1,0;6,6]	4,0[0,0;5,2]	4,9[0,0;6,1]	**P1,2=0,03** P1,3=0,1 P2,3=0,3	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	5,3[4,8;6,2]	5,7[4,0;6,5]	5,9[0,0;6,4]	P1,2=0,8 P1,3=0,8 P2,3=0,5	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp.	0,0[0,0;4,7]	0,0[0,0;6,1]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=0,9 P1,3=0,5 P2,3=0,2	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	16[15;16]	15[13,3;16]	15[13,3;15,8]	P1,2=0,4 P1,3=0,1 P2,3=0,2	≥10
Сумма нормобиоты	9,0[8,7;9,1]	9,2[9,0;9,4]	9,2[8,9;9,3]	**P1,2=0,04** P1,3=0,08 P2,3=0,9	8,0-10,2
Доля нормобиоты, (%)	99,1[98,7;99,4]	98,6[97,4;99,0]	98,6[98,0;98,9]	**P1,2=0,01** P1,3=0,6 P2,3=0,6	≥80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)					
Clostridium difficile gr	5,8[5,4;6,3]	6,0[5,3;6,5]	6,0[5,1;6,5]	P1,2=0,7 P1,3=0,8 P2,3=0,7	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr.	4,5[0,0;5,6]	0,0[0,0;4,5]	0,0[0,0;3,1]	**P1,2=0,01** **P1,3=0,04** P2,3=0,9	0,0-6,0

Продолжение таблицы 5.5

Enterobacterales	5,8[5,0;6,7]	4,8[4,1;5,9]	5,2[4,4;6,9]	**P1,2=0,05** P1,3=0,5 P2,3=0,8	6,0-8,5
E. coli	5,1[4,6;5,8]	0,0[0,0;4,8]	4,7[0,0;6,7]	**P1,2=0,04** P1,3=0,1 P2,3=0,2	5,5-8,2
Enterococcus spp.	4,9[4,7;5,4]	5,5[5,1;5,7]	5,4[4,9;5,8]	**P1,2=0,05 P1,3=0,05** P2,3=0,1	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	6,7[6,2;7,0]	7,4[6,8;7,5]	7,1[6,7;7,4]	**P1,2=0,03 P1,3=0,04** P2,3=0,8	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,4[4,2;4,9]	4,6[4,4;5,0]	4,6[4,4;5,0]	P1,2=0,9 P1,3=0,6 P2,3=0,6	0,0-6,0
Pseudomonas spp.	0,0[0,0;3,1]	0,0[0,0;4,1]	0,0[0,0;4,2]	P1,2=0,3 P1,3=1 P2,3=0,5	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0[0,0;3,2]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=0,9 P1,3=1,0 P2,3=0,6	0,0-6,5
Staphylococcus spp.	2,0[0,0;4,5]	0,0[0,0;3,0]	0,0[0,0;4,1]	P1,2=0,1 P1,3=0,6 P2,3=0,5	0,0-5,5
Сумма УПМ	6,9[6,7;7,2]	7,5[7,1;7,6]	7,3[6,9;7,6]	**P1,2=0,03 P1,3=0,04** P2,3=0,9	5,9-8,5
Доля УПМ, (%)	0,9[0,6;1,3]	1,4[1,0;2,6]	1,5[1,1;2,0]	**P1,2=0,02** P1,3=0,7 P2,3=0,6	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ					
Streptococcus agalactiae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;3,2]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=0,5 P1,3=1,0 P2,3=1,0	0,0-4,4
srr2	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=0,2 P1,3=1,0 P2,3=1,0	
Clostridioides difficile	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=1,0 P1,3=1,0 P2,3=1,0	0,0
tcdA tcdB	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=1,0 P1,3=1,0 P2,3=1,0	
Staphylococcus aureus	0,0[0,0;2,4]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=0,06 P1,3=0,1 P2,3=NA	0,0-4,5
mecA	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2=1,0 P1,3=0,3 P2,3=0,4	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ					
Candida spp.	6,3[5,5;6,8]	6,3[5,7;6,9]	5,9[5,4;6,8]	P1,2=0,7 P1,3=0,8 P2,3=1,0	0,0-6,5
C.albicans	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	P1,2= NA P1,3=1,0 P2,3=1,0	0,0

Согласно таблице 5.5, количественные показатели представителей нормобиоты не выходили за пределы референтных интервалов на всех этапах исследования, однако, у отдельных представителей были выявлены статистически значимые сдвиги по сравнению с исходными (до начала ХТ) показателями. К 2 месяцам лечения среди представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria)* наблюдалось увеличение количества *Bifidobacterium* spp. (Lg 8,0[7,7;8,1]ГЭ/г до ХТ и Lg 8,3[8,1;8,6]ГЭ/г к 2 месяцам ХТ соответственно, p=0,01) и снижение к исходному уровню к 4 месяцам лечения (Lg 8,1[7,8;8,3] ГЭ/г, p=0,7). Среди представителей филума *Bacillota (Firmicutes)* отмечено увеличение *Lachnospiraceae* (Lg 8,2[8,0;8,4] ГЭ/г, Lg 8,4[8,3;8,7]ГЭ/г, соответственно, до ХТ и через 2 месяца ХТ, (p=0,04) с дальнейшим повышением их количества к 4 месяцам лечения Lg 8,5[8,3;8,7] ГЭ/г, p=0,01. Статистически значимое увеличение количества *Streptococcus* spp. определялось к 2 и 4 месяцам ХТ (Lg 7,1[6,7;7,3]ГЭ/г до ХТ и Lg 7,4[6,9;7,7] ГЭ/г через 2 месяца ХТ, p=0,1 и Lg 7,5[6,9;7,9]ГЭ/г через 4 месяца, p=0,04).

Среди представителей филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)* статистически значимое увеличение абсолютного количества отмечено к 4 месяцам *Bacteroides* spp.: до ХТ – Lg 7,2[6,8;7,7] ГЭ/г через 2 месяца – Lg 7,3[6,7;7,9]ГЭ/г, p=0,7, через 4 месяца – Lg 7,9[6,7;8,3] ГЭ/г, p=0,01. Отмечалось снижение количества *Akkermansia muciniphila:* до ХТ составило Lg 5,6[1,0;6,6] ГЭ/г, через 2 месяца – Lg 4,0[0,0;5,2]ГЭ/г, p=0,03, через 4 месяца – Lg 4,9[0,0;6,1] ГЭ/г, p=0,1.

Через 2 месяца лечения среди представителей условно патогенной микробиоты (УПМ) отмечалось статистически значимое повышение (в пределах референтных интервалов) с последующим сохранением к 4 мес. ХТ абсолютного количества *Enterococcus* spp. (Lg 4,9[4,7;5,4] ГЭ/г, Lg 5,5[5,1;5,7] ГЭ/г, p=0,05, Lg 5,4[4,9;5,8] ГЭ/г, p=0,05, соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяцев ХТ) и *Erysipelotrichaceae* (Lg 6,7[6,2;7,0]ГЭ/г и Lg 7,4[6,8;7,5] ГЭ/г, p=0,03, и Lg 7,1[6,7;7,4]ГЭ/г, p=0,04, соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяца), и снижение количества *Clostridium perfringens gr.* (Lg 4,5[0,0;5,6]ГЭ/г до ХТ и Lg 0,0[0,0;4,5]ГЭ/обр, p=0,01 через 2 мес. лечения, Lg 0,0[0,0;3,1]ГЭ/г, p=0,04 через 4

месяца ХТ. Отмечалось снижение количества *Enterobacterales* к 2 месяцам ХТ (Lg 5,8[5,0;6,7] ГЭ/г и Lg 4,8[4,1;5,9]ГЭ/г, соответственно, p=0,05 и возвращение к исходному уровню к 4 месяцам лечения Lg 5,2[4,4;6,9] ГЭ/г, p=0,5; аналогично *E.coli* (Lg 5,1[4,6;5,8] ГЭ/г и Lg 0,0[0,0;4,8]ГЭ/г (p=0,04) и Lg 4,7[0,0;6,7] ГЭ/г (p=0,1) соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяца ХТ).

К 2 и 4 месяцам ХТ медиана количественного уровня маркеров патогенности и резистентности не отличалась от исходных показателей и от референтных значений (p>0,05). Количественный уровень грибов рода *Candida* spp. в процессе лечения не отличался от исходного уровня и не выходил за пределы референтных значений (Lg 6,3[5,5;6,8]ГЭ/г, Lg 6,3[5,7;6,9] ГЭ/г p=0,7 и Lg 5,9[5,4;6,8]ГЭ/г, p=0,8, соответственно до ХТ, к 2 и 4 месяцам ХТ.

К 2 месяцам ХТ доля нормобиоты в ОБМ статистически значимо снизилась с 99,1%[98,7;99,4] до ХТ до 98,6%[97,4;99,0], p=0,01 и оставалась на этом уровне к 4 месяцам лечения – 98,6%[98,0;98,9], p=0,6. А доля УПМ статистически значимо повысилась к 2 месяцам лечения: до ХТ – 0,9%[0,6;1,3], к 2 месяцам – 1,4%[1,0;2,6], p=0,02, к 4 месяцам – 1,5%[1,1;2,0], p=0,7. Несмотря на это, доля нормобиоты и доля УПМ в составе ОБМ соответствовали референтным значениям.

Абсолютное количество (сумма) нормобиоты на всех сроках наблюдения оставалась без изменения. Сумма абсолютного количества УПМ статистически значимо повысилась к 2 и 4 мес. ХТ – Lg 6,9[6,7;7,2]ГЭ/г, Lg7,5[7,1;7,6]ГЭ/г, Lg7,3[6,9;7,6]ГЭ/г, соответственно до ХТ, к 2 и 4 месяцам ХТ, p=0,03, p=0,04.

Разнообразие (количество таксонов) нормобиоты в процессе ХТ сохранялось в пределах референтных значений: 16[15;16] до проведения ХТ, 15[13,3;16], p=0,4 к 2 месяцам, и 15[13,3;15,8], p=0,1 к 4 месяцам ХТ.

ХТ по режиму ЛЧ ТБ не оказала существенного влияния на показатель альфа-разнообразия микробиоты (по индексу Шеннона), который составил 1,63[1,57;1,77] до начала ХТ, через 2 месяца ХТ – 1,63[1,52;1,76] и через 4 мес. ХТ – 1,64[1,48;1,81] p>0,05 (Рисунок 5.2).

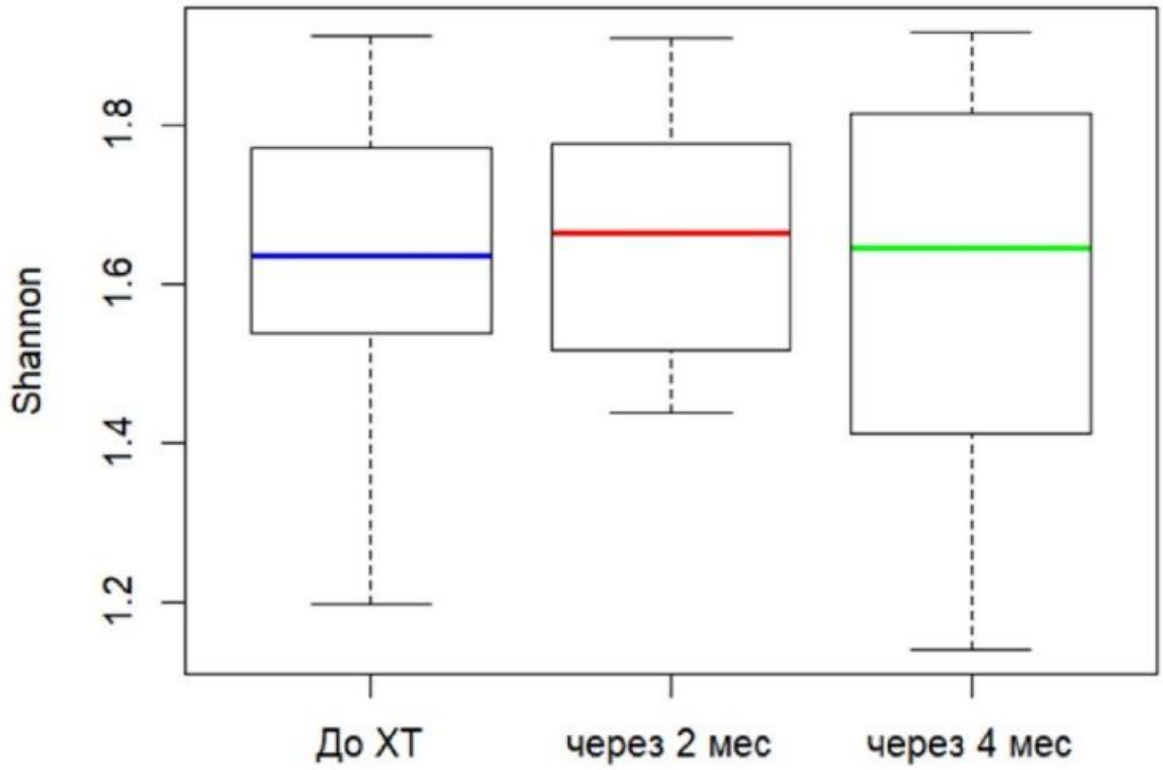


Рисунок 5.2 – Индекс альфа-разнообразия Шеннона у детей на разных сроках ХТ по режиму ЛЧ ТБ

Проведен анализ динамики частоты регистрации отклонений от референтных значений абсолютного количества по отдельным представителям микробиоты кишечника у детей. В процессе ХТ статистически значимого нарастания частоты регистрации сниженного количества по представителям нормобиоты по сравнению с исходными данными (до ХТ) не отмечено ($p>0,05$).

До начала химиотерапии снижение абсолютного количества по сравнению с референтными значениями отмечалось у 6 представителей нормобиоты в единичных случаях. Через 2 месяца ХТ нарушения выявлялись у 10 представителей и сохранялись через 4 месяца ХТ также у 10 представителей филума *Actinomycetota* – *Bifidobacterium* spp. (до ХТ – 0%, через 2 мес. – 4,5% (1 чел.) и через 4 мес. – 11,1% (2 чел.), *Coriobacteriia (*0%, 9,1% (2 чел.), 16,6% (3 чел.), соответственно), филума *Bacillota* – *Lactobacillaceae (*4,5% (1 чел.), 4,5% (1 чел.), 0%, соответственно), *Lachnospiraceae* (0%, 4,5% (1 чел.), 5,5% (1 чел.),

соответственно), *Dialister +Allisonella+Megasphaera+Veillonella* (4,5% (1 чел.), 9,1% (2 чел.), 5,5% (1 чел.), соответственно), филума *Bacteroidota – Alistipes* spp. (27,3% (6 чел.), 36,4% (8 чел.), 33,3% (6 чел.), соответственно), *Bacteroides* spp. (22,7% (5 чел.), 36,4% (8 чел.), 22,2% (4 чел.), соответственно), *Butyricimonas* spp. (40,9% (9 чел.), 59,1% (13 чел.), 33,3% (6 чел.), соответственно), *Parabacteroides* spp. (27,3% (6 чел.), 31,8% (7 чел.), 16,7% (3 чел.), соответственно) (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей, больных ТОД, получающих лечение по режиму ЛЧ ТБ (в таблице представлены показатели представителей микробиоты с выявленными нарушениями, %)

Представитель микробиоты	Частота выявления изменений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты (Абс. /%)								
	До ХТ			Через 2 мес.			Через 4 мес.		
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑
Actinomycetota (Actinobacteria)									
Bifidobacterium spp.	22 100%	0	0	21 95,5%	1 4,5%	0	16 88,9%	2 11,1%	0
Coriobacteriia	22 100%	0	0	20 90,9%	2 9,1%	0	15 83,3%	3 16,6%	0
Bacillota (Firmicutes)									
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+Veillonella	21 95,5%	1 4,5%	0	20 90,9%	2 9,1%	0	17 94,5%	1 5,5%	0
Lachnospiraceae	22 100%	0	0	21 95,5%	1 4,5%	0	17 94,5%	1 5,5%	0
Lactobacillaceae	21 95,5%	1 4,5%	0	21 95,5%	1 4,5%	0	18 100%	0	0
Bacteroidota (Bacteroidetes)									
Alistipes spp.	16 72,7%	6 27,3%	0	14 63,6%	8 36,4%	0	12 66,7%	6 33,3%	0
Bacteroides spp.	17 77,3%	5 22,7%	0	14 63,6%	8 36,4%	0	14 77,8%	4 22,2%	0
Butyricimonas spp.	13 59,1%	9 40,9%	0	9 40,9%	13 59,1%	0	12 66,7%	6 33,3%	0
Parabacteroides spp.	16 72,7%	6 27,3%	0	15 68,2%	7 31,8%	0	15 83,3%	3 16,7%	0
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)									
Clostridium perfringens gr	22 100%	0	0	22 100%	0	0	17 94,5%	0	1 5,5%
Enterococcus spp.	22 100%	0	0	21 95,5%	0	1 4,5%	18 100%	0	0

Продолжение таблицы 5.6

Erysipelotrichaceae	20 90,9%	0	2 9,1%	17 77,3%	0	5 22,7	14 77,8%	0	4 22,2
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ									
Streptococcus agalactiae	21 95,5%	0	1 4,5%	20 90,9%	0	2 9,1%	16 88,9%	0	2 11,1 %
srr2	21 95,5%	0	1 4,5%	20 90,9%	0	2 9,1%	16 88,9%	0	2 11,1 %
Clostridioides difficile	22 100%	0	0	21 95,5%	0	1 4,5%	17 94,5%	0	1 5,5%
tcdA tcdB	22 100%	0	0	21 95,5%	0	1 4,5%	17 94,5%	0	1 5,5%
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ									
Candida spp.	13 59,1%	0	9 40,9 %	12 54,5%	0	10 45,5 %	7 38,9%	0	11 61,1 %
C.albicans	22 100%	0	0	22 100%	0	0	17 94,5%	0	1 5,5

Среди представителей УПМ повышение абсолютного количества выше референтных значений определялось у *Erysipelotrichaceae* – 9,1% (2 чел.) и 22,7% (5 чел.), соответственно до и через 2 месяца ХТ, с сохранением данного уровня к 4 месяцам ХТ 22,2% (4 чел.); *Enterococcus* spp. 0%; 4,5% (1 чел.); 0% соответственно; и *Clostridium perfringens* gr. 0%; 0%; 5,5% (1 чел.) соответственно. Во всех случаях, статистически значимой разницы по сравнению с исходными данными не отмечено.

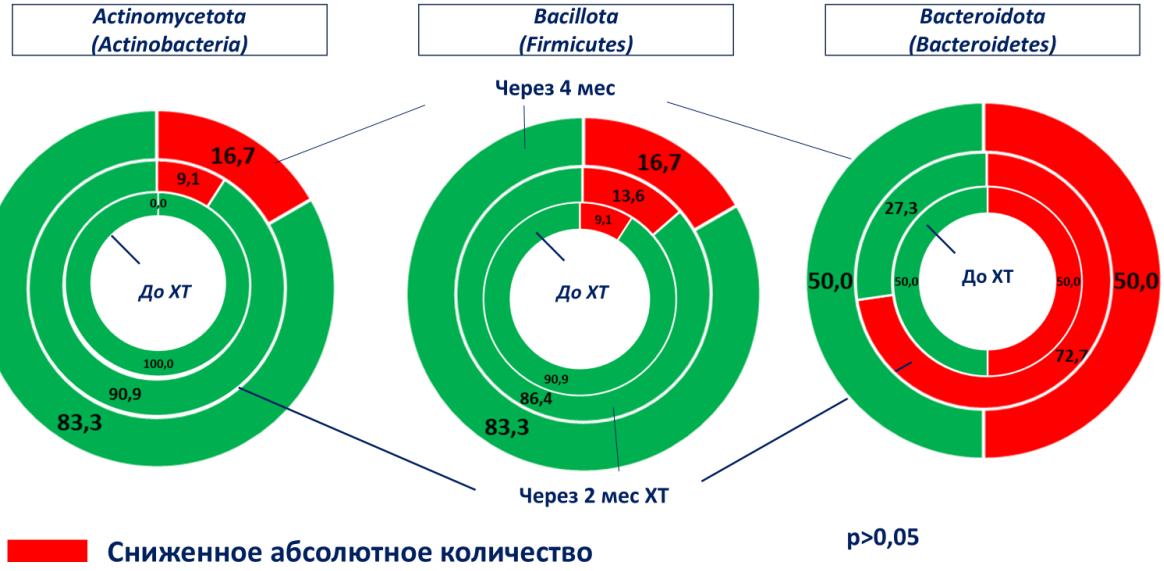
В единичных случаях, определялись маркеры патогенности в количестве, превышающем референтные значения: *Clostridioides difficile* – до ХТ не определялись у всех пациентов, через 2 месяца ХТ регистрировались в 4,5% (1 чел.) случаев, через 4 месяца ХТ – у 5,5% (1 чел.), $p>0,05$; *Streptococcus agalactiae* – 4,5% (1 чел.), 9,1% (2 чел.), 11,1% (2 чел.), соответственно, $p>0,05$.

Таким образом, в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму ЛЧ туберкулеза через 2 и 4 месяца отмечается незначительное увеличение частоты регистрации отклонений от референтных значений без статистически значимой разницы у представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria*) – 0%, 9,1% (2 чел.) и 16,7% (3 чел.), соответственно и филума

Bacillota (Firmicutes) – 9,1% (2 чел.), 13,6% (3 чел.) и 16,7% (3 чел.), соответственно. У представителей филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)* нарушения регистрировались чаще – 50,0% (11 чел.), 72,7% (16 чел.) и 50,0% (9 чел.), соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяца ХТ (p>0,05) (Рисунок 5.3).

В общей сложности, нарушения по представителям УПМ с увеличением частоты регистрации повышенного абсолютного количества по сравнению с референтными значениями отмечено у 9,1% (2 чел.) до ХТ, у 27,3% (6 чел.) через 2 мес. ХТ и у 27,8% (5 чел.) через 4 мес. ХТ ($p_{1,2}$=0,1, $p_{1,3}$=0,2), а среди маркеров патогенности у 4,5% (1 чел.), 9,1% (2 чел.), 16,7% (3 чел.), соответственно (p>0,05).

Candida spp. в превышаемом референтные значения количестве определялась с одинаковой частотой на всех сроках наблюдения: до ХТ – у 40,9% (9 чел.), через 2 месяца – у 45,5% (10 чел.) и через 4 месяца несколько чаще – у 61,1% (11 чел.), p>0,05, (рисунок 5.3). Патогенный вид C. albicans выявлялся только у 1 ребенка через 4 месяца лечения.



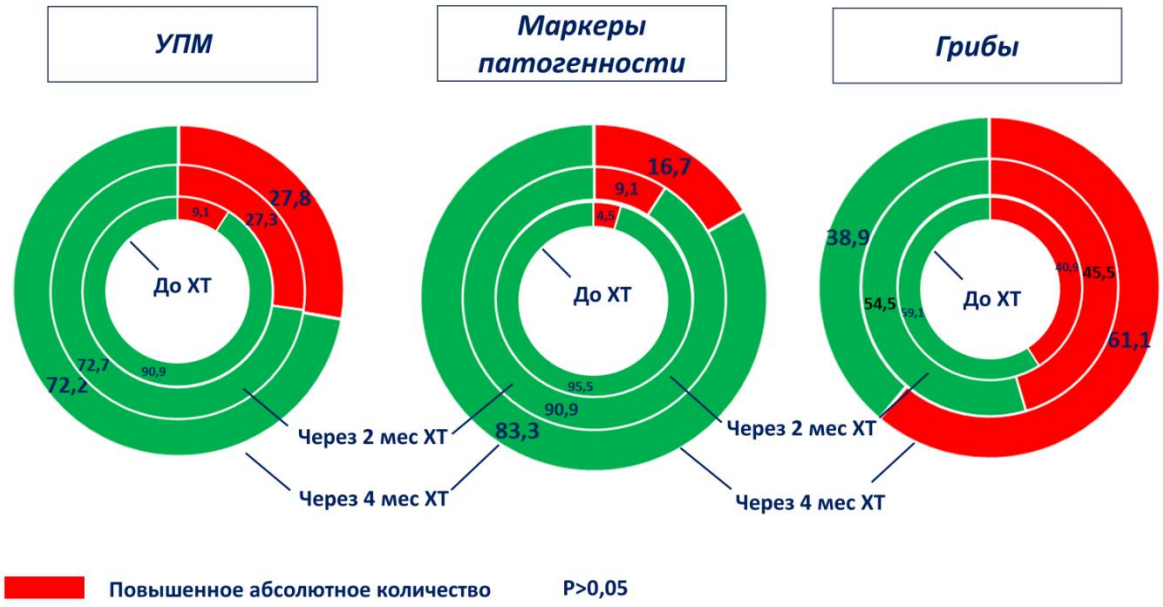


Рисунок 5.3 – Частота регистрации сниженного абсолютного количества представителей основных филумов нормобиоты кишечника и повышенного количества УПМ, маркеров патогенности и грибов по сравнению с референтными значениями на разных сроках ХТ по режиму ЛЧ ТБ, (%)

Клинические признаки дисбиоза кишечника к 2 месяцам лечения отмечались у 3 (13,6%) в виде периодических болей в животе (не связанных с гепатотоксическими нежелательными реакциями), запоров, метеоризма.

Клинический пример №2
Девочка Н., 2 года 9 месяцев (2020 года рождения).
Поступила в младшее детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 13.03.2023г. Находилась на лечении в течение 6 месяцев.
Медицинская карта стационарного больного №375.
Клинический диагноз при поступлении: Туберкулез внутригрудных лимфатических двусторонний бронхопульмональных групп, правой паратрахеальной, бифуркационной групп, в фазе инфильтрации, с очагами отсева в S5 правого легкого, МБТ (-).
Фтизиатрический анамнез: Вакцинирована БЦЖ-М в род. доме, рубчика нет.
Пробы Манту 2ТЕ в возрасте 1 года и 2-х лет не проводили.
Контакт с больным туберкулезом отцом (диагноз: Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+), лекарственная чувствительность МБТ сохранена к препаратам основного ряда).
История развития настоящего заболевания: девочка обследована по контакту с отцом. Впервые проведена проба Манту 2ТЕ ППД-Л – 3 мм папула, проба с АТР - 18 мм папула. На КТ органов грудной клетки определяются единичные очаги в S5 правого легкого, расширение корней легких (Рисунок 5.4).

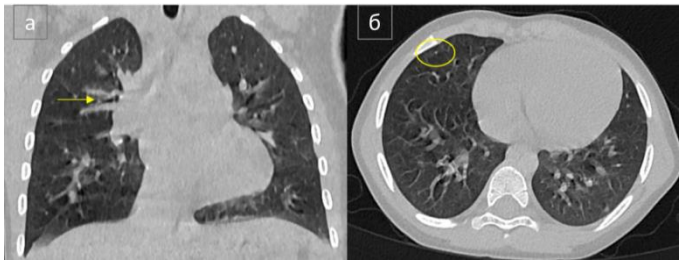


Рисунок 5.4 – КТ органов грудной клетки, пациента Н. при выявлении заболевания: а – фронтальная проекция, легочное окно, б – аксиальная проекция легочное окно

Жалоб при поступлении: нет.
Объективный осмотр: определяются симптомы интоксикации слабой степени выраженности (бледность кожных покровов, снижение тургора тканей). Вес 13,6 кг, рост 102см. Физическое развитие среднее, гармоничное (Центильная оценка по росту 75%, по массе 50%). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сыпи нет. Зев не гиперемирован, без налетов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличена.
На момент поступления в отделение проведено лабораторное обследование:
Клинический анализ крови – *гемоглобин 125 г/л, эритроциты 4,62x10^{12}/л, лейкоциты 11,7x10^{9}/л, п/я 1%, с/я нейтрофилы 35%, лимфоциты 49%, моноциты 8%, эозинофилы 6%, СОЭ 29 мм/ч.*
Биохимический анализ крови – *общий билирубин 6,1 мкмоль/л (N 8-20), АЛТ 19,1 Е/л (N до 32), АСТ 49,5 Е/л (N до 31), креатинин 50 мкмоль/л (N 28–52), глюкоза 5,0 ммоль/л (N 3,8-6,1).*
Клинический анализ мочи – *показатели в норме.*
При исследовании СРГ (3-х кратно), мочи и кала методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены.
На момент поступления в отделение проведено исследование кишечной микробиоты методом ПЦР в режиме реального времени ЭНТЕРОФЛОР®Дети. Количество общей бактериальной массы Lg 9,3ГЭ/г. Доля нормальной микробиоты в норме (99,7%), достаточное видовое разнообразие – 16. В норме количество *Bifidobacterium* spp. – Lg 7,7 ГЭ/г, *Lactobacillaceae* – Lg 4,3 ГЭ/г, *Bacteroides* spp. – Lg 7,8 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 8 ГЭ/г, *Parabacteroides* spp. – Lg 6,9 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 7,8 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. – Lg 6,1 ГЭ/г, *Clostridium leptum gr* – Lg 9,1 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 8,4 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 7,1 ГЭ/г, *Prevotella* spp. – Lg 8,4 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 0,3%. Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* отсутствует – Lg 0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов в норме - Lg 5,4 ГЭ/г. Результат соответствует нормобиозу.
Получала лечение по режиму ЛЧ ТБ. Интенсивная фаза: 4 противотуберкулезных препарата: изониазид 0,15, рифампицин 0,15, пиразинамид 0,375, этамбутол 0,2 в течение 3 месяцев, фаза продолжения: изониазид 0,15, рифампицин 0,15, пиразинамид 0,375 в течение 6 месяцев. Далее выписана для продолжения лечения по месту жительства. Общий курс лечения составил 9 месяцев.
Динамика туберкулезного процесса: нормализация показателей крови – через 1 месяц, купирование симптомов интоксикации – через 2 месяца. К 2 месяцам положительная рентгенологическая динамика в виде появления кальцинации ВГЛУ, рассасывания очага в S5 правого легкого. К 6 месяцам дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения ширины корней легких и нарастания кальцинации в структуре ВГЛУ правой паратрахеальной, бифуркационной и обеих бронхопульмональных групп (рис.5.5.).

Исследование кишечной микробиоты ЭНТЕРОФЛОР®Дети через 2 месяца лечения: сохраняется доля нормальной микробиоты в норме (99,5%), достаточное видовое разнообразие (16), Сохранялось в норме количество *Bifidobacterium* spp. - Lg 8,3 ГЭ/г, *Lactobacillaceae* - Lg 5,3 ГЭ/г, *Bacteroides* spp. – Lg 7,0 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 8,1 ГЭ/г,

Parabacteroides spp. – Lg 6,0 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 8,1 ГЭ/г, *Clostridium leptum gr.* – Lg 9,2 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 8,7 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 6 ГЭ/г, *Prevotella* spp. – Lg 7,4 ГЭ/г. Снизилось количество *Butyricimonas* spp. – Lg 4,7 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 0,5%. Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* отсутствует – Lg 0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов в норме - Lg 6,1 ГЭ/г. Заключение: в образце кала состав соответствует нормобиозу, отмечается незначительное снижение одного представителя (*Butyricimonas* spp.).

Исследование кишечной микробиоты ЭНТЕРОФЛОР®Дети к 6 месяцам лечения: доля нормальной микробиоты в норме (99,5%), достаточное видовое разнообразие – 16, количество *Bifidobacterium* spp. в норме - Lg 8,1 ГЭ/г, *Lactobacillaceae* в норме - Lg 4 ГЭ/г, *Bacteroides* spp. – Lg 7,7 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 7,5 ГЭ/г, *Parabacteroides* spp. – Lg 6,7 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 8,1 ГЭ/г, *Clostridium leptum gr.* – Lg 8,8 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 8,7 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 6,6 ГЭ/г, *Prevotella* spp. – Lg 8,1 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. – Lg 5 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 0,5%. Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* отсутствует – Lg 0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов в норме - Lg 5,4 ГЭ/г. Заключение: результат соответствует нормобиозу.

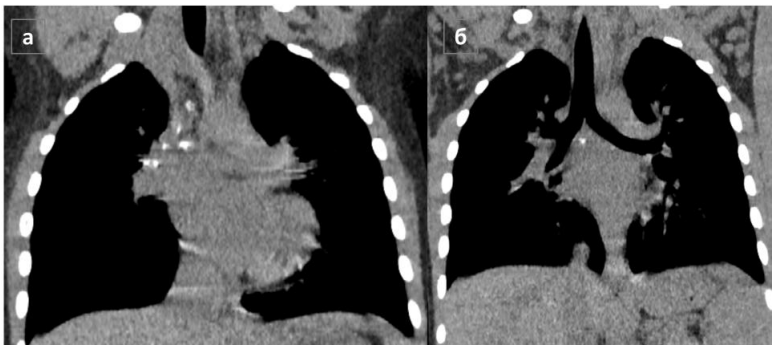


Рисунок 5.5 – КТ органов грудной клетки через 6 месяцев лечения: а, б - фронтальная проекция, абдоминальное окно

Заключение:
Данный клинический случай демонстрирует отсутствие отрицательного влияния ХТ на состояние кишечной микробиоты у ребенка, получающего лечение по режиму лекарственно чувствительного туберкулеза при наблюдении в течение 6 месяцев.

5.2 Динамика изменения состава кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания в процессе проведения противотуберкулезной химиотерапии по режиму МЛУ туберкулеза

(Результаты главы 5.2 отражены в статье: 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)

По сравнению с исходными данными (до начала ХТ) отмечено статистически значимое снижение частоты выявления ДНК представителей нормобиоты кишечника к 2 мес. ХТ с последующим сохранением данного показателя к 4 мес.

лечения по следующим симбионтам: *Bifidobacterium* spp., *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp. (Рисунок 5.6).

До начала ХТ ДНК *Bifidobacterium* spp. определялась у всех 20 пациентов (100%), к 2 мес. лечения только у 7 (35,0%), p=0,00001, χ^2=16,41, к 4 мес. – так же у 7 (35,0%), p=0,00001, χ^2=16,41; *Butyricimonas* spp. – у 17 (85,0%), у 3 (15,0%), p=0,00001, χ^2=16,9, у 6 (30,0%), p=0,001, χ^2=10,23, соответственно; *Parabacteroides* spp., – у 19 (95,0%), у 13 (65,0%), p=0,02, χ^2=3,906, у 17 (85,0%), p=0,5 соответственно, до ХТ через 2 и 4 мес. ХТ.

В нашем исследовании изменение состава нормобиоты в период проведения ХТ привело к нарушению одной из ее функций – колонизационной резистентности, о чем свидетельствует появление к 2 мес. ХТ представителей патогенной микробиоты, которые ранее до начала ХТ не определялись: *Clostridioides difficile* с генами его энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB)* – 0% и 60,0%, соответственно до ХТ и через 2 мес. ХТ, p=0,00002, χ^2=14,405 и к 4 мес. ХТ частота их регистрации сохранялась – 60,0%, p=0,00002; *Streptococcus agalactiae* – 5% до ХТ и у 30,0% к 2 мес. ХТ, p=0,04, χ^2=2,771. В то же время отмечено статистически значимое снижение частоты выявления представителя УПМ – *Clostridium perfringens gr* к 2 мес. ХТ по сравнению с исходными данными (с 55,0% до 10,0%, соответственно, p=0,003, χ^2=7,293), к 4 месяцам ХТ по сравнению с исходными данными (с 55,0% до 20,0%, соответственно, p=0,04, χ^2=3,840).

Грибы рода *Candida* spp. определялись у всех пациентов на всех сроках наблюдения (Рисунок 5.6).

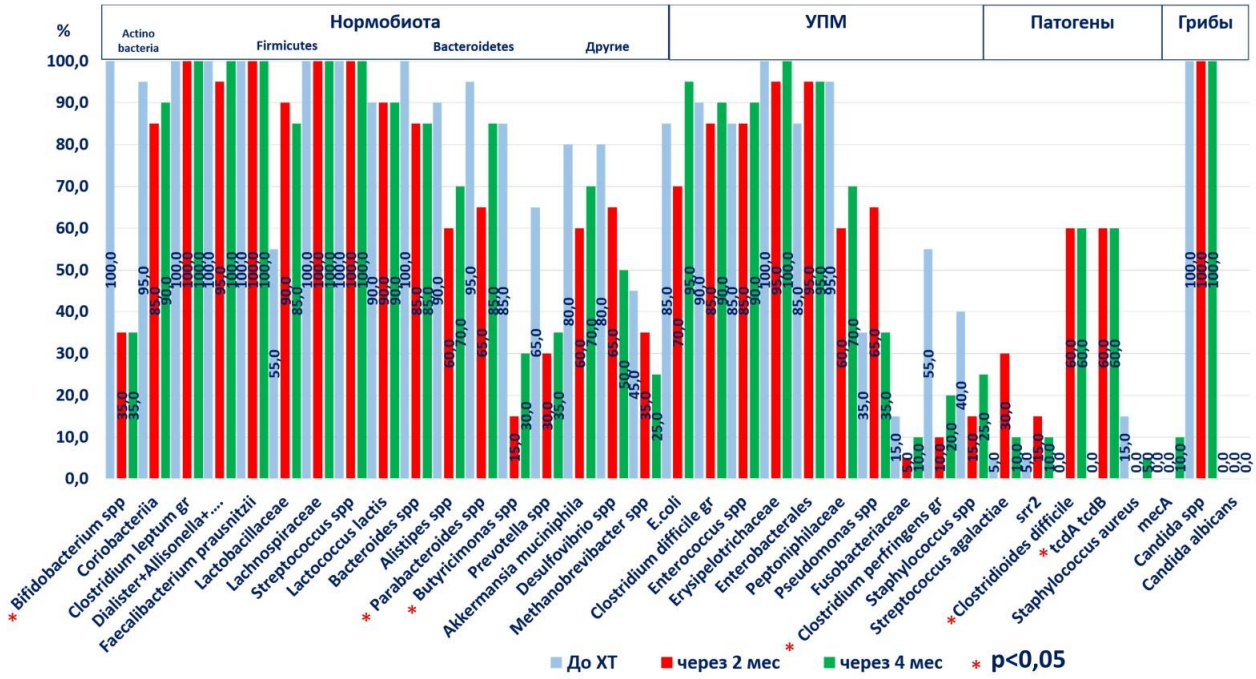


Рисунок 5.6 – Частота выявления ДНК представителей кишечной микробиоты в динамике у детей, получающих противотуберкулезную ХТ по режиму МЛУ ТБ

(*статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Проанализированы результаты динамики количественных (абсолютных) показателей симбионтов в процессе ХТ по режиму МЛУ ТБ (Таблица 5.7).

В процессе проведения ХТ показатель общей бактериальной массы не изменился и составил до ХТ Lg 9,1[8,7;9,3]ГЭ/г, через 2 месяца Lg 9,0[8,6;9,2]ГЭ/г, p=0,6, через 4 месяца Lg 9,1[8,9;9,3]ГЭ/г, p=0,2.

Количественные показатели представителей кишечной нормобиоты у детей больных туберкулезом до начала ХТ не отличались от референтных значений. Статистически значимое снижение абсолютного количества к 2 и 4 мес. ХТ по сравнению с исходным уровнем до проведения ХТ отмечалось по 8 представителям нормобиоты, в том числе количественные показатели были снижены по сравнению с референтными значениями у 6 симбионтов: среди представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria)* наблюдалось снижение количества *Bifidobacterium* spp. (до ХТ Lg8,0[7,6;8,4] ГЭ/г, через 2 месяца Lg 0,0[0,0;3,6] ГЭ/г p=0,00001, через 4 месяца Lg0,0[0,0;3,8] ГЭ/г, p=0,0001) и *Coriobacteriia* (до ХТ Lg7,2[6,7;7,8] ГЭ/г,

через 2 месяца Lg 5,9[5,6;6,4] ГЭ/г, p=0,01, через 4 месяца Lg 6,5[5,8;6,6] ГЭ/г, p=0,01); в филуме *Bacteroidota (Bacteroidetes)* наблюдалось снижение *Prevotella* spp. (до ХТ Lg 6,9[0,0;7,6] ГЭ/г, через 2 месяца Lg 0,0[0,0;5,4] ГЭ/г, p=0,01, через 4 месяца Lg 0,0[0,0;6,5] ГЭ/г, p=0,06), *Butyricimonas* spp. (до ХТ Lg 5,1[4,8;5,4] ГЭ/г, через 2 месяца Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/г, p=0,0005, через 4 месяца Lg 0,0[0,0;3,4] ГЭ/г, p=0,001), *Parabacteroides* spp. (до ХТ Lg 6,5[5,9;6,8] ГЭ/г, через 2 месяца Lg 4,5[0,0;5,9] ГЭ/г, p=0,0004, через 4 месяца Lg 5,0[4,7;6,2] ГЭ/г, p=0,001), *Alistipes* spp. (до ХТ Lg 6,7[6,2;6,9] ГЭ/г, через 2 месяца Lg 5,7[0,0;6,9] ГЭ/г, p=0,03, через 4 месяца Lg 5,8[0,0;6,9] ГЭ/г, p=0,02). Через 2 месяца снизилось количество представителей *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* (Lg 7,2[6,9;7,6] ГЭ/г и Lg 6,5[5,9;7,0] ГЭ/г соответственно, p=0,02; *Faecalibacterium prausnitzii* (Lg 7,6[7,0;7,8] ГЭ/г и Lg 6,5[4,7;7,5] ГЭ/г, соответственно, p=0,01) (Таблица 5.7).

Среди представителей УПМ статистически значимое повышение абсолютного количества к 2 месяцам определялось у *Enterobacterales*; к 4 месяцам ХТ по сравнению с исходным уровнем (до ХТ) отмечено у 2 симбионтов – *Enterococcus* spp., *Erysipelotrichaceae* и статистически значимое снижение к 2 месяцам ХТ у 2-х симбионтов – *Clostridium difficile gr.* и *Clostridium perfringens gr.* При этом изменения в количественных показателях на фоне проведения ХТ не выходили за пределы референтного интервала.

Среди маркеров патогенности к 2 и 4 месяцам ХТ по сравнению с результатом до проведения ХТ отмечено статистически значимое повышение количества *Streptococcus agalactiae*, *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB*), которые до начала ХТ не определялись.

Длительность химиотерапии не оказала отрицательного влияния на количественный уровень грибов рода *Candida* spp.

Таблица 5.7 – Количественные показатели микробиоты фекальных масс в динамике в процессе ХТ по режимам МЛУ ТБ, (Lg X (ГЭ/г кала)

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [25%–75% квартили], Lg X (ГЭ/г кала)				
	0 точка n=20	Через 2 мес. n=20	Через 4 мес. n=20	p Вилкоксона	Референтный интервал
	1	2	3		
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,1[8,7;9,3]	9,0[8,6;9,2]	9,1[8,9;9,3]	$p_{1,2}$=0,6 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,3	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)					
Actinomycetota (Actinobacteria)					
Bifidobacterium spp.	8,0[7,6;8,4]	0,0[0,0;3,6]	0,0[0,0;3,8]	**$p_{1,2}$=0,00001** **$p_{1,3}$=0,0001** $p_{2,3}$=1,0	6,0-9,0
Coriobacteriia	7,2[6,7;7,8]	5,9[5,6;6,4]	6,5[5,8;6,6]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,09	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)					
Clostridium leptum gr.	8,7[8,4;9,1]	8,5[828;8,9]	8,4[8,1;9,3]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,8	6,5-10
Dialister+Allisonella+Megasphaera +Veillonella	7,2[6,9;7,6]	6,5[5,9;7,0]	6,8[6,2;7,6]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,5	6-8,7
Faecalibacterium prausnitzii	7,6[7,0;7,8]	6,5[4,7;7,5]	7,1[5,7;8,0]	**$p_{1,2}$=0,01** $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,1	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,3[8,0;8,5]	8,2[8,0;8,4]	8,4[8,2;8,7]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,1	7,5-10
Lactobacillaceae	4,4[0,0;5,7]	5,4[5,0;5,7]	5,0[4,3;5,4]	$p_{1,2}$=0,05 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,1	0,0-8,8
Streptococcus spp.	7,3[6,7;7,4]	7,5[7,0;7,8]	7,6[6,5;7,9]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,7	5,5-8,6
Lactococcus lactis	5,4[4,6;5,9]	5,8[4,6;6,5]	5,3[4,7;6,1]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,6	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)					
Alistipes spp.	6,7[6,2;6,9]	5,7[0,0;6,9]	5,8[0,0;6,9]	**$p_{1,2}$=0,03** **$p_{1,3}$=0,02** $p_{2,3}$=0,3	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,1[6,8;7,7]	7,0[5,5;7,7]	7,2[6,7;8,0]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,6 $p_{2,3}$=0,3	7,0-8,9
Butyricimonas spp.	5,1[4,8;5,4]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;3,4]	**$p_{1,2}$=0,0005** **$p_{1,3}$=0,001** $p_{2,3}$=0,2	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	6,5[5,9;6,8]	4,5[0,0;5,9]	5,0[4,7;6,2]	**$p_{1,2}$=0,0004** **$p_{1,3}$=0,001** **$p_{2,3}$=0,04**	5,7-7,0

Продолжение таблицы 5.7

Prevotella spp.	6,9[0,0;7,6]	0,0[0,0;5,4]	0,0[0,0;6,5]	**$p_{1,2}$=0,01** $p_{1,3}$=0,06 $p_{2,3}$=0,7	0,0-9,0
Другие					
Akkermansia muciniphila	5,4[3,1;6,1]	3,1[0,0;7,9]	4,4[0,0;7,4]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,9	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	6,0[4,5;6,5]	3,4[0,0;4,7]	0,0[0,0;4,1]	**$p_{1,2}$=0,001** **$p_{1,3}$=0,001** $p_{2,3}$=0,7	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp	0,0[0,0;6,7]	0,0[0,0;4,7]	0,0[0,0;2,3]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,8	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	15[14;17]	13[10,8;14]	13[11;14]	**$p_{1,2}$=0,001** **$p_{1,3}$=0,001** $p_{2,3}$=0,6	≥10
Сумма нормобиоты	9,1[8,8;9,3]	9,0[8,6;9,1]	8,9[8,7;9,4]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,5	8,0-10,2
Доля нормобиоты (%)	99,0[98,0;99,3]	94,2[85,5;97,9]	96,4[92,2;99,0]	**$p_{1,2}$=0,001** **$p_{1,3}$=0,04** $p_{2,3}$=0,5	≥80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)					
Clostridium difficile gr.	5,8[5,4;6,2]	4,0[3,2;5,5]	5,2[3,6;5,6]	**$p_{1,2}$=0,002** **$p_{1,3}$=0,02** $p_{2,3}$=0,2	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr.	4,4[0,0;4,8]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;2,0]	**$p_{1,2}$=0,02** $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,1	0,0-6,0
Enterobacterales	5,9[4,9;7,1]	7,3[5,6;7,7]	7,0[6,7;7,4]	**$p_{1,2}$=0,05** $p_{1,3}$=0,06 $p_{2,3}$=0,9	6,0-8,5
E. coli	5,4[4,7;6,3]	6,3[0,0;7,5]	6,9[6,1;7,5]	$p_{1,2}$=0,9 **$p_{1,3}$=0,02** $P_{2,3}$=0,4	5,5-8,2
Enterococcus spp.	4,9[4,4;5,5]	5,5[5,1;6,5]	5,6[5,4;6,0]	$p_{1,2}$=0,1 $p_{1,3}$=0,08 $p_{2,3}$=0,8	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	6,7[6,3;7,1]	6,9[6,5;7,4]	7,0[6,8;7,3]	$p_{1,2}$=0,2 **$p_{1,3}$=0,04** $p_{2,3}$=0,9	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,6[4,4;5,1]	4,5[0,0;5,3]	4,4[0,0;5,0]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,08 $p_{2,3}$=0,7	0,0-6,0
Pseudomonas spp.	0,0[0,0;4,3]	4,2[0,0;4,4]	0,0[0,0;4,3]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,6 $p_{2,3}$=0,2	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,8 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=0,8	0,0-6,5
Staphylococcus spp.	0,0[0,0;4,5]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;2,0]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,5	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,3[6,7;7,4]	7,7[7,3;7,8]	7,5[7,1;7,8]	**$p_{1,2}$=0,01** $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,5	5,9-8,5

Продолжение таблицы 5.7

Доля УПМ (%)	1,1[0,7;2,0]	5,9[2,1;14,6]	3,6[1,1;7,9]	**$p_{1,2}$=0,002** **$p_{1,3}$=0,05** $p_{2,3}$=0,5	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ					
Streptococcus agalactiae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;3,4]	0,0[0,0;0,0]	**$p_{1,2}$=0,04** $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,1	0,0-4,4
srr2	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,8 $p_{2,3}$=0,3	
Clostridioides difficile	0,0[0,0;0,0]	4,2[0,0;5,3]	4,5[0,0;5,3]	**$p_{1,2}$=0,002** **$p_{1,3}$=0,002** $p_{2,3}$=0,5	0,0
tcdA tcdB	0,0[0,0;0,0]	4,2[0,0;5,4]	4,5[0,0;5,4]	**$p_{1,2}$=0,002** **$p_{1,3}$=0,002** $p_{2,3}$=0,5	
Staphylococcus aureus	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=1,0	0,0-4,5
mecA	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$= NA $p_{1,3}$=0,4 $p_{2,3}$=0,4	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ					
Candida spp.	6,1[5,4;6,8]	6,0[5,3;6,3]	5,8[5,3;6,8]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,8	0,0-6,5
C.albicans	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=1 $p_{1,3}$=NA $p_{2,3}$=NA	0,0

Выявленная динамика абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты в процессе ХТ отразилась на показателе разнообразия нормобиоты, а также на долевом составе нормобиоты и УПМ относительно ОБМ (Таблица 5.7). Уменьшилась доля нормобиоты в ОБМ – 99,0% [98,0;99,3], 94,2% [85,5;97,9], p=0,001, 96,4% [92,2;99,0], p=0,04, соответственно в сроки – до ХТ, через 2 и 4 месяца ХТ. С увеличением срока ХТ статистически значимо отмечено увеличение доли УПМ – 1,1% [0,7;2,0], 5,9% [2,1;14,6], p=0,002, 3,6% [1,1;7,9], p=0,05, соответственно. При этом значения показателей долей нормобиоты и УПМ в ОБМ на протяжении всего периода наблюдения не выходили за рамки референтных значений.

В процессе ХТ выявлено статистически значимое снижение показателя разнообразия нормобиоты: с 15[14;17] до проведения ХТ, до 13[10,8;14], p=0,001 к 2 месяцам, и 13[11;14], p=0,001 к 4 месяца ХТ.

Анализ разнообразия бактериальных сообществ по индексу Шеннона (альфа-разнообразие микробиоты) показал статистически значимое снижение показателя в период наблюдения к 4 мес. ХТ: до ХТ – 1,65[1,42;1,74], через 2 месяца ХТ –1,41[1,12;1,76], p=0,3, через 4 мес. ХТ –1,35[1,12;1,56], p=0,01 (Рисунок 5.7).

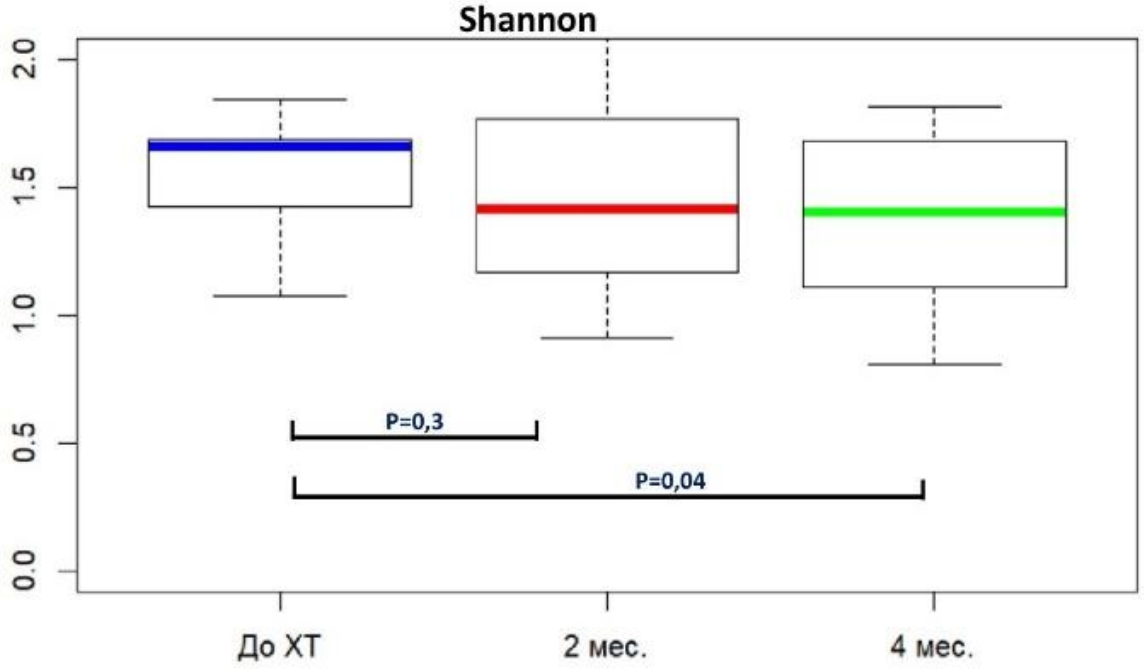


Рисунок 5.7 – Альфа-разнообразие микробиоты кишечника (Индекс Шеннона) у детей на разных сроках ХТ по режиму МЛУ ТБ

В таблице 5.8 представлены результаты анализа динамики частоты регистрации отклонений абсолютного количества от референтных значений по отдельным представителям микробиоты кишечника у детей, получающих ХТ по режиму МЛУ ТБ.

В процессе ХТ статистически значимая разница отклонений абсолютного количества от референтных значений у представителей нормобиоты по сравнению с исходными данными отмечена у 4 симбионтов.

Среди представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria)*: *Bifidobacterium* spp. до проведения ХТ показатели у всех пациентов укладывались в референтные интервалы, в то время как к 2 и 4 месяцам лечения снижение абсолютного количества ниже порогового уровня референтных значений регистрировалось в 100% случаев (20 чел.), p <0,001, в том числе полное отсутствие отмечалось у 65%

(13 чел.) через 2 и 4 месяца; *Coriobacteriia* – до проведения ХТ изменения установлены в 0,0%, к 2 месяцам ХТ – 80,0% (16 чел.), p=0,00005, χ^2=14,436, в том числе полное отсутствие 15,0% (3 чел.), к 4 месяцам лечения определялись у 55,0% (11 чел.), p=0,01, χ^2=5,358, в том числе полное отсутствие 10,0% (2 чел.).

Таблица 5.8 – Частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, получающих лечение по режиму МЛУ ТБ (в таблице представлены показатели с выявленными нарушениями, %)

Представитель микробиоты	Частота выявления изменений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты (Абс./%)								
	До ХТ			Через 2 мес.			Через 4 мес.		
	1			2			3		
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑
Actinomycetota (Actinobacteria)									
Bifidobacterium spp.	20 100%	0	0	0	20* 100%	0	0	20** 100%	0
Coriobacteriia	20 100%	0	0	4 20%	16* 80%	0	9 45%	11** 55%	0
Bacillota (Firmicutes)									
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+Veillonella	20 100%	0	0	15 75%	5* 25%	0	17 85%	3 15%	0
Lachnospiraceae	19 95%	1 5%	0	18 90%	2 10%	0	18 90%	2 10%	0
Lactobacillaceae	11 55%	9 45%	0	18 90%	2 10%	0	17 85%	3 15%	0
Bacteroidota (Bacteroidetes)									
Alistipes spp.	15 75%	5 25%	0	9 45%	11 55%	0	9 45%	11 55%	0
Bacteroides spp.	13 65%	7 35%	0	10 50%	10 50%	0	13 65%	7 35%	0
Butyricimonas spp.	11 55%	9 45%	0	2 10%	18* 90%	0	3 15%	17** 85%	0
Parabacteroides spp.	18 90%	2 10%	0	7 35%	13 65%	0	8 40%	12 60%	0
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)									
Clostridium difficile gr.	17 85%	3 15%	0	7 45%	13* 65%	0	11 55%	9** 45%	0
Clostridium perfringens gr.	19 95%	0	1 5%	20 100%	0	0	19 95%	0	1 5%
Enterococcus spp.	20 100%	0	0	16 80%	0	4 20%	18 90%	0	2 10%

Продолжение таблицы 5.8

Peptoniphilaceae	19 95%	0	1 5%	20 100%	0	0	20 100%	0	0
Pseudomonas spp.	18 90%	0	2 10%	20 100%	0	0	20 100%	0	0
Fusobacteriaceae	20 100%	0	0	20 100%	0	0	19 95%	0	1 5%
Staphylococcus spp.	20 100%	0	0	20 100%	0	0	19 95%	0	1 5%
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ									
Streptococcus agalactiae	20 100%	0	0	18 90%	0	2 10%	20 100%	0	0
srr2	19 95%	0	1 5%	17 85%	0	3 15%	18 90%	0	2 10%
Clostridioides difficile	20 100%	0	0	8 40%	0	12* 60%	7 35%	0	13** 65%
tcdA tcdB	20 100%	0	0	8 40%	0	12* 60%	7 35%	0	13** 65%
Staphylococcus aureus	19 95%	0	1 5%	20 100%	0	0	19 95%	0	1 5%
mecA	20 100%	0	0	20 100%	0	0	18 90%	0	2 10%
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ									
Candida spp.	12 60%	0	8 40%	14 70%	0	6 30%	13 65%	0	7 35%
C.albicans	19 95%	0	1 5%	20 100%	0	0	20 100%	0	0
Примечание: * $p_{1,2}<0,05$; ** $p_{1,3}<0,05$									

Среди представителей филума *Bacillota (Firmicutes):* у *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* до проведения ХТ ни у одного ребенка (20 чел.) отклонения не были выявлены, к 2 месяцам ХТ – снижение количественного уровня регистрировалось у *25*,0% (5 чел.), p=0,02, χ^2=20,907, через 4 месяца – у *15*,0% (3 чел.), p=0,1.

По сравнению с исходными данными статистически значимо увеличилась частота регистрации сниженного абсолютного количества представителей филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)*: *Butyricimonas* spp. – до начала ХТ нарушения определялись в 45,0% случаев (9 чел.), к 2 месяцам ХТ – в 90,0% (18 чел.), p=0,003, χ^2=7,293, в том числе до полного отсутствия 70,0% (14 чел.) к 4 месяцам – 85,0% (17 чел.), p=0,01, χ^2=5,385, в том числе до полного отсутствия 50,0% (10 чел.). И без статистической разницы для 2 симбионтов: *Parabacteroides* spp. – 10,0% (2 чел.), 65,0% (13 чел.), p=0,07, в том числе до полного отсутствия 30,0% (6 чел.),

60,0% (12 чел.), p=0,06, до полного отсутствия 15% (3 чел.); *Alistipes* spp. – 25,0% (5 чел.), 55,0% (11 чел.), до полного отсутствия 30,0% (6 чел.), p=0,06, 55,0% (11 чел.), p=0,06, до полного отсутствия 25,0% (5 чел.).

Таким образом, в условиях проведения противотуберкулезной ХТ по режимам МЛУ ТБ наиболее выраженные нарушения в составе кишечной нормобиоты коснулись представителей филума *Actinomycetota (Actinobacteria)* и *Bacteroidota (Bacteroidetes*) (Рисунок 5.8). До начала ХТ у всех пациентов (20 чел.) снижение абсолютного количества представителей филума *Actinomycetota* по сравнению с референтными значениями не определялось, в то время как к 2 и 4 месяцам ХТ изменения регистрировались в 100% случаев (20 чел.), p <0,001. У представителей филума *Bacteroidota* до начала ХТ снижение абсолютного количества выявлено в 60,0% случаев (12 чел.), к 2 месяцам ХТ – у 90,0% (18 чел.), p=0,04, χ^2=3,333, к 4 месяцам – у 100% (20 чел.), p=0,001, χ^2=7,656. У представителей филума *Bacillota (Firmicutes*) снижение абсолютного количества по сравнению с референтными значениями регистрировалось с одинаковой частотой на всех сроках наблюдения – 20,0% (4 чел.), 30,0% (6 чел.), 30,0% (6 чел.), соответственно до ХТ, через 2 и 4 месяцев ХТ (p>0,05).

Согласно результатам нашего исследования, максимальная частота регистрации снижения по сравнению с референтными значениями абсолютного количества по отдельным представителям нормобиоты определялась к 2 месяцам лечения с последующим сохранением значений показателей на данном уровне к 4 месяцам ХТ.

В процессе ХТ отмечалось незначительное увеличение частоты регистрации повышенного относительно референтных значений абсолютного количества среди представителей УПМ (представители: *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens gr., Staphylococcus* spp., *Fusobacteriaceae)*: 15,0% (3 чел.) до ХТ, 20,0% (4 чел.) через 2 мес. ХТ и 25,0% (5 чел.) ($p_{1,2}$=0,7, $p_{1,3}$=0,5), рисунок 5.8.

Среди маркеров патогенности статистически значимо увеличилась частота регистрации повышенного абсолютного количества токсигенного штамма *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В *(tcdA, tcdB)* – 0%, 60,0% (12

чел.), p=0,00002, χ^2=14,405, 65,0% (13 чел.), p=0,00001, χ^2=16,41, соответственно до начала ХТ, к 2 месяцам и к 4 месяцам, *Staphylococcus aureus* – 5,0% (1 чел.), 0%; 5,0% (1 чел.), соответственно, p>0,05.

Candida spp. в превышаемом референтные значения количестве определялась: до ХТ – у 40,0% (8 чел.), через 2 месяца – у 30,0% (6 чел.) и 35,0% (7 чел.) через 4 месяца ХТ, p>0,05, Рисунок 5.8.



Рисунок 5.8 – Частота регистрации сниженного по сравнению с референтными значениями абсолютного количества представителей основных филумов нормобиоты кишечника и повышенного количества УПМ, маркеров патогенности и грибов на разных сроках ХТ по режиму МЛУ ТБ, (%) (*статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Клинические проявления дисбиоза кишечника в первые 2 месяца лечения развились у 13 (65%) в виде периодических жалоб на боли в животе, нарушение частоты стула, метеоризма отмечались у 11 из 13 (84,6%). Острая картина – учащенный жидкий стул, сопровождающийся болью в животе у 2 из 13 (15,4%).

Клинический пример №3
Мальчик Д., 2 года (2021 года рождения).
Поступил в младшее детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 21.02.2023г. Находился на лечении в течение 6 месяцев.
Медицинская карта стационарного больного №275.
Клинический диагноз при поступлении: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов левой бронхопульмональной группы в фазе уплотнения и частичной кальцинации, МБТ (-).
Фтизиатрический анамнез: Вакцинирован БЦЖ-М в род. доме, рубчика нет.
Проба Манту 2ТЕ ППД-Л не проводилась.
Установлен контакт с больными туберкулезом родственниками (в семье несколько случаев туберкулеза), МЛУ (HREEto).
История развития заболевания: впервые обследован по контакту в возрасте 2-х лет. Проба с АТР – 13 мм папула.
На КТ органов грудной клетки на момент выявления заболевания – выявлены мелкие кальцинаты ВГЛУ бронхопульмональной группы (Рисунок 5.9).



Рисунок 5.9 – КТ органов грудной клетки при выявлении во фронтальной проекции абдоминальное окно

Жалобы при поступлении: на момент госпитализации не предъявлял.
Объективный осмотр: определяются симптомы интоксикации слабой степени выраженности (бледность кожных покровов, сниженный аппетит). Вес 13,4 кг, рост 90 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (Центильная оценка по росту более 50%, по массе 50%). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сыпи нет. Зев не гиперемирован, без налетов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5см, край эластичный.
Лабораторное обследование на момент поступления в отделение:
Клинический анализ крови – *гемоглобин 113 г/л, эритроциты 4,78х10^{12}/л, лейкоциты 7,8х10^{9}/л, с/я нейтрофилы 27%, лимфоциты 58%, моноциты 8%, эозинофилы 4%, СОЭ 2 мм/ч.*
Биохимический анализ крови – *общий билирубин 4,5 мкмоль/л (N 8–20), АЛТ 9,4 Е/л (N до 32), АСТ 19,8 Е/л (N до 31), креатинин 83 мкмоль/л (N 28–52), глюкоза 4,7 ммоль/л (N 3,8–6,1).*
Клинический анализ мочи – *показатели в норме.*

При исследовании СРГ (3-х кратно), мочи и кала методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены.

Помимо общеклинических исследований проводилось исследование кишечной микробиоты при поступлении методом ПЦР в режиме реального времени ЭНТЕРОФЛОР®Дети. Общая бактериальная масса Lg 9,3ГЭ/г. Доля нормальной микробиоты в норме (98,6%), достаточное видовое разнообразие – 15, количество *Bifidobacterium* spp. – Lg 8,7ГЭ/г, *Lactobacillaceae* – Lg 5,5 ГЭ/г, *Bacteroides* spp. – Lg 7,4 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 7,2 ГЭ/г, *Parabacteroides* spp. – Lg 6,5 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 8,2 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. – Lg 5,3 ГЭ/г, *Clostridium leptum gr.* – Lg 8,2 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 8,5 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 6,5 ГЭ/г, *Prevotella* spp. – Lg 6,9 ГЭ/г в норме. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 2,4%. Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* отсутствует – Lg 0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов - Lg 4,8 ГЭ/г. В образце кала состав соответствует нормобиозу.

В стационаре получал лечение по режиму химиотерапии МЛУ ТБ (с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции), интенсивная фаза в комбинации 5 противотуберкулезных препарата: левофлоксацин 0,125, линезолид 0,15, амикацин 0,2 в/м, пиразинамид 0,375, ПАСК 2,0 в течение 6 месяцев. На фоне терапии отмечалось снижение аппетита, тошнота, в связи с чем временно отменяли пиразинамид и ПАСК. Проводилась дезинтоксикационная терапия, назначена терапия сопровождения (хофитол, урсофальк, ацидопепсин). После купирования жалоб лечение продолжено на фоне терапии сопровождения (урсофальк, хофитол, ацидопепсин).

Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 2 месяца лечения отмечались выраженные дисбиотические нарушения кишечной микробиоты. ОБМ Lg 8,2 ГЭ/г. Отмечалось снижение доли нормальной микробиоты – 70,2%. Количественное снижение представителей нормобиоты *Bifidobacterium* spp.– Lg 2,6 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. –отсутствуют, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 5,6 ГЭ/г, *Parabacteroides* spp. –отсутствуют, *Coriobacteriia* – Lg 5,8 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 7,5 ГЭ/г, *Alistipes* spp. –отсутствуют. Видовое разнообразие – 12, количество *Lactobacillaceae* –Lg 4,4 ГЭ/г – находятся в пределах нормальных референсных значений, но ниже, чем первоначальный показатель. Доля условно-патогенной микробиоты увеличена – 29,8%. Выявлен представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* в количестве, превышающем пороговое значение – Lg 4,2 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов - Lg 5,3 ГЭ/г. Заключение: выраженный дисбиоз кишечной микробиоты.

Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 4 месяца лечения отмечается дальнейшее ухудшение состояния кишечной микробиоты: отсутствие представителей нормобиоты *Bifidobacterium* spp.– отсутствуют, *Butyricimonas* spp. – отсутствуют, *Parabacteroides* spp. – Lg 0 ГЭ/г, *Alistipes spp.* – Lg 0 ГЭ/г. Снижено количество *Bacteroides* spp. – Lg 6,6 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 6,2 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 5,6 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 7,2 ГЭ/г. Видовое разнообразие – 12, количество *Lactobacillaceae* – Lg 5,2 ГЭ/г. Выявлен представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* – Lg 4,0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов повышено - Lg 6,7 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 8,7%.

Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 6 месяцев лечения отмечается отсутствие представителя нормобиоты *Bifidobacterium* spp.– Lg 0 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. – Lg 0 ГЭ/г, *Prevotella* spp. – Lg 0 ГЭ/г. Снижено *Parabacteroides* spp. – Lg 4,9 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 6,2 ГЭ/г. Видовое разнообразие – 13, количество *Lactobacillaceae* – Lg 5,3 ГЭ/г. Выявлен представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* – Lg 5,1 ГЭ/г. Выявлен ген метициллинрезистентности *Staphylococcus* spp. Количество дрожжевых грибов в норме - Lg 6,4 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – 8,7%. Отмечалось увеличение количества представителя УПМ *Enterococcus* spp. – Lg 7,2 ГЭ/г.

Динамика клинико-лабораторных показателей: купирование симптомов интоксикации через 2 месяца; нормализация уровня гемоглобина к 4 месяцам лечения.

КТ органов грудной клетки при выписке – отмечается нарастание кальцинации в ВГЛУ бронхопульмональной группы слева (Рисунок 5.10).

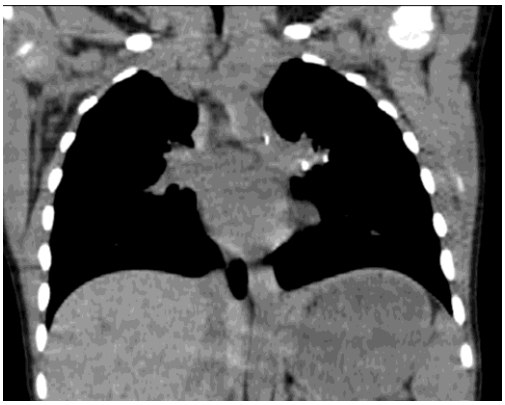


Рисунок 5.10 – КТ органов грудной клетки через 6 месяцев лечения, фронтальная проекция абдоминальное окно

Ребенок выписан для продолжения лечения по месту жительства – фаза продолжения в течение 6 месяцев.

Заключение: данный клинический случай иллюстрирует изменение состава кишечной микробиоты у ребенка, получающего ХТ по режиму МЛУ ТБ. При нормальном составе кишечной микробиоты до начала ХТ, в процессе ХТ отмечалось ухудшение состояния со снижением количества представителей нормобиоты, вплоть до полного их исчезновения, появлением маркеров патогенности и повышением содержания грибов рода *Candida* spp. С увеличением длительности ХТ дисбиоз кишечной микробиоты усугубляется.

5.3 Сравнительная характеристика состава кишечной микробиоты в зависимости от количества применяемых антибиотиков в схеме противотуберкулезной химиотерапии

Для определения влияния количества антибактериальных препаратов в составе схем ХТ на состояние кишечной микробиоты, все дети, получающие ХТ по режиму ЛЧ ТБ (22 чел.) и по режиму МЛУ ТБ (20 чел.) были поделены на 3 группы:

1 группа – 22 чел., в схеме которых присутствовал 1 АБ (рифампицин),

2 группа – 9 чел., получающие лечение с включением 2 АБ (линезолид, фторхинолон) в схеме ХТ,

3 группа – 11 чел., получающие лечение с включением 3 АБ (линезолид, фторхинолон, циклосерин) в схеме ХТ.

Для исключения влияния фактора длительности, предшествующей ХТ на состав кишечной микробиоты и объективной оценки для определения влияния количества АБ в схемах ХТ на состав кишечной микробиоты выбран одинаковый срок исследования. Срок лечения на момент исследования был сопоставим в

группах наблюдения: в 1 группе составил 61 дозу [44;65], во 2 группе – 60 доз[53;63] (p=0,9) в 3 группе – 55 доз[43;62] (p=0,7).

Наши исследования показали, что с увеличением количества антибиотиков в схеме ХТ нарастает частота изменения кишечной микробиоты. При сравнении групп исследования по частоте выявления представителей нормобиоты выявлено, что при применении 2-3 антибиотиков статистически значимо реже выявлялись ДНК *Bifidobacterium* spp. (в 1 группе у 22 (100%), во 2 группе у 3 (33,3%), p=0,001, χ^2=14,166 и в 3 группе у 4 (36,4%), p= 0,00008, χ^2=17,769; *Butyricimonas* spp. (в 1 группе у 17 (77,3%) во 2 группе у 2 (22,2%, p=0,01, χ^2=6,003, и в 3 группе у 1 (9,1%), p= 0,0005, χ^2=11,137); *Prevotella* spp. (в 1 группе у 17 (77,3%), во 2 группе у 3 (33,3%), p=0,04, χ^2=5,387, и в 3 группе у 3 (27,3%), p= 0,01, χ^2=7,679).

При применении схемы с включением 3-х АБ статистически значимо реже выявлялись при сравнении с детьми 1 группы представители: *Alistipes* spp. (в 1 группе у 19 (86,4%), в 3 группе у 5 (45,5%), p=0,03, χ^2=6,188); *Bacteroides* spp. (в 1 группе у 22 (100%), в 3 группе у 8 (72,7%), p=0,03, χ^2=6,600); *Parabacteroides* spp. (в 1 группе у 21 (95,5%), в 3 группе у 6 (54,5%), p=0,01, χ^2=8,25). Рисунок 5.11.

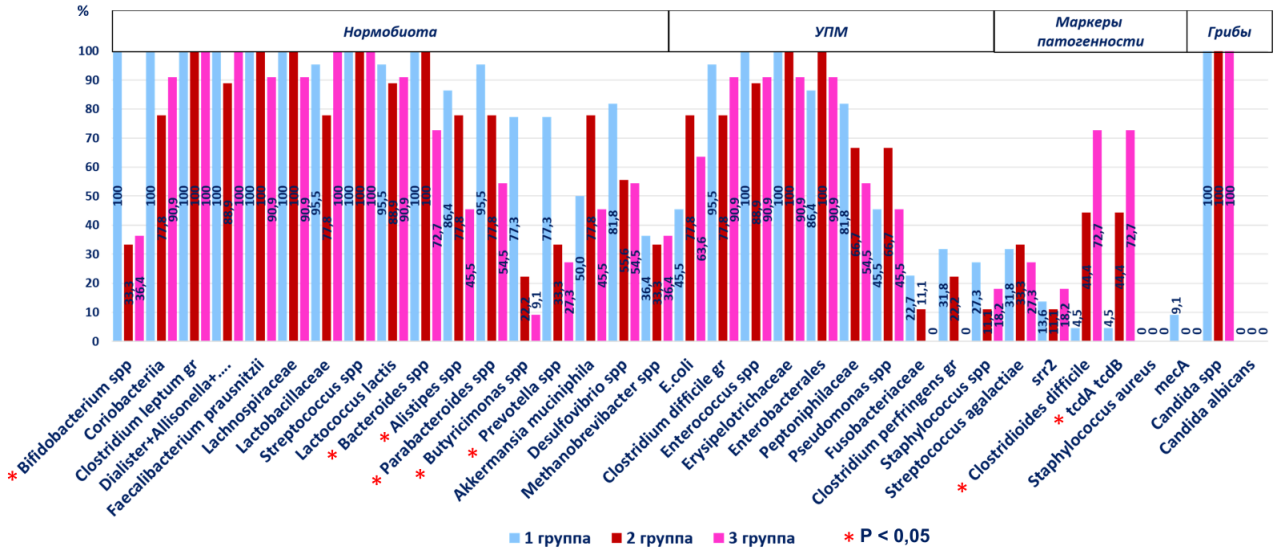


Рисунок 5.11 – Частота выявления ДНК представителей кишечной микробиоты в зависимости от количества антибиотиков в схеме ХТ на сроке 2 месяца лечения

(*статистически значимая разница p1,2 и p1,3)

По частоте выявления представителей УПМ статистически значимых различий между группами не выявлено.

С увеличением количества АБ в схемах ХТ повышается частота регистрации ДНК представителей патогенов *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB)* с максимальной регистрацией их в 3 группе (4,5%, 44,4% и 72,7% $p_{1,2}$=0,02 и $p_{1,3}$=0,0001).

Грибы рода *Candida* spp. регистрировались у всех детей в трех группах.

Проведено сравнение количественных показателей представителей кишечной микробиоты в группах наблюдения (Таблица 5.9).

Увеличение количества АБ в схемах ХТ привело к снижению количества общей бактериальной массы (ОБМ): в 1 группе – Lg 9,3[9,1;9,5] ГЭ/г, во 2 группе – Lg 8,9[8,8;9,2]ГЭ/г, $p_{1,2}$=0,6, в 3 группе – Lg 8,9[8,6;9,1] ГЭ/г, $p_{1,3}$=0,006, $p_{2,3}$=0,1. При этом, доля нормобиоты в ОБМ статистически значимо была ниже у детей 3 группы: 98,6%[97,4;99,0], 97,4%[87,4;98,4], и 94,0%[82,2;96,0], соответственно в 1, 2 и 3 группах, ($p_{1,2}$=0,2, $p_{1,3}$=0,005, $p_{2,3}$=0,2), а доля УПМ статистически значимо была выше 1,4%[1,0;2,6], 2,6%[1,6;12,6], и 6,0%[4,0;17,8], соответственно ($p_{1,2}$=0,2, $p_{1,3}$=0,005, $p_{2,3}$=0,2). Несмотря на это, доля нормобиоты и УПМ в ОБМ соответствовали референтным значениям.

Показатель разнообразия (количество таксонов) нормобиоты был в пределах референтных значений во всех группах наблюдения, но при этом статистически значимо был ниже у детей 2 и 3 группы по сравнению с 1 группой: 1 группа – 15[13,3;16] и 2 группа – 13[11;14], $p_{1,2}$=0,004, 3 группа – 12[11;14], $p_{1,3}$=0,003, $p_{2,3}$=0,8.

При применении 2 и 3 АБ по сравнению с использованием в схеме ХТ 1 АБ привело к статистически значимому снижению (ниже уровня референтных значений) количества представителей филума *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) – *Bifidobacterium* spp., *Coriobacteriia.* Среди представителей филума *Bacillota* (*Firmicutes*) применение 3 АБ привело к статистически значимому снижению количества *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*, *Clostridium leptum gr.,*

Faecalibacterium prausnitzii, Lachnospiraceae по сравнению с 1 АБ, но в пределах референтных значений.

Среди представителей филума *Bacteroidota* (*Bacteroidetes*) с увеличением количества АБ в схеме отмечалось снижение ниже референтных значений количества представителей *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp, *Prevotella* spp. Среди других представителей нормобиоты при применении 3 АБ отмечалось статистически значимое снижение количества *Desulfovibrio* spp.

Таблица 5.9 – Количественный состав кишечной микробиоты в зависимости от количества антибиотиков в схеме лечения на сроке 2 месяца ХТ

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты Me [Q1; Q3], Lg X (ГЭ/г кала)			p Манна-Уитни	Референтный интервал
	1 гр. - 1 АБ (R) n=22	2 гр. - 2 АБ (LzdFq) n=9	3 гр. - 3 АБ (LzdFqCs) n=11		
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,3[9,1;9,5]	8,9[8,8;9,2]	8,9[8,6;9,1]	$p_{1,2}$=0,6 **$p_{1,3}$=0,006** $p_{2,3}$=0,1	>6
Actinomycetota (Actinobacteria)					
Bifidobacterium spp.	8,3[8,1;8,6]	0,0[0,0;4,3]	0,0[0,0;2,6]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,004** $p_{2,3}$=0,9	6,0-9,0
Coriobacteriia	7,7[7,2;7,9]	6,0[5,6;6,4]	5,8[5,6;6,5]	**$p_{1,2}$=0,001** **$p_{1,3}$=0,03** $p_{2,3}$=1,0	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)					
Clostridium leptum gr.	8,9[8,6;9,1]	8,8[8,4;9,1]	8,3[7,4;8,6]	$p_{1,2}$=0,1 **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,1	6,5-10
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+Veillonella	7,5[7,2;7,8]	6,9[6,2;7,2]	6,4[5,6;6,9]	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,001** $p_{2,3}$=0,3	6-8,7
Faecalibacterium prausnitzii	7,8[7,2;8,1]	6,9[6,4;8,0]	5,8[4,5;6,9]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,001 $p_{2,3}$=0,08	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,4[8,3;8,7]	8,3[8,1;8,5]	8,2[7,8;8,4]	$p_{1,2}$=0,3 **$p_{1,3}$=0,02** $p_{2,3}$=0,3	7,5-10
Lactobacillaceae	5,4[4,9;5,6]	5,4[4,4;5,8]	5,4[5,1;5,6]	$p_{1,2}$=0,9 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,8	<0,0-8,8
Streptococcus spp.	7,4[6,9;7,7]	7,3[6,8;8,0]	7,6[7,1;7,7]	$p_{1,2}$=0,8 $p_{1,3}$=0,7 $p_{2,3}$=1,0	5,5-8,6
Lactococcus lactis	5,7[5,2;6,2]	5,0[4,3;6,0]	5,9[5,2;6,8]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,7 $p_{2,3}$=0,3	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)					

Продолжение таблицы 5.9

Alistipes spp.	6,6[5,6;7,0]	6,5[4,4;7,0]	0,0[0,0;6,7]	$p_{1,2}$=0,8 $p_{1,3}$=0,07 $p_{2,3}$=0,2	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,3[6,7;7,9]	6,9[6,0;7,7]	7,0[3,3;7,6]	$p_{1,2}$=0,5 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,7	7,0-8,9
Butyricimonas spp.	4,6[4,2;5,5]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	**$p_{1,2}$=0,006** **$p_{1,3}$=0,002** $p_{2,3}$=0,5	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	5,9[5,3;6,6]	5,2[4,0;6,0]	4,3[0,0;5,7]	$p_{1,2}$=0,1 **$p_{1,3}$=0,007** $p_{2,3}$=0,3	5,7-7,0
Prevotella spp.	6,1[4,4;7,2]	0,0[0,0;5,2]	0,0[0,0;3,1]	$p_{1,2}$=0,1 **$p_{1,3}$=0,03** $p_{2,3}$=0,8	0,0-9,0
Другие					
Akkermansia muciniphila	4,0[0,0;5,2]	3,8[3,1;7,8]	0,0[0,0;6,7]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,8 $p_{2,3}$=0,3	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	5,7[4,0;6,5]	4,0[0,0;4,6]	3,2[0,0;4,5]	$p_{1,2}$=0,06 **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,7	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp.	0,0[0,0;6,1]	0,0[0,0;4,6]	0,0[0,0;4,9]	$p_{1,2}$=0,6 $p_{1,3}$=0,8 $p_{2,3}$=0,7	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	15[13,3;16]	13[11;14]	12[11;14]	**$p_{1,2}$=0,004** **$p_{1,3}$=0,003** $p_{2,3}$=0,8	≥10
Сумма нормобиоты	9,2[9,0;9,4]	9,1[9,0;9,2]	8,9[8,3;9,0]	$p_{1,2}$=0,5 **$p_{1,3}$=0,001** **$p_{2,3}$=0,03**	8,0-10,2
Доля нормобиоты, (%)	98,6[97,4;99,0]	97,4[87,4;98,4]	94,0[82,2;96,0]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,005 $p_{2,3}$=0,2	≥80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)					
Clostridium difficile gr.	6,0[5,3;6,5]	3,8[3,3;5,1]	4,8[3,3;5,8]	**$p_{1,2}$=0,001** **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,4	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr.	0,0[0,0;4,5]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,5 **$p_{1,3}$=0,04** $p_{2,3}$=0,1	0,0-6,0
Enterobacterales	4,8[4,1;5,9]	7,3[6,8;7,7]	7,3[5,4;7,8]	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,01** $p_{2,3}$=0,8	6,0-8,5
E. coli	0,0[0,0;4,8]	7,2[4,7;7,5]	5,2[0,0;7,3]	$p_{1,2}$=0,02 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,4	5,5-8,2
Enterococcus spp.	5,5[5,1;5,7]	5,7[5,3;6,0]	5,3[5,0;7,1]	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,9 $p_{2,3}$=0,5	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	7,4[6,8;7,5]	6,9[6,6;7,5]	6,9[6,5;7,3]	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=0,6	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,6[4,4;5,0]	5,1[0,0;5,5]	4,2[0,0;5,0]	$p_{1,2}$=0,6 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=0,2	0,0-6,0

Продолжение таблицы 5.9

Pseudomonas spp.	0,0[0,0;4,1]	4,3[0,0;4,5]	0,0[0,0;4,2]	$p_{1,2}$=0,08 $p_{1,3}$=0,7 $p_{2,3}$=0,2	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,5 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,3	0,0-6,5
Staphylococcus spp.	0,0[0,0;3,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,8	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,5[7,1;7,6]	7,6[7,3;7,8]	7,7[7,3;7,7]	$p_{1,2}$=0,3 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=1,0	5,9-8,5
Доля УПМ, (%)	1,4[1,0;2,6]	2,6[1,6;12,6]	6,0[4,0;17,8]	$p_{1,2}$=0,2 **$p_{1,3}$=0,005** $p_{2,3}$=0,2	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ					
Streptococcus agalactiae	0,0[0,0;3,2]	0,0[0,0;3,3]	0,0[0,0;2,2]	$p_{1,2}$=0,9 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=1,0	0,0-4,4
srr2	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,9 $p_{1,3}$=0,6 $p_{2,3}$=0,6	
Clostridioides difficile	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;5,1]	4,3[1,9;5,4]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,0005** $p_{2,3}$=0,3	0,0
tcdA tcdB	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;5,1]	4,5[1,8;5,5]	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,006** $p_{2,3}$=0,3	
Staphylococcus aureus	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	NA	0,0-4,5
mecA	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,3 $p_{2,3}$=NA	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ					
Candida spp.	6,3[5,7;6,9]	6,0[5,1;6,2]	5,9[5,5;6,4]	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,5 $p_{2,3}$=0,8	
C.albicans	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,0]	NA	0,0

Среди представителей УПМ статистически значимое повышение абсолютного количества *Enterobacterales* и *E. coli* регистрировались у детей 2 и 3 группы по сравнению с 1 группой. При этом изменения в количественных показателях на фоне проведения ХТ не выходили за пределы референтного интервала. Определялось статистически значимое снижение *Clostridium difficile gr*. ниже референтных значений.

Среди маркеров патогенности отмечено статистически значимое повышение количества *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB*) при назначении 2АБ и 3АБ.

Количественный уровень грибов *Candida* spp. был в пределах колебаний референтных значений не зависимо от количества антибиотиков в схеме ХТ.

При увеличении количества антибиотиков в схеме ХТ показатель альфа-разнообразия микробиоты (по индексу Шеннона) статистически значимо снижался: 1 АБ – 1,63[1,52;1,77], 2 и более АБ – 1,39[1,11;1,76] p=0,05 (Рисунок 5.12).

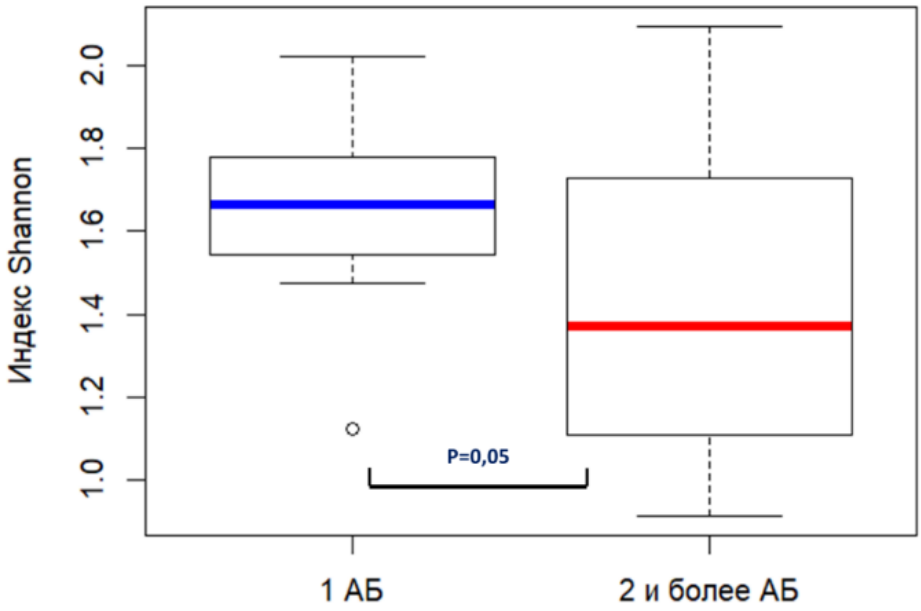


Рисунок 5.12 – Альфа-разнообразие (индекс Шеннона) кишечной микробиоты у детей, получающих ХТ ТБ при различном количестве антибиотиков в схеме ХТ

В таблице 5.10 представлена частота выявления отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты в группах наблюдения. С увеличением количества антибиотиков в схемах ХТ частота отклонений количественного уровня симбионтов от референтных значений возрастала. У детей 1 группы к 2 месяцам ХТ снижение количества *Bifidobacterium* spp. отмечалось в 4,5% случаев, в то время как во 2 и 3 группах в 100% случаев, в том числе до полного отсутствия во 2 группе у 6 чел. - 66,7%, в 3 группе у 7 чел. –

63,6%, ($p_{1,2}$=0,00.., $p_{1,3}$=0,00…, $p_{2,3}$=1,0). Снижение количества *Coriobacteriia* отмечалось в 9,1%, 77,8%, 72,7%, соответственно в 1, 2 и 3 группах ($p_{1,2}$=0,0005, $p_{1,3}$=0,0006, $p_{2,3}$=1,0), в том числе до полного отсутствия - 0%, 22,2% (2 чел.), 9,1% (1 чел.). Без статистически значимой разницы частота отклонений от референтных значений во 2 и 3 группе была в 2–4 раза выше по сравнению с 1 группой по следующим симбионтам нормобиоты: *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella*, *Alistipes* spp., *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp.

Снижение до полного отсутствия к 2 мес. ХТ отмечалось среди представителей: *Butyricimonas* spp. в 1 группе – 5 (22,7%), во 2 группе – 7 (77,8%), в 3 группе – 10 (90,9%); *Bacteroides* spp. в 1 группе – 0%, во 2 группе – 0%, в 3 группе – 3 (27,3%); *Parabacteroides* spp. в 1 группе – 1 (4,5%), во 2 группе – 2 (22,2%), в 3 группе – 5 (45,5%); *Alistipes* spp. в 1 группе – 3 (13,6%), во 2 группе – 2 (22,2%), в 3 группе – 6 (54,5%).

Среди УПМ наиболее часто сниженное абсолютное количество определялось *E. coli* – 81,8%, 33,3%, 54,5%, соответственно в 1 гр., 2 гр. и 3 гр., без статистически значимой разницы между группами.

Среди маркеров патогенности частота регистрации *Clostridioides difficile* с генами энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB)* возрастает с увеличением количества антибиотиков в схемах ХТ – 4,5%, 44,4% и 72,7%, соответственно в группах наблюдения ($p_{1,2}$=0,02, $p_{1,3}$=0,0001, $p_{2,3}$=0,4).

Грибы рода *Candida* spp. в превышающем референтные значения количестве регистрировались в 2–2,5 раза чаще у детей 1 группы по сравнению с 2 и 3 группами – 45,5%, 22,2% и 18,2%, соответственно, $p_{1,2}$=0,4, $p_{1,3}$=0,2, $p_{2,3}$=1,0.

Таблица 5.10 – Частота регистрации отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания в зависимости от количества использования в схемах ХТ антибиотиков (в таблице представлены показатели с выявленными нарушениями, %)

Показатель микробиоты	Частота выявления изменений абсолютного количества симбионтов кишечной микробиоты (Абс. /%)									p
	1 АБ (n=22)			2 АБ (n=9)			3 АБ (n=11)			
	1			2			3			
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	
Actinomycetota (Actinobacteria)										
Bifidobacterium spp.	21 95,5%	1 4,5%	0	0	9 100%	0	0	11 100%	0	**$p_{1,2}$=0,00..** **$p_{1,3}$=0,00**.. $p_{2,3}$=1,0
Coriobacteriia	20 90,9%	2 9,1%	0	2 22,2%	7 77,8%	0	3 27,3%	8 72,7%	0	**$p_{1,2}$=0,0005** **$p_{1,3}$=0,0006** $p_{2,3}$=1,0
Bacillota (Firmicutes)										
Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella	20 90,9%	2 9,1%	0	8 88,9%	1 11,1%	0	7 63,6%	4 36,4%	0	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,3
Lachnospiraceae	22 100%	0	0	9 100%	0	0	9 81,8%	2 18,2%	0	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,5
Lactobacillaceae	21 95,5%	1 4,5%	0	7 77,8%	2 22,2%	0	11 100%	0	0	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=0,2
Bacteroidota (Bacteroidetes)										
Alistipes spp.	14 63,6%	8 36,4%	0	5 55,6%	4 44,4%	0	4 36,4%	7 63,6%	0	$p_{1,2}$=0,7 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,6
Bacteroides spp.	14 63,6%	8 36,4%	0	4 44,4%	5 55,4%	0	6 54,5%	5 45,5%	0	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,7 $p_{2,3}$=0,6
Butyricimonas spp.	9 40,9%	13 59,1%	0	1 11,1%	8 88,9%	0	1 9,1%	10 90,9%	0	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,1

Продолжение таблицы 5.10										$p_{2,3}$=1,0
Parabacteroides spp.	15 68,2%	7 31,8%	0	4 44,4%	5 55,6%	0	3 27,3%	8 72,7%	0	$p_{1,2}$=0,2 $p_{1,3}$=0,06 $p_{2,3}$=0,6
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)										
Clostridium difficile gr.	22 100%	0	0	3 33,3%	6 66,7%	0	4 36,4%	7 63,6%	0	**$p_{1,2}$=0,01** **$p_{1,3}$=0,001** $p_{2,3}$=1,0
E. coli	4 18,2%	18 81,8%	0	6 66,7%	3 33,3%	0	5 45,5%	6 54,5%	0	**$p_{1,2}$=0,01** $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,4
Enterococcus spp.	21 95,5%	0	1 4,5%	8 88,9%	0	1 1,1%	8 72,7%	0	3 27,3%	$p_{1,2}$=0,5 $p_{1,3}$=0,1 $p_{2,3}$=0,6
Peptoniphilaceae	21 95,5%	0	1 4,5%	9 100%	0	0	11 100%	0	0	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=1,0
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ										
Streptococcus agalactiae	20 90,9%	0	2 9,1%	8 88,9%	0	1 11,1%	10 90,9%	0	1 9,1%	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=1,0
srr2	19 86,4%	0	3 13,6%	8 88,9%	0	1 11,1%	9 81,8%	0	2 18,2%	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=1,0 $p_{2,3}$=1,0
Clostridioides difficile	21 95,5%	0	1 4,5%	5 55,6%	0	4 44,4%	3 27,3%	0	8 72,7%	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,0001** $p_{2,3}$=0,4
tcdA tcdB	21 95,5%	0	1 4,5%	5 55,6%	0	4 44,4%	3 27,3%	0	8 72,7%	**$p_{1,2}$=0,02** **$p_{1,3}$=0,0001** $p_{2,3}$=0,4
Staphylococcus aureus	22 100%	0	0	9 100%	0	0	11 100%	0	0	-
mecA	20 90,9%	0	2 9,1%	9 100%	0	0	11 100%	0	0	$p_{1,2}$=1,0 $p_{1,3}$=0,5
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ										
Candida spp.	12 54,5%	0	10 45,5%	7 77,8%	0	2 22,2%	9 81,8%	0	2 18,2%	$p_{1,2}$=0,4 $p_{1,3}$=0,2 $p_{2,3}$=1,0

Проверяли гипотезу о преимущественном влиянии какого-либо отдельно взятого антибиотика на вероятность развития дисбиотических нарушений кишечной микробиоты методом многофакторного анализа с использованием логистической регрессии, где в качестве независимой переменной анализировали назначение перорального антибиотика: рифампицин, линезолид, фторхинолоны, циклосерин (единственный инъекционный антибиотик – амикацин – был исключён из анализа, поскольку назначался только одному пациенту), а в качестве зависимой переменной – наличие снижения абсолютного количества бифидобактерий. Нами не установлена взаимосвязь зависимости развития дисбиотических нарушений с каким-либо конкретным пероральным антибиотиком широкого спектра действия, статистически значимым был только свободный член получающегося уравнения логистической регрессии (абсолютное количество бифидобактерий).

Далее проверяли гипотезу о влиянии числа применяемых антибиотиков на наличие дисбиотических нарушений по снижению количественного уровня бифидобактерий. В результате анализа была получена таблица 5.11.

Таблица 5.11 – Частота регистрации отклонений от референтных значений абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. в зависимости от количества антибиотиков в схеме ХТ

Снижение абсолютного количества от референтных значений *Bifidobacterium* spp.	Количество антибиотиков в схеме ХТ			
	1 АБ		2 и более АБ	
	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствует	21	95,4	0	0
Выявлено	1	4,6	20	100
p	<0,0001			

Согласно данным таблицы 5.12 выявлена статистически значимая ассоциация между числом назначенных антибиотиков и наличием нарушений в виде снижения абсолютного количества *Bifidobacterium* spp.

В схеме лечения ЛЧ ТБ, включающего один антибиотик (рифампицин), нарушения отмечены только у одного ребенка 1 (4,6%) 95%ДИ[0,8;21,8]. При режимах ЛУ ТБ, включающих 2 (линезолид, фторхинолон) и более антибиотиков (дополнительно циклосерин), во всех случаях развивались нарушения кишечной микробиоты 20 (100%) 95%ДИ [83,9;100], p <0,0001.

Таким образом, нарушения в кишечной микробиоте обязательно присутствовали в том случае, если схема лечения включала в себя более одного антибиотика (линезолид, фторхинолон и, дополнительно, циклосерин), и чаще всего отсутствовали, при наличии только одного антибиотика (рифампицин), p <0,0001.

Наличие 2-х антибиотиков группы А (линезолид, фторхинолон) являлось абсолютным фактором риска развития дисбиоза кишечной микробиоты (RR=22,0; 95%ДИ [3,2-149,3]), который в нашем исследовании приводил к развитию дисбиоза у 100% пациентов (95%ДИ [83,9-100,0]).

Т. к. в режимах ЛУ ТБ в схеме ХТ предусматривается наличие от 4 до 6 ПТП, была проверена гипотеза о влиянии количества всех препаратов (противотуберкулезных препаратов и антибиотиков), включенных в схему на развитие дисбиоза (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Ассоциация регистрации дисбиоза и количества ПТП и АБ в схеме ХТ

Количество ПТП и АБ			Регистрация сниженного абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. по сравнению с референтными значениями				p
ПТП	АБ	Всего детей Абс.	Выявлено		Отсутствует		
			Абс.	%	Абс.	%	p <0,001 χ^2=13.277
4 ПТП	1 АБ	22	1	4,5	21	95,5	
4 ПТП	2АБ	1	1	100	0	0	
4 ПТП	3АБ	3	3	100	0	0	
5–6 ПТП	2АБ	8	8	100	0	0	
5–6 ПТП	3АБ	8	8	100	0	0	

Согласно таблице 5.13, независимо от количества ПТП в схеме ХТ выявлена ассоциация развития дисбиоза при включении в схему 2 и более антибиотиков.

На основании результатов, полученных при анализе изменения состояния кишечной микробиоты в процессе проведения противотуберкулезной ХТ, **разработаны показания** для проведения терапии сопровождения синбиотиком:

1). Назначение синбиотика одновременно с назначением противотуберкулезной терапии:

- при выявлении нарушений биоценоза кишечника;
- при отсутствии нарушений биоценоза кишечника при условии назначения режима химиотерапии по лекарственно устойчивому туберкулезу и присутствии в комбинации препаратов двух пероральных антибиотиков группы А (линезолид, фторхинолон)

2). Назначение синбиотика на различных этапах проведения противотуберкулезной терапии: при возникновении нарушений биоценоза кишечника независимо от используемого режима ХТ.

Резюме

Полученные результаты позволяют заключить, что состояние кишечной микробиоты при проведении противотуберкулезной химиотерапии зависит от используемого режима.

ХТ по режиму ЛЧ ТБ не оказала выраженного отрицательного влияния на общее разнообразие (количество таксонов) нормобиоты кишечника, альфа-разнообразие по индексу Шеннона и достоверно значимо не увеличила частоту регистрации отклонений от референтных значений абсолютного количества симбионтов при наблюдении в течение 4 месяцев. К 2 месяцам ХТ по режиму ЛЧ ТБ доля нормобиоты в ОБМ статистически значимо снизилась, а доля УПМ статистически значимо повысилась, но в пределах референтных интервалов, маркеры патогенности определялись в единичных случаях к 2 месяцам ХТ без тенденции к нарастанию частоты их регистрации с увеличением срока лечения.

Применение схем ХТ по режиму МЛУ ТБ 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, уменьшение доли нормобиоты и увеличение доли УПМ к 2 месяцам и сохранением значений этих показателей к 4 месяцам ХТ. Анализ разнообразия бактериальных сообществ по индексу Шеннона (альфа-разнообразие микробиоты) 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 при проведении противотуберкулезной ХТ, вплоть до полного исчезновения к 2 мес. ХТ: *Bifidobacterium* spp. – исчезли из состава микробиоты в 65% случаев; *Coriobacteriia* исчезли у 15,0%; *Butyricimonas* spp. исчезли у 70,0%. Маркером дисбиоза является также токсигенный штамм *Clostridioides difficile* и гены его 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).

Установлено, что с увеличением количества антибиотиков в схеме ХТ нарастает частота дисбиотических изменений по отдельным представителям кишечной микробиоты. Наличие двух антибиотиков группы А (линезолид, фторхинолон) в схеме ХТ является абсолютным фактором риска развития дисбиоза кишечной микробиоты по основному представителю нормобиоты *Bifidobacterium*

spp., не зависимо от количества применяемых ПТП в схеме (RR=22,0; 95%ДИ 3,2–149,3).

На основании результатов данной главы, полученных при анализе изменения состояния кишечной микробиоты в процессе проведения противотуберкулезной ХТ при применении различных режимов, разработаны показания для проведения терапии сопровождения синбиотиком.

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ, И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Задачей исследования, результаты которого представлены в данной главе, являлось оценить результативность применения синбиотика в комплексной терапии детей больных туберкулезом по клинико-рентгенологической, лабораторной динамике туберкулезного процесса и динамике изменения видового состава кишечной и вагинальной микробиоты.

Коррекция нарушений состава кишечной и вагинальной микробиоты проводилась синбиотиком Максилак, который назначали курсом 20 дней (по 1 капсуле 1 раз в день).

6.1. Эффективность и безопасность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с применением синбиотика по данным клинико-рентгенологического и лабораторного обследования детей с нарушением состояния кишечной микробиоты

(Результаты главы 6.1 и 6.2 отражены в статье: 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).

Оценка клинической эффективности ХТ в комплексе с применением синбиотика у детей с дисбиозом кишечника проводилась по следующим показателям: сроки исчезновения симптомов интоксикации, нормализации клинического анализа крови, сроки рентгенологической динамики процесса, частота развития нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты, и частота перерывов в лечении в связи с НПР и длительности отмен и замен ПТП в период наблюдения. Медиана срока начала корригирующей дисбиоз терапии – 40 доз [30; 90] от начала основного курса ХТ.

Общий срок наблюдения составил 6 мес. от начала курса противотуберкулезной ХТ.

Были выделены две группы, сопоставимые по гендерным, клинико-рентгенологическим характеристикам (продольное исследование с последовательным контролем): 1 группа – 20 чел., получавшие корригирующую терапию в комплексе с противотуберкулезной ХТ по режимам МЛУ ТБ, 2 группа – 20 чел., получавшие только ХТ по режимам МЛУ ТБ.

Возраст детей 1 группы составил – медиана 7,5 лет [4,8;12], 2 группы – медиана 6 лет [3;12]. В 1 группе мальчиков было 6 (30,0%), девочек – 14 (70,0%), во 2 группе – 10 (50,0%), девочек – 10 (50,0%), p=0,1.

По клиническим формам группы были сопоставимы (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Распределение больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от клинической форма

Клинические формы	Группы наблюдения			
	1 группа, получавшие корригирующую терапию (n=20)		2 группа, не получавшие корригирующую терапию (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
ТВГЛУ	11	55,0	11	55,0
ПТК	5	25,0	5	25,0
ОТ	2	10,0	2	10,0
ИТ	1	5,0	1	5,0
Эмпиема плевры	1	5,0	1	5,0
Всего	20	100	20	100

Наиболее часто в обеих группах встречались ограниченные процессы – 13 (65,0%) и 14 (70,0%), p>0,05, соответственно в 1 и 2 группах (таблица 6.2). В обоих группах преобладали процессы в фазе уплотнения и кальцинации – 14 (70,0%) и 15 (75,0%), p>0,05, соответственно в 1 и 2 группах, протекающие с осложнениями – 11 (55,0%) и 8 (40,0%), соответственно в 1 и 2 группах.

Таблица 6.2 – Распределение больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от распространенности, фазы процесса и наличия осложнений

Характеристика туберкулезного процесса	Группы наблюдения			
	1 группа, получавшие корригирующую терапию (n=20)		2 группа, не получавшие корригирующую терапию (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Распространенные	7	35,0	6	30,0
Ограниченные	13	65,0	14	70,0
Фаза инфильтрации	6	30,0	5	25,0
Фаза уплотнения и кальцинации	14	70,0	15	75,0
Есть осложнения	11	55,0	8	40,0
Нет осложнений	9	45,0	12	60,0

Все пациенты получали схемы лечения по режимам МЛУ ТБ, согласно действующим нормативным документам, с включением 2-х антибактериальных препаратов у 8 (40,0%) детей 1 группы и у 8 (40,0%) детей 2 группы, 3 антибиотиков у 12 (60,0%) и у 12 (60,0%), соответственно (Рисунок 6.1).

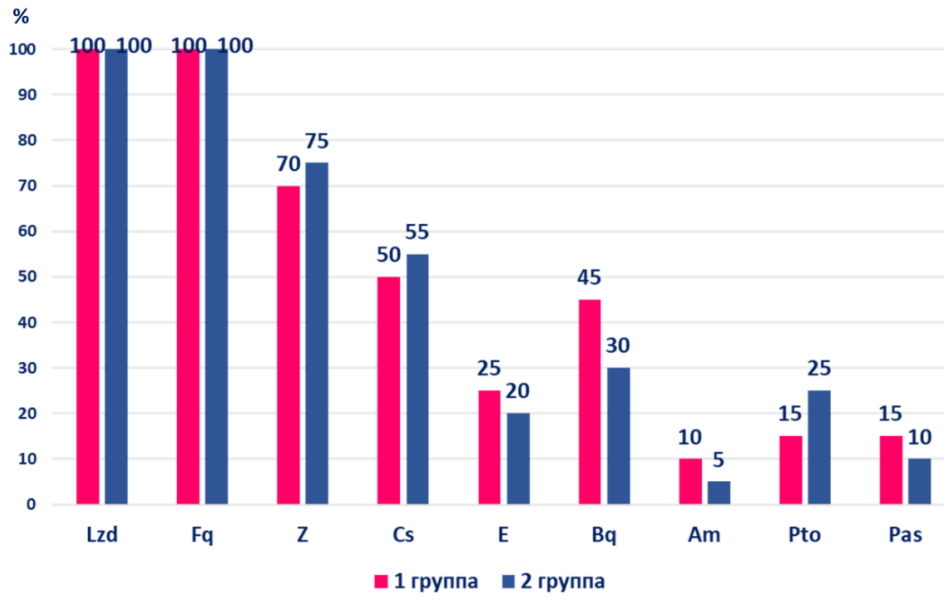


Рисунок 6.1 – Частота применения противотуберкулезных препаратов у детей в группах наблюдения, (%)

Симптомы интоксикации определялись в 1 группе у 19 (95%), во 2 группе у 18 (90,0%). Симптомы интоксикации статистически значимо раньше купировались у детей 1 группы, по сравнения со 2 группой: у большинства детей 1 группы к 2 мес. комплексного лечения – 13 (68,4%), в то время как у детей 2 группы к этому сроку только у 5 (27,8%), p=0,02, при этом, медиана срока купирования интоксикации на 1 месяц меньше у детей 1 группы – 2 [1; 3] и 3 [2; 4], p=0,08, соответственно (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Сроки купирования симптомов интоксикации в группах наблюдения

Группы наблюдения	Всего (чел.)	Наличие симптомов интоксикации при поступлении	Сроки купирования симптомов интоксикации			Медиана срока купирования интоксикации
			2 мес.	3 мес.	4–6 мес.	
			Абс., %	Абс., %	Абс., %	
1 группа	20	19(95,0%)	13(68,4%)	16(84,2%)	19(100%)	2 [1; 3]
2 группа	20	18(90,0%)	5(27,8%)	12(66,7%)	16(88,9%)	3 [2; 4]
p		0,6	0,02	0,4	0,2	0,08

У большинства детей изменения в клиническом анализе крови не отмечалось. Отклонения в анализах крови от нормальных показателей, с учетом возрастных референтных значений, регистрировались в единичных случаях и были незначительными: снижение гемоглобина – у 2 (10,0%) чел. и у 3 (15,0%), соответственно в 1 и 2 группе, повышение СОЭ – у 4 (20,0%) и 1 (5,0%), лейкоцитоз – 4 (20,0%) и 2 (10,0%), моноцитоз – 2 (10,0%) и 2 (10,0%), лимфопения/лимфоцитоз – 3 (15,0%) и 3(15,0%), соответственно в 1 и 2 группе.

Нормализация показателей клинического анализа крови произошла через 1–2 месяца у всех детей, имеющих отклонения.

По данным КТ органов грудной клетки, положительная динамика патологического процесса в виде уменьшения размеров ВГЛУ и/или нарастания кальцинации в них, рассасывания воспалительных изменений в легочной ткани, уплотнение очагов к 2 мес. ХТ отмечена в 1 группе у 17 (85,0%), во 2 группе – у 14

(70,0%), χ^2 с поправкой Йейтса = 0,573, p= 0,288, в том числе гладкое торпидное течение с незначительной положительной КТ–динамикой к 6 мес. ХТ отмечено у 4 (20,0%) и у 5 (25,0%), соответственно. Стабильная КТ-картина регистрировалась у 3 (15,0%) и 6 (30,0%), соответственно, χ^2 с поправкой Йейтса = 0,573, p=0,288.

Частота регистрации НПР у детей в группах оценивалась в двух временных периодах: за первые 2 мес. ХТ (от момента назначения ХТ до 60 принятых доз ПТП, т.е. до назначения и/или в период проведения курса синбиотика) и в период с 2 до 6 мес. наблюдения (в период приема 61 – 180 доз ПТП, т.е. после окончания курса синбиотика).

Частота регистрации НПР у детей в группах наблюдения отражена в таблице 6.4.

Таблица 6.4 – Частота регистрации НПР у детей в группах наблюдения

Группы наблюдения	Частота и сроки развития НПР		
	1–60 принятых доз ПТП		61–180 принятых доз ПТП
	До курса пробиотика (у детей 1 группы) Абс., %	В период проведения курса пробиотика (у детей 1 группы) Абс.,%	Абс., %
1 группа (20 чел.)	10 (50,0%)	3 (15,0%)	1 (5,0%)
2 группа (20 чел.)	14 (70,0%)		7 (35,0%)
P	0,3		p=0,04 χ^2=5,625

Согласно данным таблицы 6.4, НПР в первые два месяца ХТ (до 60 доз) регистрировались с одинаковой частотой у детей в группах наблюдения: в 1 группе – у 13 (65,0%), во 2 группе – у 14 (70,0%). В периоде наблюдения от 2 до 6 мес. ХТ (от 61 до 180 доз) в 1 группе НПР выявлены у 1 (5,0%), во 2 группе НПР регистрировались у 7 (35,0%), p=0,04, χ^2=5,625. Таким образом, после курса синбиотика в период наблюдения от 2 до 6 мес. ХТ (от 61 до 180 принятых доз ПТП) шанс развития НПР в 11,6 раз ниже (ОШ= 0,086; 95%ДИ [0,009;0,815]).

Клинико-лабораторные проявления непереносимости противотуберкулезных препаратов в первый период наблюдения в группах не

отличались (Рисунок 6.2). Наиболее часто регистрировались НПР, протекающие с гастроинтестинальными жалобами – у 4 (20,0%) в 1 группе и у 6 (30,0%) у детей 2 группы (p>0,05), аллергические реакции – у 3 (15,0%) и 1 (5,0%) (p>0,05), нейротоксические реакции – у 2 (10,0%) и 5 (25,0%) (p>0,05), соответственно. Такие реакции, как тендовагинит, фотодерматоз, гепато– и кардиотоксические реакции встречались у единичных пациентов обеих групп.

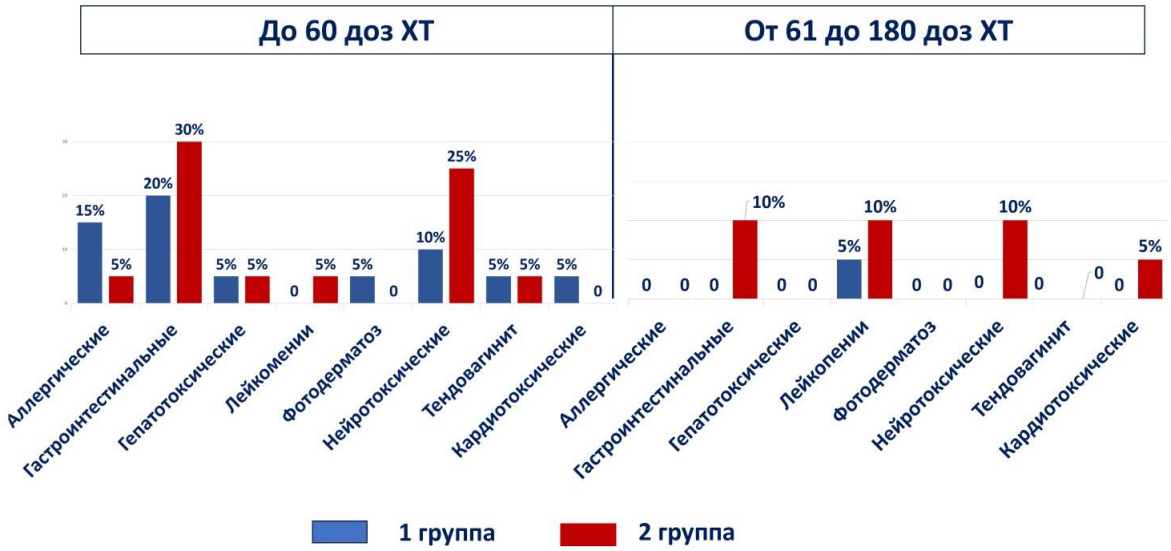


Рисунок 6.2 – Характер и частота регистрации НПР у детей в группах наблюдения, (%)

В период наблюдения до 60 доз ХТ частота отмены препарата виновника без его восстановления в 1 группе составила 30,0% (6 чел.). Были отменены препараты: циклосерин и линезолид в связи с развитием нейротоксических реакций у 2 детей; ПАСК – аллергические реакции у 1 ребенка; левофлоксацин – фотодерматоз и тендовагинит у 2 детей, пиразинамид – гепатотоксическая реакция у 1 чел. Временная отмена всей терапии на 7 дней в связи с эозинофилией в крови – у 3 (15,0%). При развитии гастроинтестинальных НПР у 4 пациентов назначение синбиотика позволило продолжить ХТ без отмены ПТП.

Во 2 группе в этот период (до 60 доз ХТ) в 2 раза чаще потребовалась отмена препарата виновника НПР без его восстановления – у 12 (60,0%). Были отменены:

протионамид (у 3 чел.) и ПАСК (у 1 чел.), в связи с развитием гастроинтестинальных реакций; отменен левофлоксацин (у 3 чел.) с развитием лейкопении, тендовагинита, аллергических реакций; отменены амикацина (у 1 чел.), циклосерина (у 3 чел.), линезолида (у 1 чел.) с развитием нейротоксических реакций. У 3 чел. временно отменены все ПТП в связи с развитием гастроинтестинальных жалоб.

НПР во втором периоде наблюдения от 2 до 6 мес. (от 61 до 180 принятых доз ПТП) у пациентов 1 группы отмечались в 5,0% случаев (1 чел.) в виде лейкопении, в то время как у детей 2 группы в большинстве случаев представлен нейротоксическими реакциями – у 2 (10,0%) и гастроинтестинальными реакциями – у 2 (10,0%), лейкопения – у 2 (10,0%) и кардиотоксическими реакции – у 1 (5,0%). У 4-х детей с нейротоксическими реакциями и лейкопенией были отменены без восстановления циклосерин и левофлоксацин, составляющие основу схем ХТ по режимам МЛУ ТБ. В связи с развитием кардиотоксической реакции у 1 ребенка временно отменены, сроком на 20 дней, схема ХТ, включающая бедаквилин и левофлоксацин. У 2 детей с гастроинтестинальными жалобами, сроком на 7 дней отменены ПАСК и пиразинамид.

Таким образом, за весь период наблюдения у детей 1 группы 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), временная отмена всей схемы ХТ – у 3 (15,0%) и 5 (25,0%), соответственно в группах наблюдения. В 1 группе у 4 детей без отмены препаратов.

Оценка эффективности применения синбиотика у детей с клиническими проявлениями дисбиоза кишечной микробиоты в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии

Клинические проявления дисбиоза к 1–2 месяцам лечения в 1 группе отмечались у 12 (60,0%) и во 2 группе у 12 (60%), p>0,05. У детей 1 группы отмечались жалобы на боли в животе, учащенный жидкий стул отмечались у 2 (10,0%); жалобы на периодические боли в животе, склонность к запору и повышенная сухость кожи – у 10 (50,0%). Во 2 группе у 12 (60,0%) были

периодические боли в животе, склонность к запору. Применение одного курса синбиотика у детей 1 группы оказалось достаточным для купирования всех жалоб и клинических проявлений, со стойкой ремиссией в течение последующих 4 месяцев противотуберкулезной химиотерапии. На пятом месяце от окончания курса коррекции дисбиоза синбиотиком, у 3 детей (15,0%) вновь появились жалобы на периодические запоры, в то время как во 2 группе к 5 месяцам увеличилось число детей с клиническими проявлениями дисбиоза – у 15 детей (75,0%), $p < 0,05$, $\chi^2 = 12,222$.

6.2 Оценка влияния применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания детей на динамику изменения состава кишечной микробиоты

Проведено когортное проспективное исследование с анализом динамики показателей кишечной микробиоты у 20 детей, больных туберкулезом органов дыхания, получавших противотуберкулезную химиотерапию по режиму МЛУ ТБ и корригирующую дисбиоз терапию синбиотиком.

Эффективность корригирующей терапии синбиотиком оценивалась по динамике показателей видового состава микробиоты кишечника: количественного уровня, качественного состава и частоте отклонений от референтных значений представителей микробиоты с учетом интервала колебаний данного конкретного показателя и возраста ребенка через 1 неделю после окончания курса корригирующей терапии (1 мес. от начала корригирующей терапии) по сравнению с показателями до назначения синбиотика.

Для определения длительности сохранения эффекта от применения одного курса корригирующей дисбиоз терапии проведен сравнительный анализ количественного уровня и частоты нарушений кишечной микробиоты к 2 и 3 месяцам от начала корригирующей терапии с показателями первой точки исследования микробиоты после коррекции, т. е. через 1 неделю.

Оценена частота выявления симбионтов кишечной микробиоты в динамике по сравнению с исходными данными (Рисунок 6.3). Среди представителей нормобиоты статистически значимое увеличение частоты выявления по сравнению с исходным значением (до назначения синбиотика) через 1 месяц от начала приема синбиотика (1 неделя после окончания приема синбиотика) определялось только у *Bifidobacterium* spp. – с 20,0% (4 чел.) до 80,0% (16 чел.), p=0,0002, с последующим снижением данного показателя к 2 месяцам – 60,0% (12 чел.), и дальнейшее снижение к исходному уровню к 3 месяцам – 30,0% (6 чел.). По остальным представителям нормобиоты статистически значимой положительной динамики по данному показателю не отмечено. Отмечена тенденция к улучшению состава микробиоты: по сравнению с исходными данными частота определения представителей филума *Bacteroidetes* несколько повысилась к 2 месяцам: *Alistipes* spp. – 14 *(*70,0%) исходные данные, через 1 месяц – 15 (75,0%), через 2 месяца – 17 (85,0%), и через 3 месяца –17 (85,0%); *Bacteroides* spp. – 16 (80,0%), 17 (85,0%), 19 (95,0%), 18 (90,0%), соответственно; *Butyricimonas* spp. – 7 (35,0%), 9 (45,0%), 9 (45,0%), 9 (45,0%), соответственно. Отмечено увеличение частоты регистрации представителя филума *Bacillota (Firmicutes*): *Lactobacillaceae* – 17 (85,0%) исходные данные, через 1 месяц – 18 (90,0%), через 2 месяца – 17 (85,0%), и через 3 месяца – 16 (80,0%). Таким образом, наибольшая эффективность от применения корригирующей терапии по частоте регистрации представителей нормобиоты отмечена через 1 месяц и через 2 месяца и снижение показателей (к исходному уровню до корригирующей терапии) к 3 месяца наблюдения от начала курса применения синбиотика.

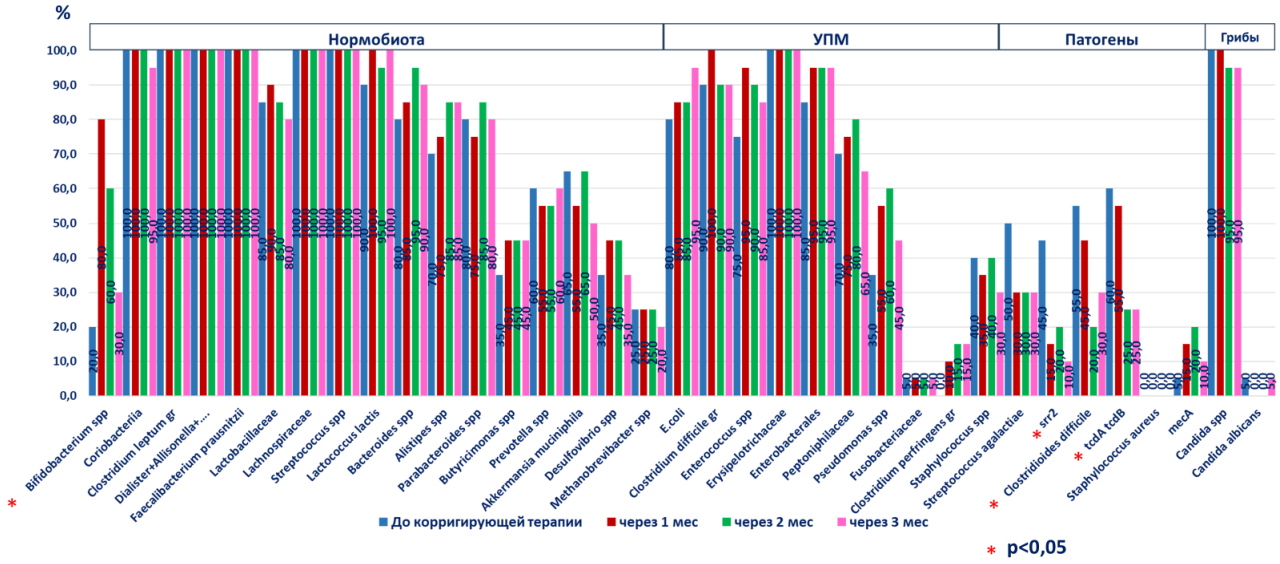


Рисунок 6.3 – Частота выявления симбионтов кишечной микробиоты на разных сроках наблюдения (%) (*статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Статистически значимого увеличения частоты выявления представителей условно-патогенной микрофлоры не выявлено.

Применение синбиотика оказало положительное влияние на снижение частоты выявления маркеров патогенности. Статистически значимое снижение к 2 месяцам от начала проведения коррекции отмечено у *Clostridioides difficile*, который до корригирующей терапии определялся у 11 (55,0%), через 1 месяц у 9 (45,0%), p=0,5, через 2 месяца у 4 (20,0%) p=0,04, через 3 месяца у 6 (30,0%), p=0,3 и аналогичная динамика его генов энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)* – 12 (60,0%), 11 (55,0%) p=0,8, 5 (25,0%) p=0,03, 5 (25,0%) p=0,03, соответственно. Статистически значимо снизилась частота выявления гена инвазивности *Streptococcus agalactiae* (*srr2*) к 3 месяцам от начала коррекции: с 45,0% (9 чел.) до коррекции и в сроки после коррекции – 15,0% (3 чел.) p=0,08, 20,0% (4 чел.) p=0,1, 10,0% (2 чел.) p=0,02, соответственно.

Не было выявлено статистической разницы по частоте регистрации грибов рода *Candida* spp., но отмечалось некоторое снижение показателя: до корригирующей терапии определялся у 20 (100%), через 1 месяц у 20 (100%), через 2 месяца у 19 (95,0%), через 3 месяца у 19 (95,0%) p>0,05. Патогенный вид грибов

C.albicans в единичном случае выявлен до корригирующей терапии у 1 (5%), не определялся через 1 и 2 месяца, но вновь регистрируется через 3 месяца – у 1 (5%).

На рисунке 6.4 представлена динамика таксономического состава кишечной микробиоты у детей при применении корригирующей терапии.

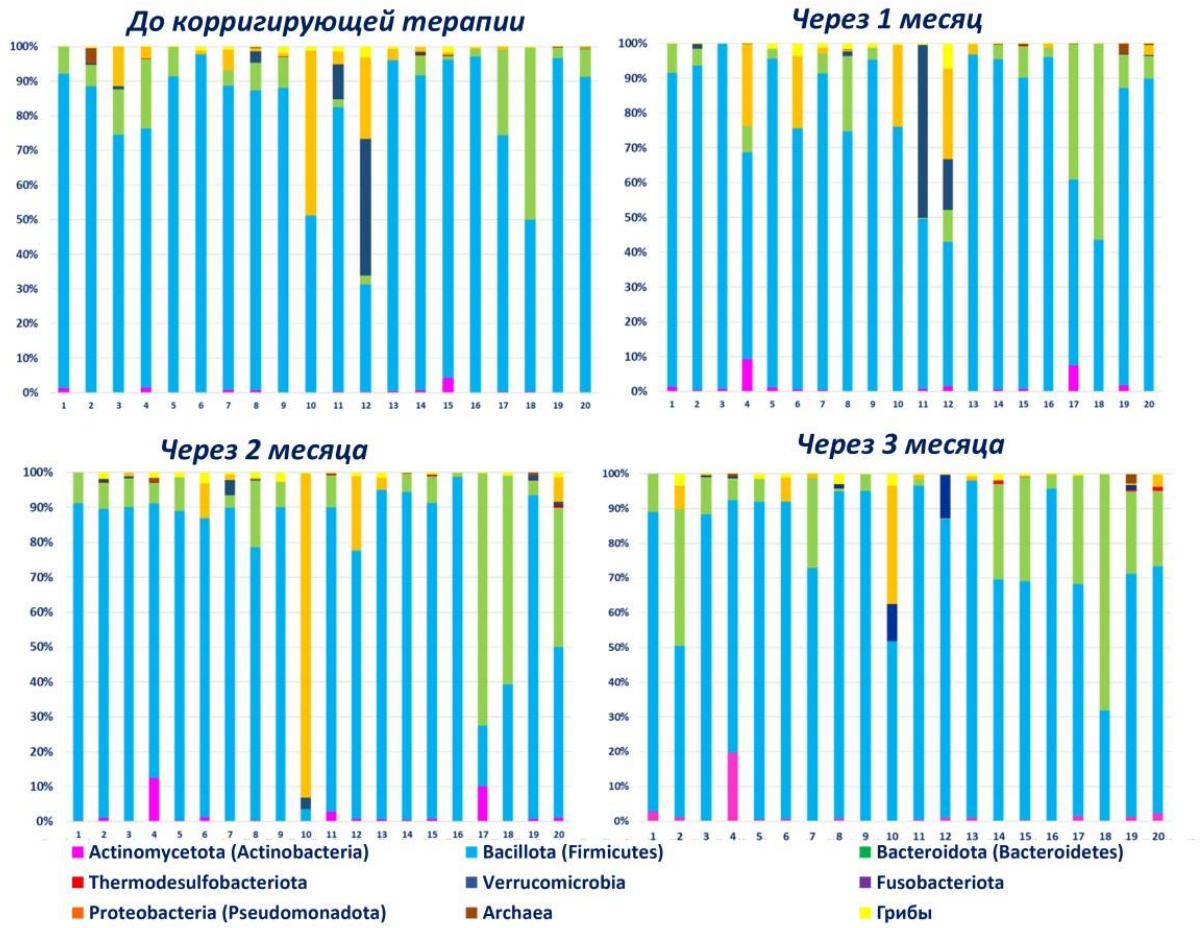


Рисунок 6.4 – Таксономический состав кишечной микробиоты у отдельных пациентов до корригирующей терапии, через 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца от начала курса применения синбиотика, (%)

На фоне корригирующей терапии отмечается увеличение без статистически значимой разницы доли филума *Actinomycetota (Actinobacteria)* – 0,2%, 0,6%, 0,5%, 0,4% до корригирующей терапии, через 1, 2, 3 месяца от начала курса синбиотика, увеличение доли филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)* – 4,1%, 7,6%, 7,9%, 9,9%, соответственно, уменьшение доли филума *Bacillota (Firmicutes*) – 94,5%, 91,0%,

90,7%, 89,2% соответственно и *Pseudomonadota (Proteobacteria)* – 1,1%, 0,6%, 0,4%, 0,3%, соответственно (Рисунок 6.5).

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в долевом составе филумов кишечной микробиоты на фоне применения синбиотика, эффект от его применения надо признать положительным. Согласно литературным данным, филум *Actinomycetota (Actinobacteria)* включает самый известный род бактерий кишечника – род *Bifidobacterium,* представители которого выполняют многочисленные положительные функции в организме, при этом ни один из видов не рассматривается в качестве возбудителя заболеваний человека [97].

Большинство представителей филума *Bacteroidota (Bacteroidetes)* поддерживают комменсальные отношения с макроорганизмом. Однако присутствуют облигатные анаэробы, которые обладают патогенными свойствами. Например, *Bacteroides fragilis,* при повышении относительной плотности в просвете кишечника может вызвать колит.

Наиболее значимый класс в составе филума *Bacillota (Firmicutes)* это класс *Clostridia*, который помимо полезных микроорганизмов включает патогены *C. difficile*, *C. perfringens,* которые могут вызывать инфекционные заболевания. И класс *Bacilii*, представители которого (*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Stpreptococcus agalactia*) склонны к избыточному росту при патологических состояниях.

Филум *Pseudomonadota (Proteobacteria)* - представлен бактериями порядка *Enterobacterales*, которые в большинстве случаев рассматриваются как УПМ, но и присутствуют облигатные кишечные патогены бактерии родов *Salmonella* и *Shigella*, несколько категорий диарейных *E. coli* [97].

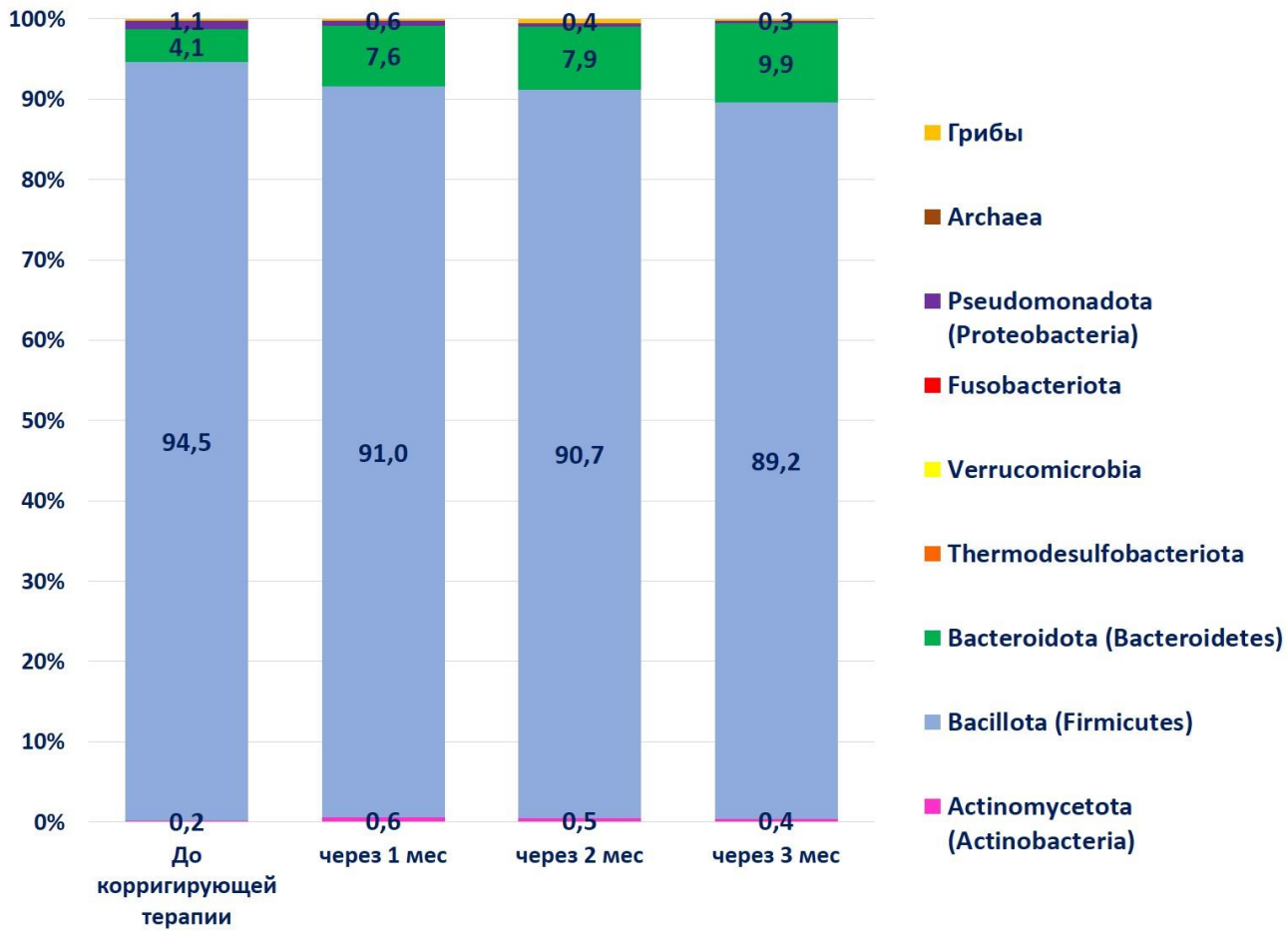


Рисунок 6.5 – Таксономический состав кишечной микробиоты у детей до корригирующей терапии, через 1 мес., 2 мес. и 3 мес. от начала курса применения синбиотика, (%)

Отмечено положительное влияние корригирующей терапии на количественные показатели представителей кишечной микробиоты у детей (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Динамика количественного уровня симбионтов микробиоты кишечника у детей, больных ТБ органов дыхания, получающих противотуберкулезную ХТ и корригирующую терапию синбиотиком

Представитель микробиоты	Количественные (абсолютные) показатели кишечной микробиоты в динамике Me [25%–75% квартили], Lg X (ГЭ/г кала)					
	До коррекции	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	P	Референтный интервал
	N=20	N=20	N=20	N=20		
	1	2	3	4		
Общая бактериальная масса (ОБМ)	9,2 [8,9;9,4]	9,0 [8,8;9,6]	9,0 [8,9;9,3]	9,2 [8,9;9,4]	p1,2=0,6 p1,3=0,5 p1,4=0,7	>6
НОРМАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА (НОРМОБИОТА)						
Actinomycetota (Actinobacteria)						
Bifidobacterium spp.	0,0 [0,0;0,0]	5,1 [3,8;5,4]	4,4 [0,0;5,3]	0,0 [0,0;3,4]	**p1,2=0,0007** **p1,3=0,02** p1,4=0,2	6,0-9,0
Coriobacteriia	6,3 [6,2;7,0]	6,6 [6,1;6,8]	6,8 [6,1;6,9]	6,6 [6,4;6,9]	p1,2=0,3 p1,3=0,1 p1,4=0,3	6,5-8,8
Bacillota (Firmicutes)						
Clostridium leptum gr	9,0 [8,1;9,2]	8,4 [8,0;9,1]	8,8 [7,7;8,9]	8,8 [8,0;9,1]	p1,2=0,4 p1,3=0,2 p1,4=0,5	6,5-10
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+Veillonella	7,3 [6,1;8,0]	6,8 [5,6;7,5]	7,2 [6,0;7,6]	7,2 [6,4;7,8]	p1,2=0,4 p1,3=0,7 p1,4=0,8	6-8,7
Faecalibacterium prausnitzii	7,1 [4,9;8,2]	7,0 [5,1;7,8]	7,2 [4,7;7,8]	7,2 [4,7;7,8]	p1,2=0,7 p1,3=0,8 p1,4=1,0	0,0-8,0
Lachnospiraceae	8,4 [8,0;8,8]	8,5 [8,3;8,7]	8,4 [8,1;8,6]	8,3 [8,1;8,5]	p1,2=0,3 p1,3=0,6 p1,4=0,7	7,5-10
Lactobacillaceae	5,0 [4,3;5,8]	5,1 [4,4;5,6]	5,1 [4,1;5,5]	4,8 [4,1;5,5]	p1,2=0,9 p1,3=0,8 p1,4=0,8	0,0-8,8
Streptococcus spp.	7,7 [7,1;8,0]	7,3 [6,9;7,8]	7,3 [6,8;7,8]	7,5 [7,0;7,8]	p1,2=0,4 p1,3=0,1 p1,4=0,4	5,5-8,6
Lactococcus lactis	5,7 [4,9;6,1]	5,8 [5,1;6,5]	5,3 [4,7;6,0]	5,8 [5,0;6,3]	p1,2=0,3 p1,3=0,7 p1,4=0,7	0,0-8,0
Bacteroidota (Bacteroidetes)						
Alistipes spp.	6,5 [0,0;6,9]	6,0 [3,2;7,1]	6,3 [5,0;6,8]	6,3 [5,0;6,8]	p1,2=0,4 p1,3=0,1 p1,4=0,4	6,0-8,2
Bacteroides spp.	7,5 [6,6;7,9]	7,4 [6,4;7,7]	7,7 [7,1;7,9]	7,8 [6,6;8,0]	p1,2=0,9 p1,3=0,08 p1,4=0,6	7,0-8,9

Продолжение таблицы 6.5

Butyricimonas spp.	0,0 [0,0;3,4]	0,0 [0,0;3,6]	1,7 [0,0;3,6]	0,0 [0,0;4,0]	p1,2=0,6 p1,3=0,4 p1,4=0,1	5,0-7,0
Parabacteroides spp.	5,5 [3,4;6,3]	5,5 [3,4;6,6]	6,2 [4,8;6,8]	5,9 [4,6;7,0]	p1,2=0,5 **p1,3=0,02** p1,4=0,1	5,7-7,0
Prevotella spp.	5,6 [0,0;7,5]	5,2 [0,0;7,3]	5,0 [0,0;7,8]	5,2 [0,0;7,6]	p1,2=0,6 p1,3=0,5 p1,4=1,0	0,0-9,0
Другие						
Akkermansia muciniphila	3,9 [0,0;5,6]	3,4 [0,0;5,8]	3,4 [0,0;6,8]	1,0 [0,0;6,8]	p1,2=0,5 p1,3=0,6 p1,4=0,5	0,0-8,5
Desulfovibrio spp.	0,0 [0,0;5,2]	0,0 [0,0;5,2]	0,0 [0,0;6,4]	0,0 [0,0;5,0]	p1,2=0,5 p1,3=0,3 p1,4=0,9	0,0-7,0
Methanobrevibacter spp.	0,0 [0,0;1,5]	0,0 [0,0;1,1]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=1,0 p1,3=0,6 p1,4=1,0	0,0-8,0
Разнообразие, количество таксонов нормобиоты	12 [11,8;13,3]	14 [11;15]	13 [12;14]	13 [12;14]	**p1,2=0,03** **p1,3=0,02** p1,4=0,2	≥10
Сумма нормобиоты	9,1 [8,5;9,5]	9,0 [8,7;9,5]	9,1 [8,6;9,2]	9,1 [8,7;9,3]	p1,2=0,3 p1,3=0,5 p1,4=0,5	8,0-10,2
Доля нормобиоты (%)	97,7 [95,2;99,2]	97,5 [95,1;99,4]	98,2 [94,6;99,5]	98,4 [96,2;99,7]	p1,2=0,3 p1,3=0,7 p1,4=0,6	≥80
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)						
Clostridium difficile gr	5,0 [4,2;6,1]	4,9 [3,4;5,5]	4,4 [3,4;5,2]	4,7 [4,0;5,2]	p1,2=0,9 p1,3=0,6 p1,4=0,8	4,7-7,0
Clostridium perfringens gr	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=0,4 p1,3=0,2 p1,4=0,2	0,0-6,0
Enterobacterales	7,0 [5,3;7,4]	6,4 [5,4;7,3]	6,3 [5,7;6,8]	6,3 [5,7;7,1]	p1,2=0,8 p1,3=0,2 p1,4=0,5	6,0-8,5
E. coli	6,7 [5,7;7,2]	6,3 [5,3;7,5]	6,2 [5,3;6,7]	6,3 [5,7;7,0]	p1,2=1,0 p1,3=0,1 p1,4=0,3	5,5-8,2
Enterococcus spp.	5,4 [3,5;6,0]	5,7 [5,0;6,2]	5,2 [4,8;5,7]	5,3 [5,0;5,7]	p1,2=0,2 p1,3=0,6 p1,4=0,7	0,0-7,0
Erysipelotrichaceae	7,0 [6,8;7,4]	7,0 [6,8;7,4]	6,8 [6,5;7,3]	6,9 [6,4;7,3]	p1,2=0,7 p1,3=0,5 p1,4=0,8	5,7-7,5
Peptoniphilaceae	4,5 [0,0;4,8]	4,3 [0,0;4,7]	4,6 [0,0;5,2]	4,7 [0,0;5,2]	p1,2=0,5 p1,3=0,3 p1,4=0,5	0,0-6,0
Pseudomonas spp.	0,0 [0,0;4,1]	4,1 [0,0;4,3]	4,0 [0,0;4,2]	0,0 [0,0;4,3]	p1,2=0,1 p1,3=0,1 p1,4=0,8	0,0-5,5
Fusobacteriaceae	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=1 p1,3=1 p1,4=1	0,0-6,5

Продолжение таблицы 6.5

Staphylococcus spp.	0,0 [0,0;4,3]	0,0 [0,0;3,5]	0,0 [0,0;4,0]	0,0 [0,0;3,9]	p1,2=0,7 p1,3=0,9 p1,4=0,3	0,0-5,5
Сумма УПМ	7,5 [7,2;7,8]	7,6 [7,1;7,9]	7,2 [6,8;7,6]	7,3 [7,0;7,5]	p1,2=0,2 p1,3=0,2 p1,4=0,4	5,9-8,5
Доля УПМ (%)	2,5 [1,2;4,8]	2,1 [0,5;5,7]	1,1 [0,7;5,4]	1,4 [1,0;3,8]	p1,2=0,2 p1,3=0,5 p1,4=0,4	0-20
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ						
Streptococcus agalactiae	1,9 [0,0;4,6]	0,0 [0,0;3,3]	0,0 [0,0;0,8]	0,0 [0,0;3,2]	**p1,2=0,05** p1,3=0,06 **p1,4=0,03**	0,0-4,4
srr2	0,0 [0,0;4,3]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	**p1,2=0,01 p1,3=0,02 p1,4=0,01**	
Clostridioides difficile	3,7 [0,0;5,5]	0,0 [0,0;4,8]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;4,4]	p1,2=0,5 **p1,3=0,01** p1,4=0,9	0,0
tcdA tcdB	4,1 [0,0;6,4]	2,0 [0,0;5,1]	0,0 [0,0;0,9]	0,0 [0,0;1,0]	p1,2=0,6 **p1,3=0,01** p1,4=0,2	
Staphylococcus aureus	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=NA p1,3=NA p1,4=NA	0,0-4,5
mecA	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=1 p1,3=1 p1,4=1	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ						
Candida spp.	6,4 [5,9;7,0]	6,1 [5,6;7,0]	6,8 [6,5;7,1]	6,5 [5,9;7,2]	p1,2=0,5 p1,3=0,7 p1,4=0,9	0,0-6,5
C.albicans	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=1 p1,3=1 p1,4=1	0,0

Применение синбиотика положительно повлияло на показатель таксономического разнообразия нормобиоты: до коррекции – 12,0[11,8;13,3], через 1 месяц – 14,0[11,0;15,0], p=0,03, через 2 месяца – 13,0[12,0;14,0], p=0,02, через 3 месяца – 13,0[12,0;14,0], p=0,2.

При сравнении показателей до начала корригирующей терапии и после ее проведения определено статистически значимое повышение медианы абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. – Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/г до Lg 5,1[3,8;5,4] ГЭ/г через 1 месяц от начала курса корригирующей терапии синбиотиком, p=0,0007, однако медиана количественного уровня не достигла уровня референтных значений. Через 2 месяца от начала корригирующей терапии количество *Bifidobacterium* spp.

снизилось до Lg 4,4[0,0;5,3] ГЭ/г, но было достоверно значимо выше по сравнению с исходным количественным уровнем (до начала коррекции), p=0,02, а через 3 месяца снизилось и достигло исходного уровня – Lg 0,0[0,0;3,4] ГЭ/г, p=0,2. Повышение медианы количественного уровня до референтных значений через 1 месяц, с последующей стабилизацией данного показателя к 2 и 3 месяцам от начала коррекции синбиотиком отмечалось у представителей кишечной нормобиоты с исходным количеством ниже референтных значений – *Coriobacteriia, Parabacteroides* spp. Количество *Butyricimonas* spp. имело тенденцию к повышению, но на всех сроках наблюдения оставалось ниже референтных значений.

Применение синбиотика оказало положительное влияние на снижение количественного уровня патогенной микробиоты *Clostridioides difficile* с Lg 3,7[0,0;5,5] ГЭ/г до назначения синбиотика до Lg 0,0[0,0;4,8] ГЭ/г через 1 месяц p=0,5, Lg 0,0[0,0;0,0] ГЭ/г через 2 месяца наблюдения, p=0,01 и через 3 месяца – Lg 0,0[0,0;4,4] ГЭ/г, p=0,9, аналогично и его генов энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)*. Отмечено стойкое снижение количества *Streptococcus agalactiae* (Lg 1,9[0,0;4,6]ГЭ/г до коррекции, Lg 0,0[0,0;3,3]ГЭ/г, p=0,05, Lg 0,0[0,0;0,8]ГЭ/г, p=0,06, Lg 0,0[0,0;3,2]ГЭ/г, p=0,03 через 1, 2, 3 месяца соответственно) и статистически значимое снижение количества его гена инвазивности (*srr2)* на всех сроках наблюдения после коррекции.

Доля нормобиоты после коррекции несколько увеличилась и составила 97,7% [95,2;99,2], 97,5% [95,1;99,4], 98,2% [94,6;99,5], 98,4% [96,2;99,7] соответственно до и в сроки после коррекции. Доля УПМ на разных сроках наблюдения статистически значимо не отличалась, но через 2 месяца после корригирующей терапии снизилась в 2,3 раза: 2,5% [1,2;4,8], 2,1% [0,5;5,7], 1,1% [0,7;5,4], 1,4% [1,0;3,8] соответственно, p>0,05.

Применение синбиотика не оказало влияния на количественный уровень *Candida* spp. Через 2 месяца от начала курса синбиотика регистрировалось статистически не значимое повышение выше референтных значений количества *Candida* spp. с последующим снижением количества к уровню референтных

значений к 3 месяцам, в то время как исходный уровень был в пределах референтных значений.

До проведения корригирующей дисбиоз терапии отклонения от референтных значений количественного уровня имели 10 представителей нормобиоты: снижение количества *Bifidobacterium* spp. отмечалось в 100% случаев, *Coriobacteriia* – 50,0%, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – 20,0%, *Lachnospiraceae* – 5,0%, *Lactobacillaceae* - 20,0%, *Lactococcus lactis* – 10,0%, *Alistipes* spp. – 40,0%, *Bacteroides* spp. – 30,0%, *Butyricimonas* spp. – 90,0%, *Parabacteroides* spp. – 50,0% (Таблица 6.6).

Через 1 месяц и 2 месяца от начала корригирующей терапии отмечена тенденция к уменьшению частоты отклонений от референтных значений, но без статистически значимых различий по сравнению с исходными данными у 7 представителей нормобиоты: сниженное количество *Bifidobacterium* spp. определялось в 90,0% и 80,0% случаев, соответственно*, Coriobacteriia* – 35,0% и 40,0%, *Alistipes* spp. – 35,0% и 25,0%*, Parabacteroides* spp. – 50,0% и 35,0%*, Bacteroides* spp. – 25,0% и 25,0%*, Lactobacillaceae* – 10,0% и 15,0%, *Lactococcus lactis* – 0% и 0% с максимальным снижением частоты отклонений через 1–2 месяца от начала коррекции и возвращением к исходному уровню через 3 месяца наблюдения. Снижения частоты отклонений по остальным представителям нормобиоты не отмечено, но и нарастания частоты отклонений не было.

Таблица 6.6 – Частота нарушений показателей кишечной микробиоты у детей, больных ТБ органов дыхания, получающие корригирующую терапию (в таблице представлены показатели с выявленными нарушениями) (* – статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Показатель микробиоты	Частота выявления изменений состава кишечной микробиоты (Абс. /%)											
	До коррекции (n=20)			Через 1 мес. (n=20)			Через 2 мес. (n=20)			Через 3 мес. (n=20)		
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑
Филум	*Actinomycetota (Actinobacteria)*											
Bifidobacterium spp.	0	20(100%)	0	2(10%)	18(90%)	0	4(20%)	16(80%)	0	3(15%)	17(85%)	0
Coriobacteriia	10(50%)	10(50%)	0	13(65%)	7(35%)	0	12(60%)	8(40%)	0	12(60%)	8(40%)	0
Филум	*Bacillota (Firmicutes)*											
Dialister+Allisonella+ Megasphaera+Veillonella	16(80%)	4(20%)	0	14(70%)	6(30%)	0	15(75%)	5(25%)	0	16(80%)	4(20%)	0
Lachnospiraceae	19(95%)	1(5%)	0	20(100%)	0	0	19(95%)	1(5%)	0	20(100%)	0	0
Lactobacillaceae	16(80%)	4(20%)	0	18(90%)	2(10%)	0	17(85%)	3(15%)	0	16(80%)	4(20%)	0
Lactococcus lactis	18(90%)	2(10%)	0	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0	17(100%)	0	0
Филум	*Bacteroidota (Bacteroidetes)*											
Alistipes spp.	12(60%)	8(40%)	0	13(65%)	7(35%)	0	15(75%)	5(25%)	0	14(70%)	6(30%)	0
Bacteroides spp.	14(70%)	6(30%)	0	15(75%)	5(25%)	0	15(75%)	5(25%)	0	14(70%)	6(30%)	0
Butyricimonas spp.	2(10%)	18(90%)	0	1(5%)	19(95%)	0	1(5%)	19(95%)	0	3(15%)	17(85%)	0
Parabacteroides spp.	10(50%)	10(50%)	0	10(50%)	10(50%)	0	13(65%)	7(35%)	0	12(60%)	8(40%)	0
УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОБИОТА (ПАТОБИОНТЫ)												
Clostridium difficile gr	18(90%)	0	2(10%)	19(95%)	0	1(5%)	19(95%)	0	1(5%)	20(100%)	0	0

Продолжение таблицы 6.6

Enterobacterales	13(65%)	7(35%)	0	11(55%)	9(45%)	0	9(45%)	10(50%)	1(5%)	13(65%)	7(35%)	0
E. coli	15(75%)	5(25%)	0	11(55%)	8(40%)	1(5%)	11(55%)	8(40%)	1(5%)	16(80%)	4(20%)	0
Enterococcus spp.	18(90%)	0	2(10%)	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0
Erysipelotrichaceae	17(85%)	0	3(15%)	17(85%)	0	3(15%)	18(90%)	0	2(10%)	19(95%)	0	1(5%)
Peptoniphilaceae	19(95%)	0	1(5%)	19(95%)	0	1(5%)	19(95%)	0	1(5%)	19(95%)	0	1(5%)
МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ												
Streptococcus agalactiae	15(75%)	0	5(25%)	20(100%)	0	0	20(100%)*	0	0	20(100%)*	0	0
srr2	11(55%)	0	9(45%)	17(85%)	0	3(15%)	16(80%)	0	4(20%)	18(90%)	0	2(10%)
Clostridioides difficile	9(45%)	0	11(55%)	12(60%)	0	8(40%)	16(80%)	0	4(20%)*	14(70%)	0	6(30%)
tcdA tcdB	8(40%)	0	12(60%)	9(45%)	0	11(55%)	15(75%)	0	5(25%)*	15(75%)	0	5(25%)*
Staphylococcus aureus	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0
mecA	18(90%)	0	2(10%)	18(90%)	0	2(10%)	16(80%)	0	4(20%)	18(90%)	0	2(10%)
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ												
Candida spp.	12(60%)	0	8(40%)	12(60%)	0	8(40%)	9(45%)	0	11(55%)	11(55%)	0	9(45%)
C.albicans	19(95%)	0	1(5%)	20(100%)	0	0	20(100%)	0	0	19(95%)	0	1(5%)

Надо отметить, что среди представителей УПМ отклонения от референтных значений регистрировались в единичных случаях, при этом в условиях проведения коррекции частота выявления больных с повышенным количественным уровнем *Clostridium difficile* gr., *E. coli*, *Peptoniphilaceae* оставался без изменений на всех сроках наблюдения. У больных туберкулезом с исходным повышенным количественным уровнем *Enterococcus* spp. через 1 месяц и 2 месяца от начала коррекции нарушения перестали определяться.

Применение синбиотика привело к стойкому снижению частоты регистрации повышенного количества представителя маркеров патогенности и резистентности *Streptococcus agalactiae* – с 25,0% (на момент первичного исследования до коррекции) до 0% в последующие сроки – через 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца от начала корригирующей терапии ($p<0,05$) и снижению регистрации повышенного количества его гена инвазивности (*srr2)* – 45,0%, 15,0%, 20,0% и 10,0% в соответствующие сроки исследования, однако, статистически значимой разницы не отмечено. Отмечено статистически значимое снижение маркера патогенности *Clostridioides difficile* – 55,0%, 40,0% ($p=0,4$), 20,0% ($p=0,03$) и 30,0% ($p=0,1$) и его генами энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)* – 60,0%, 55,0% ($p=0,8$), 25,0% ($p=0,03$), 25,0% ($p=0,03$), в соответствующие сроки исследования.

Об эффективности и длительности сохранения положительного результата при применении синбиотика можно судить по динамике абсолютного количества *Bifidobacterium* spp, на разных сроках наблюдения (Рисунок 6.6 и 6.7).

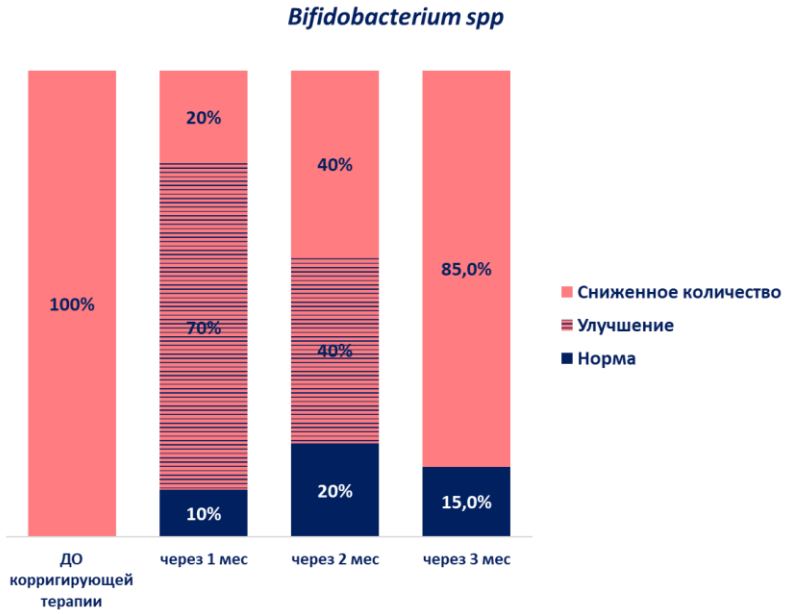


Рисунок 6.6 – Эффективность применения синбиотика на разных сроках наблюдения по динамике абсолютного количества *Bifidobacterium* spp.: до корригирующей терапии, через 1 мес., 2 мес., 3 мес. от начала курса терапии синбиотиком, (%)

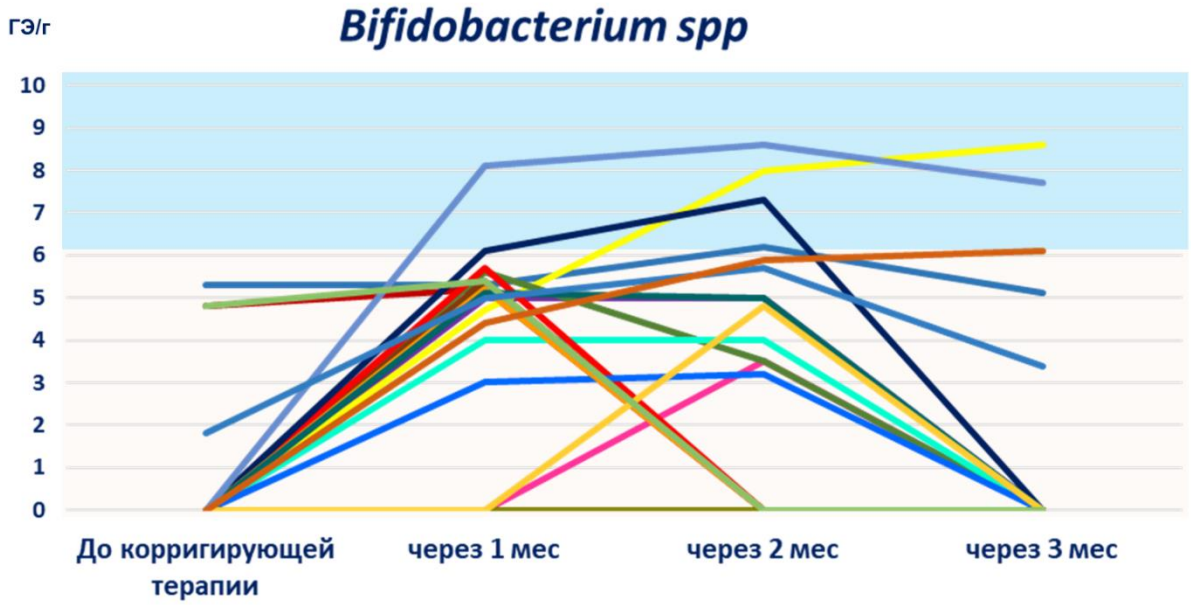


Рисунок 6.7 – Динамика показателей абсолютного количества *Bifidobacterium* spp. у отдельных пациентов (20 чел.) на разных сроках наблюдения: до корригирующей терапии, через 1 мес., 2 мес., 3 мес. от начала курса терапии синбиотиком, (Lg X (ГЭ/г). Референтные значения Lg 6–9 (ГЭ/г)

До проведения корригирующей терапии у всех 100% пациентов количественный уровень *Bifidobacterium* spp. был ниже референтных значений. Через 1 месяц от начала курса корригирующей терапии в 80,0% случаев отмечалось увеличение количественного уровня данного представителя микробиоты, при этом только в 10,0% случаев количество *Bifidobacterium* spp. достигло уровня референтных значений. В 20,0% синбиотик не оказал положительного эффекта.

К 2 месяцам от начала курса корригирующей терапии сохранялся положительный эффект по сравнению с предыдущим сроком в 60,0% случаев, в т. ч. в 20,0% случаев показатели достигли уровня референтных значений, у 40,0% регистрировалось снижение количества *Bifidobacterium* spp.

К 3 месяцам от начала курса корригирующей терапии положительный эффект по сравнению с результатами на сроке 1 месяц с сохранением уровня *Bifidobacterium* spp. в пределах референтных значений отмечался только в 15,0% случаев, и в 85,0% случаев определялось снижение количественного показателя.

Клинический пример №4
Девочка Д., 3 года (2021 года рождения).
Поступила в младшее детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 09.07.2024г. Находилась на лечении в течение 6 месяцев.
Медицинская карта стационарного больного №1005.
Клинический диагноз при поступлении: Первичный туберкулезный комплекс S1 правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ (-).
Фтизиатрический анамнез: Вакцинирована БЦЖ-М в род. доме, рубчик 5мм.
Проба Манту 2ТЕ ППД-Л проведена впервые – 15 мм папула. Проба с АТР – 4 мм папула.
История развития заболевания: впервые обследована в связи с положительной реакцией на пробу Манту 2ТЕ ППД-Л. При обследовании установлен контакт с больным туберкулезом дедом, МБТ (+), МЛУ (лекарственная устойчивость МБТ к HRSE).
На КТ органов грудной клетки на момент выявления заболевания – отмечается расширение корня правого легкого и очаговое уплотнение в S1 правого легкого (Рисунок 6.8).

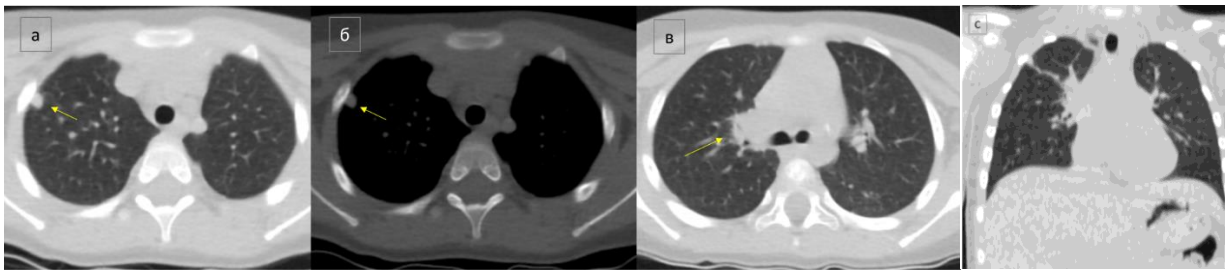


Рисунок 6.8 – КТ органов грудной клетки при выявлении, а, в – аксиальная проекция, легочное окно, б –аксиальная проекция, абдоминальное окно, с – фронтальная проекция, легочное окно

Жалобы при поступлении: на момент госпитализации нет.
Объективный осмотр: определяются симптомы интоксикации слабой степени выраженности (бледность и сухость кожных покровов, сниженный тургор). Вес 14,2 кг, рост 99 см. Физическое развитие среднее, гармоничное (Центильная оценка по росту более 50%, по массе 25–50%). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, сухие, сыпи нет. Зев не гиперемирован, без налетов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.
Лабораторное обследование на момент поступления в отделение:
Клинический анализ крови – *гемоглобин 120 г/л, эритроциты 4,28х10^{12}/л, лейкоциты 7,5х10^{9}/л, п/я 1%, с/я нейтрофилы 39%, лимфоциты 49%, моноциты 7%, эозинофилы 4%, СОЭ 12 мм/ч.*
Биохимический анализ крови – *общий билирубин 6,4 мкмоль/л (N 8–20), АЛТ 19,2 Е/л (N до 32), АСТ 36,6 Е/л (N до 31), креатинин 38 мкмоль/л (N 28–52), глюкоза 5,3 ммоль/л (N 3,8–6,1).*
Клинический анализ мочи – *показатели в норме.*
При исследовании СРГ (3-х кратно), мочи и кала методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены.
Помимо общеклинических исследований проводилось **исследование кишечной микробиоты** при поступлении в отделение до начала ХТ методом ПЦР в режиме реального времени ЭНТЕРОФЛОР®Дети. Общая бактериальная масса Lg 8,9ГЭ/г Доля нормальной микробиоты в норме (98,9%), достаточное видовое разнообразие (13), количество *Bifidobacterium spp*. - Lg 8 ГЭ/г, *Lactobacillaceae* - Lg 4 ГЭ/г, *Bacteroides* spp. – Lg 8,2 ГЭ/г, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 7,1 ГЭ/г, *Parabacteroides* spp. – Lg 8,3 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 8,1 ГЭ/г, *Clostridium leptum gr* – Lg 9,7 ГЭ/г, *Lachnospiraceae* – Lg 9 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 8,1 ГЭ/г, *Butyricimonas* spp. – Lg 5,7 ГЭ/г в норме. Доля условно-патогенной микробиоты в норме (1,1%). Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* отсутствует – Lg 0 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов - Lg 7,1 ГЭ/г. Повышено количество грибов Lg 7,1 ГЭ/г. Заключение: В образце кала состав соответствует нормобиозу.
В стационаре получала лечение (с учетом лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции) по режиму МЛУ ТБ интенсивная фаза в комбинации 5 противотуберкулезных препарата: линезолид 0,2, левофлоксацин 0,25, деламанид 0,1, пиразинамид 0,375, ПАСК 3г в течение 6 месяцев. Далее ребенок выписан для продолжения лечения по месту жительства фаза продолжения еще в течение 3 месяцев.
Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 2 месяца лечения – отмечаются выраженные дисбиотические нарушения кишечной микробиоты. ОБМ Lg 8,7 ГЭ/г (референтные значения >6). Доля нормальной микробиоты (97,5%) Количественное снижение представителей нормобиоты: *Bifidobacterium spp*.– отсутствуют, *Butyricimonas* spp. – отсутствуют, *Lactobacillaceae* – отсутствуют, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – отсутствуют, *Parabacteroides* spp. – Lg 6,2 ГЭ/г, *Coriobacteriia* – Lg 7,9 ГЭ/г, *Alistipes* spp. – Lg 7,2 ГЭ/г. Видовое разнообразие – 10. Доля условно-патогенной микробиоты увеличена – 2,5%. Выявлен представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* в количестве, превышающем пороговое значение – Lg 6,8 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов повышено Lg 7,2 ГЭ/г. Заключение: выраженный дисбиоз кишечной микробиоты.

В связи с выявленными изменениями в составе кишечной микробиоты назначен курс синбиотика (Максилак 1 кап 1 р в день в течение 20 дней).

Проведено контрольное **исследование кишечной микробиоты** (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 1 месяц от начала курса синбиотика (или через 1 неделю после окончания корригирующей терапии). Отмечается улучшение показателей нормобиоты: *Bifidobacterium* spp.– Lg 6 ГЭ/г (в норме), *Butyricimonas* spp. –отсутствуют, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – Lg 8,4 ГЭ/г (в норме), *Parabacteroides* spp. – Lg 5,9 ГЭ/г (в норме), *Alistipes spp.* – Lg 6,7 ГЭ/г (в норме), *Coriobacteriia* – Lg 7,7 ГЭ/г (в норме), *Lactobacillaceae* – отсутствуют. Видовое разнообразие – 13 (референтные значения ≥10). Представитель маркера патогенности *Clostridioides difficile* – отсутствует. Количество дрожжевых грибов снизилось до нормы - Lg 6 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – (3,6%). Заключение: улучшение состава кишечной микробиоты.

Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети) через 2 месяца лечения от начала курса синбиотика: количество представителя нормобиоты *Bifidobacterium* spp.– Lg 2 ГЭ/г (снижение по сравнению с предыдущим сроком наблюдения), *Butyricimonas* spp. – отсутствует, *Parabacteroides* spp. – Lg 5,7 ГЭ/г (в норме), *Coriobacteriia* – Lg 8,1 ГЭ/г (в норме), *Alistipes spp.* – Lg 8 ГЭ/г (в норме), *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – отсутствуют. Видовое разнообразие (10), количество *Lactobacillaceae* –отсутствует. Представитель маркера патогенности выявлен *Clostridioides difficile* – Lg 6 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов – Lg 6,1 ГЭ/г (в норме). Доля условно-патогенной микробиоты в норме – (5,9%). Заключение: положительный эффект от пробиотической терапии сохраняется, но имеется тенденция к снижению абсолютного количества представителей нормобиоты, повторное появление маркера патогенности *Clostridioides difficile.*

Исследование кишечной микробиоты ЭНТЕРОФЛОР®Дети через 3 месяца от начала курса синбиотика: отмечается ухудшение показателей нормобиоты: *Bifidobacterium* spp.–отсутствуют, *Butyricimonas* spp. – отсутствует, *Parabacteroides* spp. – Lg 5,9 ГЭ/г (в норме), *Coriobacteriia* – Lg 8,8 ГЭ/г (в норме), *Alistipes spp* – Lg 5,2 ГЭ/г (снижено), *Lactobacillaceae* – отсутствуют, *Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella* – отсутствуют. Видовое разнообразие – 9. Маркер патогенности *Clostridioides difficile* присутствует – Lg 6,8 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов – Lg 5,8 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты в норме – (2,2%). Заключение: дисбиоз кишечной микробиоты.

КТ органов грудной клетки при выписке – положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшение в объеме корня правого легкого за счет регресса лимфаденопатии, уменьшение размеров первичного аффекта с появлением в его структуре кальцинации (Рисунок 6.9).

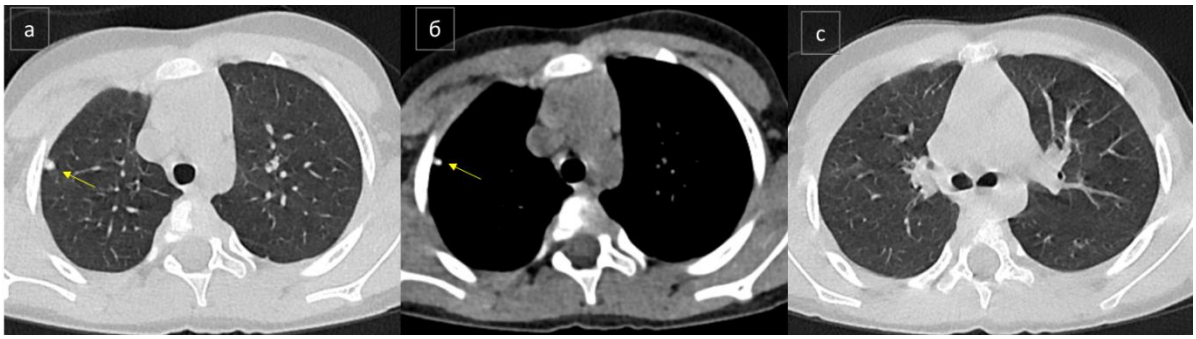


Рисунок 6.9 – КТ органов грудной клетки к выписке, а, с – аксиальная проекция, легочное окно, б – аксиальная проекция, абдоминальное окно

Заключение: данный клинический случай иллюстрирует влияние ХТ на состояние микробиоты кишечника и эффект от применения одного курса синбиотика у ребенка с дисбиозом в условиях

проведения противотуберкулезной ХТ. У ребенка с изначально нормальным составом кишечной микробиоты, применение схемы лечения по режиму МЛУ ТБ с включением 2 антибактериальных препаратов привело к развитию выраженного дисбаланса кишечной микробиоты, сопровождающегося исчезновением ряда представителей нормобиоты, снижением видового разнообразия, увеличением доли УПМ и появлением маркеров патогенности через 2 месяца ХТ. Назначение одного курса синбиотика (20 дней) способствовало восстановлению нормальных показателей кишечной микробиоты через 1 месяц от начала курса корригирующей терапии с последующим снижением показателей к 2 и 3 месяцам от начала курса коррекции дисбиоза.

6.3 Оценка влияния применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания девочек на клинико-лабораторную динамику проявлений вагинального дисбиоза и изменение состояния вагинальной микробиоты

Проведен анализ динамики клинических проявлений вагинального дисбиоза у 12 девочек в возрасте Me 12 лет [10;12], получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ ТБ (срок предшествующей терапии Me 6 мес. [4;7]).

Структура клинических форм ТБ органов дыхания: ТВГЛУ – 1 (8,3%), ПТК – 1 (8,3%), туберкулема легких – 1 (8,3%), ИТЛ – 3 (25,0%), ОТЛ – 2 (25%), эмпиема плевры – 1 (8,3%), диссеминированный туберкулез легких – 1 (8,3%), туберкулез множественных локализаций – 1 (8,3%), казеозная пневмония – 1 (8,3%). Преобладали распространенные туберкулезные процессы – 8 (66,7%). Фаза инфильтрации отмечалась – 17 (85,0%). Осложнения отмечались у 6 (30,0%).

Все девочки получали противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ ТБ.

Дисбиоз кишечной микробиоты наблюдался у всех девочек до корригирующей терапии.

Для коррекции нарушений применяли синбиотик (Максилак 1 кап х 1 раз в день в течение 20 дней). У девочек с наличием признаков воспаления в цитологическом мазке проводилось дополнительно местное противовоспалительное лечение (р-р Мирамистин в течение 14 дней). При выявлении дрожжеподобных грибов в вагинальном мазке назначался курс противогрибковой терапии (Флуконазола 150 мг 1 раз в неделю №4).

Клинико-лабораторная динамика проявлений вагинального дисбиоза у девочек, получающих противотуберкулезную химиотерапию в комплексе с пробиотической терапией

При осмотре детским гинекологом до назначения корригирующей терапии у 10 из 12 (83,3%) девочек выявляли клинические признаки вульвита (умеренная гиперемия вульвы и слизистых малых половых губ, наличие беловато-серых выделений). При этом активные жалобы (на выделения из половых путей, зуд, боли внизу живота) предъявляли 3 (25,0%) пациентки.

Через 1 месяц от начала курса пробиотической терапии жалобы гинекологического характера девочки не предъявляли. Статистически значимо снизилась частота регистрации клинических проявлений вульвита по сравнению с исходными проявлениями до начала комплексной терапии. При осмотре детским гинекологом незначительные клинические проявления вульвита сохранялись у 4 девочек (33,3%), ($p=0,02$).

К 2 мес. клинические проявления вульвита не определялись. Через 3 мес. дальнейшего наблюдения клиническая симптоматика вульвита появилась у 1 девочки (8,3%) без предъявления активных жалоб.

Положительная клиническая динамика вагинального дисбиоза сопровождалась улучшением цитологической картины вагинального мазка (Таблица 6.7). Согласно данным таблицы, на фоне комплексной противотуберкулезной терапии с включением синбиотика, в вагинальном мазке отмечалось увеличение частоты регистрации нормоценоза – 16,7%, 46,7%, 50,0% и 45,5%, соответственно в сроки до начала терапии, через 1, 2 и 3 мес., $p>0,05$. Через 1 и 2 месяца комплексной терапии в 2 раза снизилась частота регистрации цитологических признаков вульвита – 33,3%, 16,7%, 16,7%, $p>0,05$, соответственно до начала ХТ, через 1 и 2 мес., а к 3 мес. лечения не определялись ни у одного пациента. К 3 мес. наблюдения у всех пациенток перестала определяться микробная флора.

В вагинальном мазке уменьшилась частота выявления мицелия грибов рода *Candida* – с 41,7% (до начала терапии) до 18,2% к 3 месяцам наблюдения, $p>0,05$.

Таблица 6.7 – Динамика состояния микробиоценоза влагалища у девочек, получающих противотуберкулезную химиотерапию в комплексе с синбиотиком

Тип мазка	Сроки наблюдения от начала применения синбиотика							
	До корригирующей терапии (n=12)		Через 1 мес. (n=12)		Через 2 мес. (n=12)		Через 3 мес. (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормоценоз	2	16,7	5	46,7	6	50,0	5	45,5
Переходный тип,	6	50,0	5	46,7	4	33,3	4	36,4
в том числе обильная флора	2	16,7	1	8,3	0	0	0	0
Вульвовагинит	4	33,3	2	16,7	2	16,7	0	0
в том числе обильная флора	1	8,3	0	0	1	8,3	0	0
Грибы рода *Candida*	5	41,7	7	58,3	6	50,0	2	18,2

Оценка влияния применения синбиотика в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания детей на динамику изменения состояния вагинальной микробиоты

Оценена частота регистрации симбионтов вагинальной микробиоты в динамике по сравнению с исходными данными после курса пробиотической терапии (Рисунок 6.10). До назначения синбиотика представитель нормобиоты (*Lactobacillus* spp.*)* выявлен у 3 (25%). После курса синбиотика отмечалось постепенное увеличение частоты регистрации через 1 и 2 месяца – 7(58,3%), p=0,1 и 11 (91,7%), p=0,001, с последующим сохранением положительного эффекта к 3 мес. в 66,7% случаев (8 чел.), p=0,05, хотя и с тенденцией к снижению по сравнению с 2 месяцами, что соответствовало частоте регистрации *Lactobacillus* spp. у здоровых девочек – 75,0% (15 чел.).

Статистически значимых различий по частоте регистрации группы представителей факультативно анаэробной и облигатно анаэробной флоры в процессе наблюдения не выявлено.

Грибы рода *Candida* spp. регистрировались во всех периодах наблюдения у всех девочек.

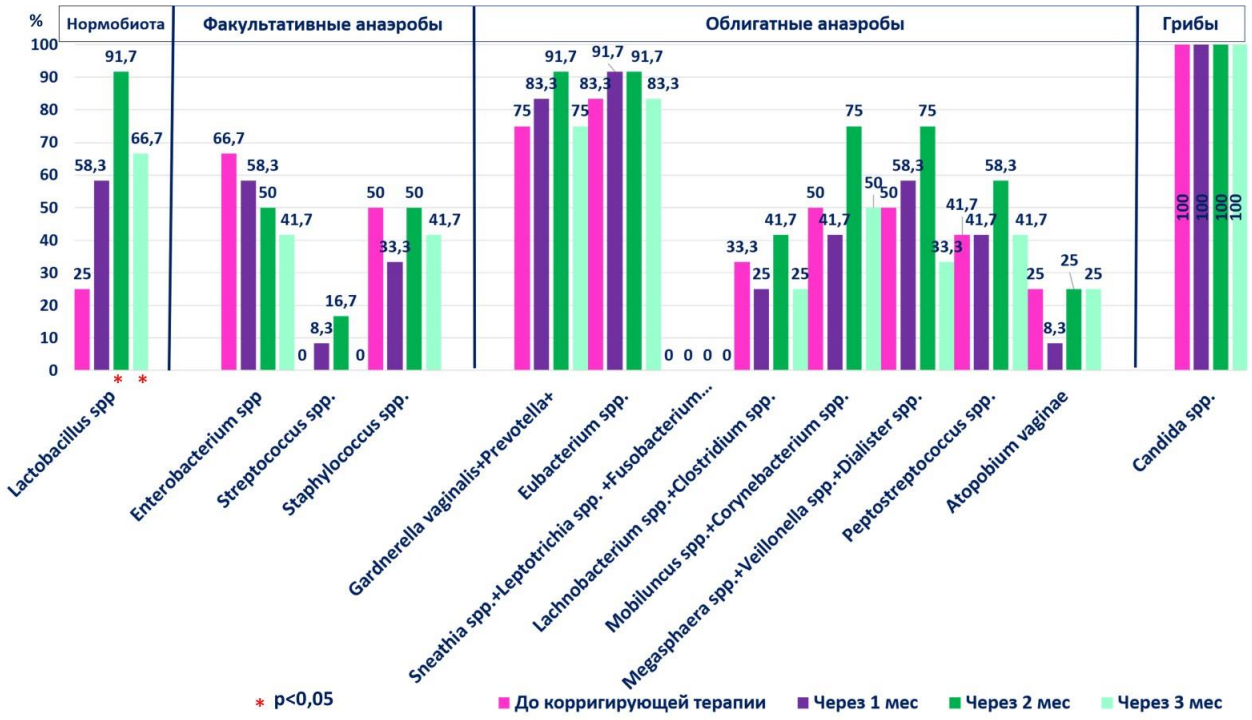


Рисунок 6.10 – Частота обнаружения симбионтов вагинальной микробиоты у девочек на разных сроках наблюдения, (%) (*статистически значимая разница по сравнению с исходными данными)

Проведен анализ абсолютного количества симбионтов вагинальной микробиоты у девочек в точках: до назначения корригирующей терапии, через 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца от начала курса применения синбиотика.

При наблюдении в динамике статистически значимых различий по количеству общей бактериальной массы на разных сроках выявлено не было (Таблица 6.8). Данный показатель был статистически значимо ниже на всех сроках наблюдения по сравнению с группой здоровых девочек.

Таблица 6.8 – Состав и количественные показатели симбионтов вагинальной микробиоты у девочек, (Lg X (ГЭ/обр)

Представитель микробиоты	Группа контроля (здоровые) n=12	Сроки наблюдения				p Вилкок-сона
		До коррекции	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	
		n=12	n=12	n=12	n=11	
		1	2	3	4	
Общая бактериальная масса (ОБМ)	7,3 [6,9;7,6]	5,9 [4,6;6,7]*	6,1 [5,8;6,4]*	6,5 [5,8;6,9]*	6,3 [4,5;6,8]*	p1,2=0,6 p1,3=0,1 p1,4=0,8
НОРМОБИОТА (лактобактерии)						
Lactobacillus spp.	6,8 [4,1;7,4]	0,0 [0,0;0,5]*	1,7 [0,0;3,8]*	3,3 [2,5;5,8]	1,6 [0,5;3,6]*	p1,2=0,3 **p1,3=0,04** p1,4=0,2 **$p_{2,3}$=0,02** $p_{3,4}$=0,08
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ						
Enterobacterium spp.	0,0 [0,0;3,1]	3,3 [0,0;3,7]*	3,1 [0,0;4,0]	1,6 [0,0;3,6]	0,0 [0,0;3,4]	p1,2=0,7 p1,3=0,6 p1,4=0,2
Streptococcus spp.	0,0 [0,0;2,9]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]	p1,2=1 p1,3=0,4 p1,4=NA
Staphylococcus spp.	0,0 [0,0;3,3]	1,6 [0,0;3,4]	0,0 [0,0;3,2]	3,2 [0,0;3,5]	3,2 [0,0;3,7]	p1,2=0,6 p1,3=0,3 p1,4=0,6
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ						
Gardnerella vaginalis+Prevotella+ Porphyromonas	5,1[3,9;6,5]	4,2[2,5;5,1]	5,0[3,5;5,5]	4,3[3,6;6,2]	3,6[3,3;6,1]	p1,2=0,2 p1,3=0,1 p1,4=0,6
Eubacterium spp.	5,0[4,2;5,8]	4,0[3,3;5,3]	4,1[3,4;4,8]*	4,6[3,6;5,0]	4,0[3,8;4,1]	p1,2=0,7 p1,3=0,5 p1,4=0,7
Sneathia spp. + *Leptotrichia* spp. +*Fusobacterium* spp.	0,0[0,0;5,7]	0,0[0,0;0,0]*	0,0[0,0;0,0]*	0,0[0,0;0,0]*	0,0[0,0;0,0]*	p1,2=NA p1,3=NA p1,4=NA
Lachnobacterium spp.+*Clostridium* spp.	3,9[3,0;4,4]	0,0[0,0;3,7]*	0,0[0,0;0,8]*	0,0[0,0;3,4]*	0,0[0,0;0,0]*	p1,2=0,5 p1,3=0,7 p1,4=0,3
*Mobiluncus s*pp. +*Corynebacterium* spp.	4,0[3,5;4,6]	1,6[0,0;3,6]*	0,0[0,0;3,7]*	3,8[2,3;4,2]	3,1[0,0;3,7]	p1,2=1 p1,3=0,1 p1,4=0,7
Megasphaera spp. +*Veillonella* spp/ +*Dialister* spp.	3,9[3,5;4,6]	1,6[0,0;3,7]	3,3[0,0;4,2]	3,5[2,3;4,2]	0,0[0,0;3,2]	p1,2=0,7 p1,3=0,1 p1,4=0,3
Peptostreptococcus spp.	4,0[0,0;5,4]	0,0[0,0;4,2]*	0,0[0,0;3,6]*	3,6[0,0;3,8]	3,4[0,0;3,5]	p1,2=0,8 p1,3=0,8 p1,4=0,5
Atopobium vaginae	0,0[0,0;1,8]	0,0[0,0;0,4]	0,0[0,0;0,0]	0,0[0,0;0,5]	0,0[0,0;1,3]	p1,2=0,4 p1,3=1 p1,4=0,8
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ						

Продолжение таблицы 6.8

Candida spp.	0,0[0,0;0,0]	3,8[2,5;5,3]*	4,3[3,0;6,0]*	3,6[2,6;5,4]*	3,4[2,7;4,5]*	p1,2=0,2 p1,3=0,7 p1,4=1,0
Примечание: *статистически значимая разница по сравнению с группой здоровых (p <0,05)						

Статистически значимое повышение количества *Lactobacillus* spp. отмечено к 2 месяцам от начала курса применения синбиотика с достижением уровня здоровых девочек: до назначения пробиотической терапии медиана количества лактобактерий составила Lg 0,0[0,0;0,5] ГЭ/обр, через 1 месяц увеличилась до Lg 1,7[0,0;3,8] ГЭ/обр (p=0,3), с максимальным повышением к 2 месяцам – Lg 3,3[2,5;5,8] ГЭ/обр ($p_{1,3}$=0,04, $p_{2,3}$=0,02), через 3 месяца снизилась до исходного уровня – Lg 1,6[0,5;3,6] ГЭ/обр ($p_{1,4}$=0,2) и было статистически достоверно низким по сравнению с показателем здоровых девочек.

Среди представителей факультативно-анаэробных микроорганизмов до начала курса пробиотической терапии количество *Enterobacterium* spp. было статистически достоверно выше по сравнению с группой здоровых девочек – Lg 3,3[0,0;3,7] ГЭ/обр и Lg 0,0 [0,0;3,1] ГЭ/обр, соответственно, p<0,05. Применение синбиотика привело к снижению количества *Enterobacterium* spp. до уровня здоровых девочек уже через 1 мес. комплексной терапии с последующим дальнейшим снижением к 2 и 3 мес. – Lg 3,1[0,0;4,0]ГЭ/обр, Lg1,6[0,0;3,6]ГЭ/обр, Lg0,0[0,0;3,4]ГЭ/обр, соответственно.

Отмечено снижение количества *Staphylococcus* spp. через 1 месяц после начала корригирующей терапии (Lg 1,6[0,0;3,4] ГЭ/обр и Lg 0,0[0,0;3,2] ГЭ/обр, соответственно), p=0,6, с последующим увеличением количества *Staphylococcus* spp. без статистической значимой разницы через 2 и 3 месяца после коррекции (Lg 3,2[0,0;3,5] ГЭ/обр и Lg 3,2[0,0;3,7] ГЭ/обр соответственно, и с группой здоровых девочек, p>0,05 (Таблица 6.8).

Среди представителей облигатно-анаэробных микроорганизмов исходный количественный уровень *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. был статистически значимо ниже по сравнению с группой

здоровых девочек. В процессе наблюдения к 2 мес. увеличилось количество *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp. по сравнению с данными до проведения курса пробиотика и достигло аналогичных показателей группы здоровых девочек к 3 мес.

При анализе нарушений количественных показателей облигатно-анаэробных представителей отмечено отсутствие положительного эффекта после применения курса синбиотика среди *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. и *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., количество которых оставалось статистически значимо ниже через 1, 2 и 3 месяца коррекции по сравнению с группой здоровых девочек.

Проведение курса корригирующей терапии не оказало влияния на количественный уровень грибов рода *Candida* spp. – на всех сроках наблюдения абсолютное количество оставалось на одном уровне и было статистически значимо выше по сравнению со здоровыми девочками.

По долевому соотношению представителей вагинальной микробиоты в ОБМ на разных сроках проведения пробиотической терапии у девочек больных туберкулезом статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 6.9). На всех сроках наблюдения у девочек больных туберкулезом в вагинальной микробиоте преобладала группа облигатных анаэробов (91,6%[14,3;100], 79,3%[11,4;98,9], 92,9%[1,8;99,9], 94,7%[32,5;99,7], соответственно до начала пробиотической терапии, через 1, 2 и 3 мес.), в то время как у здоровых девочек преобладали лактобактерии (80,0%[52,6;92,5]).

Доля лактобактерий снижена у девочек до корригирующей терапии по сравнению с группой здоровых и сохранялась статистически значимо низкой после коррекции на всех сроках наблюдения. Доля факультативно анаэробных микроорганизмов к 2 месяцам после корригирующей терапии снизилась до уровня здоровых девочек. Однако к 3 месяцам отмечено повышение их доли до исходного уровня до начала пробиотической терапии.

Таблица 6.9 – Количественные показатели содержания и долевой состав микроорганизмов в вагинальной микробиоте, (%; Lg X (ГЭ/обр), (Me [Q_1; Q_3])

Группы микроорганизмов	Абсолютное количество микроорганизмов в вагинальной микробиоте					Доля микроорганизмов в ОБМ вагинальной микробиоты, %				
	Здоровые	До коррекции	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.	Здоровые	До коррекции	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Через 3 мес.
	Контроль	1	2	3	4	Контроль	5	6	7	8
Лактобактерии	6,8[4,1; 7,4]	0,0[0,0;0,5]*	1,7[0,0;3,8]*	3,3[2,5; 5,8]	1,6[0,5; 3,6]*	80,0[52,6;92,5]	0,0[0,0; 0,5]*	0,1[0,0; 25,7]*	0,5[0,1; 66,5]*	0,1[0,0; 0,3]*
	$p_{1,2}$=0,3; $p_{1,3}$=0,04; $p_{1,4}$=0,2; $p_{2,4}$=0,02; $p_{3,4}$=0,1					**$p_{5,6}$=0,4; $p_{5,7}$=0,2; $p_{5,8}$=0,4**				
Факультативные анаэробы	3,3[2,3; 3,8]	3,3[2,9;4,0]	3,5[3,1;4,1]	3,6[3,4; 5,1]	3,7[3,34,3]	0,1[0,1; 0,1]	1,1[0,1; 13,3]*	0,9[0,3; 14,4]*	0,1[0,1; 10,6]	0,4[0,1; 41,4]*
	$p_{1,2}$=0,5; $p_{1,3}$=0,5; $p_{1,4}$=0,8; $p_{2,4}$=0,7; $p_{3,4}$=0,3					**$p_{5,6}$=0,5; $p_{5,7}$=1,0; $p_{5,8}$=0,5**				
Облигатные анаэробы	5,2[4,6; 6,2]	4,8[3,8;6,5]	5,4[4,7;5,7]	5,7[4,3; 6,5]	5,3[4,1; 6,3]	20,0[7,5;42,5]	91,6[14,3;100]	79,3[11,4;98,9]	92,9[1,8;99,9]	94,7[32,5;99,7]*
	$p_{1,2}$=0,7; $p_{1,3}$=0,4; $p_{1,4}$=0,8; $p_{2,4}$=0,8; $p_{3,4}$=0,4					**$p_{5,6}$=0,6; $p_{5,7}$=0,7; $p_{5,8}$=0,7**				
Примечание: * – статистически значимая разница по сравнению с группой здоровых (p <0,05)										

В связи с тем, что референтные значения абсолютного количества представителей вагинальной микробиоты для девочек разных возрастов не разработаны, частота выявления нарушений в нашем исследовании у девочек больных ТБ органов дыхания оценивалась по сравнению с количественными показателями здоровых девочек соответствующего возраста – пре- и пубертатного возраста. До начала корригирующей терапии частота отклонений *Lactobacillus* spp. от количественного показателя здоровых девочек составила 83,3% (10 чел.). Частота достижения нормоценоза *Lactobacillus* spp. отмечалась через 1 мес. ~~только~~ в 16,7% случаев, через 2 мес. – 25,0%, через 3 мес. – 18,2%, p>0,05 (Таблица 6.10).

Среди представителей факультативных анаэробов у *Enterobacterium* spp. частота регистрации повышенного количества снизилась на фоне проведения курса синбиотика: до коррекции определялся у 25%, через 1 мес. – у 25,0%, через 2 мес. – у 16,7%, через 3 мес. – 8,1%, но без статистически значимых различий по сравнению с исходными данными p>0,05. Также снизился этот показатель у представителя *Staphylococcus* spp. – через 1 и 2 мес. (33,3%, 16,7%, 8,3%

соответственно p>0,05), с последующим повышением через 3 мес. после курса синбиотика (18,2%, p=0,6).

Среди облигатно-анаэробных представителей статистически значимо снизилась частота нарушений количественного уровня представителей *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), и без статистически значимой разницы к 3 мес. наблюдения у *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Частота выявления повышенного количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. снизилась в процессе наблюдения (до коррекции у 7 (58,3%), через 1 мес. у 7 (58,3%), через 2 мес. у 5 (41,7%), через 3 мес. у 4 (36,4%), p>0,05).

Таблица 6.10 – Частота выявления отклонений в составе вагинальной микробиоты в динамике после корригирующей терапии, (%) (* – статистически значимая разница по сравнению с показателями до проведения коррекции)

Представитель микробиоты	Сроки наблюдения											
	До коррекции (n=12)			Через 1 мес. (n=12)			Через 2 мес. (n=12)			Через 3 мес. (n=11)		
	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑	N	↓	↑
НОРМОБИОТА												
Lactobacillus spp.	2(16,7%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	10(83,3%)	0	3(25%)	9(75%)	0	2(18,2%)	9(81,8%)	0
ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ												
Enterobacterium spp.	9(75%)	0	3(25%)	9(75%)	0	3(25%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	10(90,9%)	0	1(8,1%)
Streptococcus spp.	12(100%)	0	0	12(100%)	0	0	10(83,3%)	0	2(16,7%)	11(100%)	0	0
Staphylococcus spp.	8(66,7%)	0	4(33,3%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	11(91,7%)	0	1(8,3%)	9(81,8%)	0	2(18,2%)
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ												
Gardnerella vaginalis+Prevotella+ Porphyromonas spp.	5(41,7%)	0	7(58,3%)	5(41,7%)	0	7(58,3%)	7(58,3%)	0	5(41,7%)	7(63,6%)	0	4(36,4%)
Eubacterium spp.	6(50,0%)	0	6(50,0%)	8(66,7%)	0	4(33,3%)	5(41,7%)	0	7(58,3%)	8(72,7%)	0	3(27,3%)
Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+*Fusobacterium* spp.	12(100%)	0	0	12(100%)	0	0	12(100%)	0	0	11(100%)	0	0
Lachnobacterium spp.+*Clostridium* spp.	8(66,7%)	0	4(33,3%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	12(100%)	0	0*	11(100%)	0	0
Mobiluncus spp.+*Corynebacterium* spp.	9(75,0%)	0	3(25,0%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	9(75,0%)	0	3(25,0%)	10(90,9%)	0	1(9,1%)
Megasphaera spp.+Veillonella spp.+*Dialister* spp.	9(75,0%)	0	3(25,0%)	11(91,7%)	0	1(8,3%)	8(66,7%)	0	4(33,3%)	9(81,8%)	0	2(18,2%)
Peptostreptococcus spp.	8(66,7%)	0	4(33,3%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	10(83,3%)	0	2(16,7%)	11(100%)	0	0
Atopobium vaginae	10(83,3%)	0	2(16,7%)	11(91,7%)	0	1(8,3%)	11(91,7%)	0	1(8,3%)	10(90,9%)	0	1(9,1%)
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГРИБЫ												
Candida spp.	5(41,7%)	0	7(58,3%)	5(41,7%)	0	7(58,3%)	7(58,3%)	0	5(41,7%)	7(63,6%)	0	4(36,4%)

У всех девочек до корригирующей терапии был определен дисбиоз кишечной микробиоты. Основной представитель нормобиоты *Bifidobacterium* spp. не регистрировался у 10 девочек (83,3%), и был ниже референтных значений у 2 чел. (16,7%).

Через 1–2 мес. от начала коррекции отмечалась положительная динамика состава кишечной микробиоты. У 11 из 12 девочек (83,3%) отмечалось повышение абсолютного количества *Bifidobacterium* spp., при этом уровень достиг референтных значений только у 2 из 12 чел. (16,7%), а у 1 девочки *Bifidobacterium* spp. не регистрировались весь период наблюдения. К 3 месяцам после коррекции отмечалось снижение количества *Bifidobacterium* spp. до исходного уровня: только у 2 из 11 чел. (18,2%) определялись в сниженном количестве, у остальных 9 из 11 чел. (81,8%) отсутствовали.

Клинический пример №5
Пациентка К., 12 лет (2011 год рождения).
Находилась в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 18.08.2023 по 28.03.2024г
Медицинская карта стационарного больного №1160.
Клинический диагноз: Инфильтративный туберкулез S2, S5, S6 правого легкого, МБТ (-), МЛУ.
Фтизиатрический анамнез: вакцинирована БЦЖ-М в род. доме, рубчик 5 мм. Проба Манту 2ТЕ ППД-Л в 1 год – 11 мм папула, в 2 года – 12 мм папула, в 3 года – 15 мм папула, в 4 года – 15 мм папула, в 5 лет – 20 мм папула. Проба с АТР в 4 года – 19мм папула (наблюдение в ПТД), в 5 лет – 25 мм папула, в 5,5 лет – 18 мм папула, в 6 лет – 14мм папула, в 7 лет - 27 мм папула, в 8 лет – 13 мм папула, в 9 и 10 лет пропуск проб, в 11 лет – 14 мм папула, в 12 лет – 11 мм папула.
Девочка наблюдалась в ПТД по VIБ группе диспансерного учета, получала превентивные курсы химиотерапии (изониазид и пиразинамид).
Контакт с больной туберкулезом бабушкой, которая умерла от туберкулеза (данных о клинической форме и спектре ЛЧ у источника не известен).
Заболевание туберкулеза у девочки началось остро с подъёмом температуры тела до 38,5С, кашель. Проведена Rg органов грудной клетки, на которой выявлены признаки правосторонней пневмонии. Получала антибактериальную терапию, без эффекта. Заподозрен туберкулез. Проба с АТР– 11 мм папула. КТ органов грудной клетки – определяется инфильтративные изменения в S2, S5, S6 правого легкого (Рисунок 6.11).

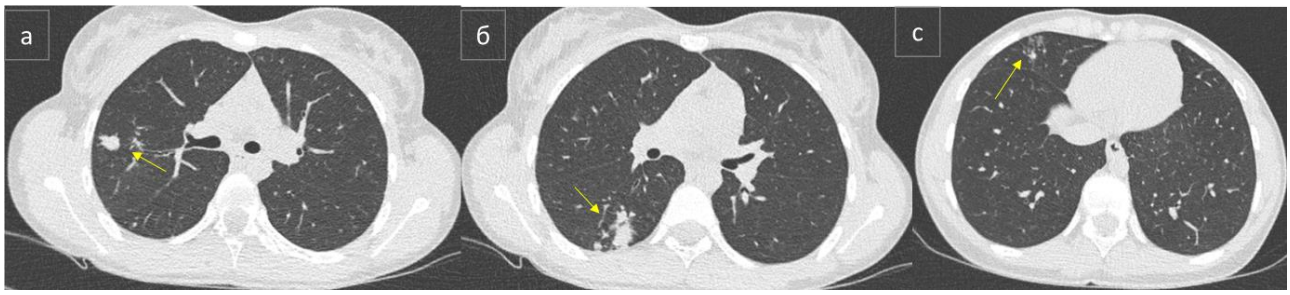


Рисунок 6.11 – КТ органов грудной клетки при выявлении, (а, б, с – аксиальный срез, легочное окно)

Установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого. Проведена бронхоскопия – патологии в бронхах не обнаружено. В материале БАЛ получена ДНК МБТ, определена ЛУ к HR. До госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» получала лечение по месту жительства по режиму МЛУ ТБ в комбинации пиразинамид, линезолид, бедаквилин, левофлоксацин, теризидон в возрастных дозировках в течение 3 месяцев. По результатам контрольного КТ органов грудной клетки отмечается тенденция к формированию множественных туберкулем правого легкого в S2, S5, S6 (Рисунок 6.12).

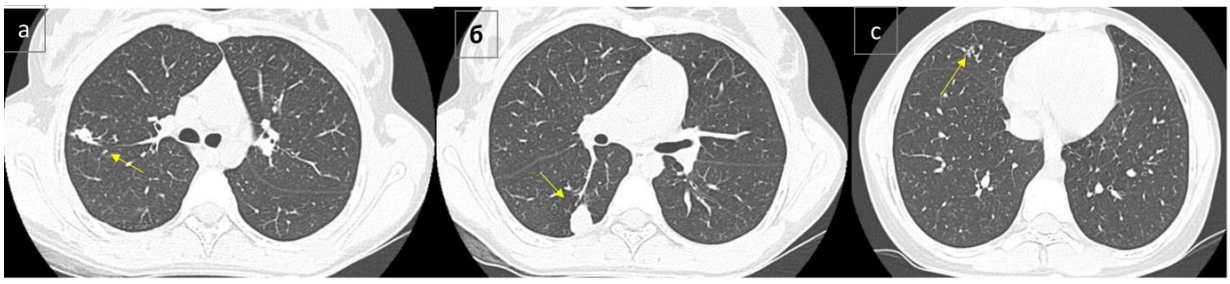


Рисунок 6.12 – КТ органов грудной клетки через 3 мес. при поступлении ФГБНУ ЦНИИТ (а, б, с – аксиальный срез, легочное окно)

Направлена на госпитализацию в ФГБНУ «ЦНИИТ» для хирургического этапа лечения.
Жалоб на момент госпитализации не предъявляла.
Объективно: определяются симптомы интоксикации слабой степени выраженности (бледность и сухость кожных покровов, сниженный аппетит). Вес 44,2 кг, рост 153см. Физическое развитие среднее, гармоничное (Центильная оценка по росту 50%, по массе 50%). Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 4 группах, шейные справа – множественные, до III размера, эластической консистенции, безболезненные. Зев не гиперемирован, без налетов. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. По внутренним органам без патологии.
В детском отделении девочка получала комплексное лечение, включающее противотуберкулезную терапию в комбинации пиразинамид, линезолид, левофлоксацин, бедаквилин, циклосерин в возрастных дозировках и хирургический этап лечения: ВАТС справа, комбинированная резекция (атипичная S1, S6, прецизионная S5) правого легкого (от 20.09.2023г).
Лабораторное обследование:
Клинический анализ крови при поступлении – гемоглобин 136 г/л, эритроциты 4,49х1012/л, лейкоциты 4,2х109/л, п/я 2%, с/я нейтрофилы 46%, лимфоциты 37%, моноциты 6%, эозинофилы 8%, СОЭ 2 мм/ч.

Биохимический анализ крови при поступлении – общий билирубин 4,7 мкмоль/л (N 8-20), АЛТ 40,2 Е/л (N до 32), АСТ 31,3 Е/л (N до 31), креатинин 64 мкмоль/л (N 53-115), глюкоза 5,7 ммоль/л (N 3,8-6,1), общий белок 72,7 г/л (N 65-85), калий 4,0 ммоль/л (N 3,5-5,5), натрий 144 ммоль/л (N 135-150).

Клинический анализ мочи при поступлении – показатели в норме.

При исследовании СРГ (3-х кратно), мочи и кала методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены.

При поступлении проведено обследование детского гинеколога проведено. Жалоб гинекологического характера девочка не предъявляла. При осмотре выявлены признаки вульвита в виде умеренной гиперемии слизистой вульвы, наличие небольшого количества беловато-серых выделений.

Микроскопия вагинального мазка показала признаки воспаления (скопления нейтрофилов до 20–25 в поле зрения). Обнаружены почкующиеся клетки дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Одновременно с микроскопией вагинального мазка проведено **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): Общая бактериальная масса (ОБМ) $10^{6,9}$, *Lactobacillus* spp. 10^{0}, *Enterobacterium* spp. $10^{4,5}$, *Streptococcus* spp. 10^{0}, *Staphylococcus* spp. $10^{3,4}$, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. $10^{6,9}$, *Eubacterium* spp. $10^{3,7}$, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. 10^{0}, *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp. 10^{5}, *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. 10^{0}, *Mobiluncus* spp.+*Corinebacterium* spp. 10^{0}, *Peptostreptococcus* spp. 10^{0}, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida* spp. $10^{4,2}$. Заключение: по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 определяются признаки дисбиоза вагинальной микробиоты и выявлено повышенное количество грибов *Candida* spp. (Lg 4,2 ГЭ/обр).

Дополнительно проведена идентификация грибов методом «МикозоСкрин» –выявлены грибы *Candida albicans* $10^{4,2}$.

Назначена терапия сопровождения: противогрибковая терапия (флуконазол), терапия на наружные половые органы (р-р мирамистина). Курс синбиотика (Максилак 1 кап х 1 р/день в течение 20 дней).

Исследование кишечной микробиоты (ЭНТЕРОФЛОР®Дети): количество представителя нормобиоты – отсутствуют у *Bifidobacterium* spp., *Butyricimonas* spp., *Parabacteroides* spp., *Alistipes spp*. Видовое разнообразие в пределах референтных значений – 11. Представитель маркера патогенности выявлен *Clostridioides difficile* – Lg 6,4 ГЭ/г. Количество дрожжевых грибов повышено – Lg 7,3 ГЭ/г. Доля условно-патогенной микробиоты повышена – 30,3%. Заключение: дисбиоз кишечной микробиоты.

По результатам проведенного исследования назначена терапия сопровождения: противогрибковая терапия (флуконазол), терапия на наружные половые органы (р-р мирамистина). Курс синбиотика (Максилак 1 кап х 1 р/день в течение 20 дней).

Поведено контрольное обследование через 1 месяц от начала курса корригирующей терапии – жалобы гинекологического характера отсутствуют. При осмотре гинеколога отмечается улучшение клинической картины (слизистая вульвы розовая).

По данным микроскопии вагинального мазка – грибкового поражения не выявлено.

Контрольное **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): ОБМ $10^{6,2}$, *Lactobacillus* spp. $10^{3,7}$, *Enterobacterium* spp. $10^{3,4}$, *Streptococcus* spp. 10^{0}, *Staphylococcus* spp. 10^{0}, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. $10^{5,1}$, *Eubacterium* spp. 10^{5}, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. 10^{0}, *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp. $10^{3,2}$, *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. 10^{0}, *Mobiluncus* spp.+*Corinebacterium* spp. 10^{0}, *Peptostreptococcus* spp. $10^{3,6}$, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida* spp. $10^{3,0}$. Заключение: по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 отмечается повышение количества *Lactobacillus* spp. (Lg 3,7ГЭ/обр) и снижение количества грибов *Candida* spp. до нормы (Lg 3,0 ГЭ/обр).

Через 2 месяца от начала курса лечения обследование – жалобы гинекологического характера отсутствуют. При осмотре гинеколога слизистая вульвы розовая, выделений нет.

По данным микроскопии вагинального мазка – грибкового поражения не выявлено.
Контрольное **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): ОБМ $10^{6,1}$, *Lactobacillus* spp. 10^{2}, *Enterobacterium* spp. $10^{3,7}$, *Streptococcus* spp. 10^{0}, *Staphylococcus* spp. 10^{0}, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. $10^{6,1}$, *Eubacterium* spp. $10^{3,9}$, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. 10^{0}, *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp. 10^{4}, *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. 10^{0}, *Mobiluncus* spp.+*Corinebacterium* spp. 10^{0}, *Peptostreptococcus* spp. $10^{3,5}$, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida* spp. 10^{4}. Заключение: по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 отмечается снижение количества *Lactobacillus* spp. (Lg 2 ГЭ/обр). Отмечается повышение количества грибов *Candida* spp. (Lg 4 ГЭ/обр).
Через 3 месяца от начала курса лечения обследование – жалобы гинекологического характера отсутствуют. При осмотре гинеколога отмечаются умеренные выделения беловатого цвета.
По данным микроскопии вагинального мазка – признаки воспаления отсутствуют, отмечается появление клеток почкующегося дрожжеподобного гриба рода *Candida* spp.
Контрольное **исследование методом ПЦР** в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 (ГЭ/обр): ОБМ $10^{6,6}$, *Lactobacillus* spp. 10^{0}, *Enterobacterium* spp. 10^{0}, *Streptococcus* spp. 10^{0}, *Staphylococcus* spp. 10^{0}, *Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas* spp. $10^{6,6}$, *Eubacterium* spp. $10^{3,7}$, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp.+*Fusobacterium* spp. 10^{0}, *Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp. $10^{4,7}$, *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp. 10^{0}, *Mobiluncus* spp.+*Corinebacterium* spp. $10^{3,2}$, *Peptostreptococcus* spp. $10^{3,4}$, *Atopobium vaginae* 10^{0}, *Candida* spp. 10^{6}. Заключение: по данным ПЦР в режиме реального времени ФЕМОФЛОР®16 отмечаются признаки дисбиоза, повышенное количество грибов *Candida* spp. (Lg 6 ГЭ/обр).
При **исследовании состава кишечной микробиоты** (ЭНТЕРОФЛОР®Дети): через 1 мес. от начала курса синбиотика количество *Bifidobacterium* spp. – Lg 3 ГЭ/г (увеличилось, но ниже референтных значений), *Clostridioides difficile* – Lg 4,9 ГЭ/г, грибы рода *Candida* spp. – Lg 6,5 ГЭ/г; через 2 мес. *Bifidobacterium* spp. – Lg 3,2 ГЭ/г, *Clostridioides difficile* – отсутствуют, грибы рода *Candida* spp. – Lg 6,1 ГЭ/г; через 3 мес. *Bifidobacterium* spp. – отсутствуют, *Clostridioides difficile* – Lg 4,9 ГЭ/г, грибы рода *Candida* spp.– Lg 7,1 ГЭ/г.
КТ органов грудной клетки при выписке – В S2, S5, S6 определяется цепочка металлических скоб. Отмечается дальнейшее рассасывание инфильтрации вокруг скоб и значительное уменьшение толщины плевральных листков. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено (Рисунок 6.13).

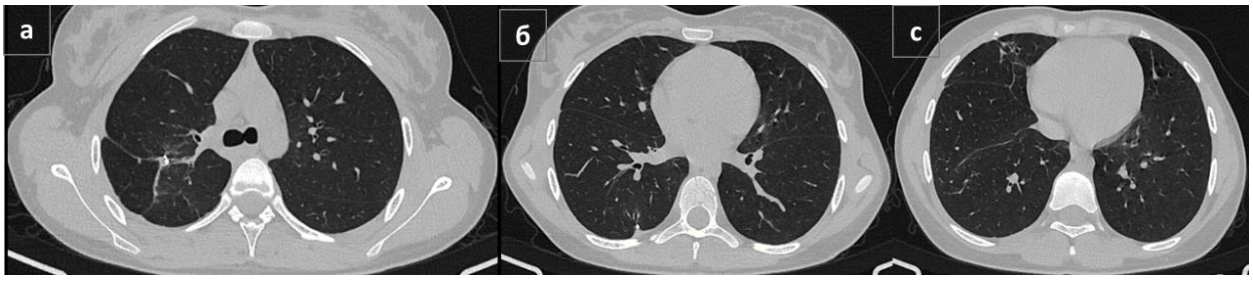


Рисунок 6.13 – КТ органов грудной клетки девочки при выписке, (а, б, с – аксиальный срез, легочное окно)

Заключение: данный клинический пример иллюстрирует динамику состояния вагинальной и кишечной микробиоты под действием одного курса коррекции дисбиоза синбиотиком Максилак. Изменение состояния микробиоты данных биотопов при применении синбиотика имеет сходные тенденции: повышение абсолютного количества представителей нормобиоты (*Lactobacillus* spp. в вагинальной микробиоте и *Bifidobacterium* spp. в кишечной микробиоте), снижение количества факультативных микроорганизмов в вагинальной микробиоте и маркеров патогенности и резистентности в кишечной микробиоте и грибов рода *Candida* spp. в обоих биотопах через 1 месяц, с сохранением положительного эффекта через 2 месяца от начала корригирующей терапии

и последующим ухудшением состояния вагинальной и кишечной микробиоты с возвращением показателей к исходному уровню к 3 месяцам.

6.4 Алгоритм выбора тактики ведения и терапии сопровождения у детей, больных туберкулезом органов дыхания с нарушением состояния кишечной и вагинальной микробиоты в процессе химиотерапии

На основании результатов проведенного исследования, представленных в главах 5 и 6, разработана тактика проведения терапии сопровождения и коррекции нарушения состава кишечной микробиоты синбиотиком детей, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом применяемого режима (Рисунок 6.14).

При выборе тактики проведения пробиотической терапии в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у детей предлагается ориентироваться на состояние кишечной микробиоты и применяемого режима ХТ:

- 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 режимам МЛУ ТБ с наличием в схеме двух антибиотиков группы А (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 микробиоты кишечника.



Рисунок 6.14 – 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

На основании результатов проведенного исследования, представленных в главах 4 и 6, разработан алгоритм выбора подхода к ведению девочек с туберкулезом органов дыхания, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом состояния вагинальной микробиоты (Рисунок 6.15).



Рисунок 6.15 – Алгоритм выбора тактики ведения девочек с туберкулезом органов дыхания в условиях проведения противотуберкулезной ХТ с учетом состояния вагинальной микробиоты

Резюме

Эффективность комплексной терапии по режиму МЛУ ТБ с применением синбиотика для коррекции дисбиоза кишечной микробиоты у детей, больных туберкулезом органов дыхания по сравнению с детьми, получившими стандартное лечение, доказана сокращением сроков купирования симптомов интоксикации в среднем на 1 мес. (2 [1; 2,3] и 3 [2; 4] мес., соответственно) у большинства детей к 2 мес. (68,4% и 27,8%, соответственно, p=0,02). Коррекция кишечного дисбиоза способствовала снижению частоты регистрации НПР в периоде наблюдения от 2 до 6 мес. ХТ после курса терапии синбиотиком – 5,0% и 35,0%, соответственно, p=0,04, χ^2=5,625, при этом шанс развития НПР после проведения курса синбиотиком в 11,6 раз ниже у детей, получивших синбиотик (ОШ= 0,086; 95%ДИ [0,009;0,815]). 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 у всех 12 чел. с клиническими проявлениями дисбиоза произошло купирование гастроинтестинальных жалоб. Возобновление жалоб отмечено через 4 месяца после коррекции в 15,0% случаев (3 чел.).

Корригирующая дисбиоз терапия синбиотиком привела к статистически значимому увеличению показателя таксономического разнообразия нормобиоты к 1 и 2 месяцам от начала коррекции с 12,0 [11,8;14,0] до 14,0 [11,0;15,0] (p=0,03) и оказала положительный эффект на состояние отдельных представителей микробиоты кишечника, в большей степени *Bifidobacterium* spp. по основным показателям: 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 его количественный уровень достиг уровня референтных значений к этому сроку при изначальном уровне ниже референтных значений у всех пациентов.

Применение синбиотика сопровождается 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 (с 55,0% до 20,0%, p=0,04), и количественного уровня (с Lg 3,7[0,0;5,5] до Lg 0,0[0,0;0,0], p=0,01) представителя патогенной микробиоты – *Clostridioides difficile* и генов энтеротоксинов А и В (*tcdA, tcdB)* с максимальным положительным эффектом к 2 месяцам от начала курса коррекции.

Несмотря на полученный положительный клинико-лабораторный эффект, через 2 месяца от начала курса коррекции отмечается снижение количественного уровня, частоты регистрации представителей нормобиоты и увеличение частоты регистрации отклонений 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 симбионтов кишечной 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.

На основании результатов проведенного исследования, представленных в главах 5 и 6, разработана тактика проведения терапии сопровождения и коррекции нарушения состава кишечной микробиоты синбиотиком детей, получающих противотуберкулезную химиотерапию с учетом применяемого режима.

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 возвращением показателей с исходному (до коррекции) уровню к 3 месяцам наблюдения. У девочек препубертатного и пубертатного возраста, получающих противотуберкулезную терапию по режиму МЛУ ТБ к 1 мес. отмечено увеличение частоты регистрации и абсолютного количества основного представителя вагинальной нормобиоты *Lactobacillus* spp. При этом уменьшилось абсолютное количество факультативно анаэробных микроорганизмов (представители *Enterobacterium* spp.*, Staphylococcus* spp.*),* повышенное количество которых ассоциируется с развитием бактериального вагиноза.

Среди облигатно-анаэробных представителей статистически значимо снизилась частота нарушений количественного уровня представителей *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).

Частота выявления повышенного количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. максимально снизилась без статистически значимой разницы к 3 мес. наблюдения по сравнению с показателями до корригирующей терапии.

После курса терапии синбиотиком гинекологические жалобы у девочек отсутствовали. Отмечалось уменьшение признаков воспаления в вагинальном мазке при проведении цитологического исследования и существенно снизилась частота выявления мицелия грибов рода *Candida* – с 41,7% (до начала терапии) до 18,2% к 3 месяцам наблюдения, $p>0,05$. Через 3 мес. наблюдения клиническая симптоматика вульвита появилась у 1 девочки (8,3%) без предъявления активных жалоб.

На основании результатов проведенного исследования, разработана тактика ведения девочек с ТБ органов дыхания в условиях проведения противотуберкулезной химиотерапии с учетом состояния вагинальной микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лечении туберкулеза используются продолжительные и многокомпонентные схемы химиотерапии с ежедневным приемом 4–6 противотуберкулезных препаратов, из которых от 1-го до 3-х являются антибиотиками широкого спектра действия. Противотуберкулезная терапия в 80–100% случаев осложняется развитием кишечного и вагинального дисбиоза. [17,43,57,151]. Однако, исследования по влиянию туберкулезной инфекции и химиотерапии на состояние этих микробиоценозов у детей, больных туберкулезом, имеют единичный характер или отсутствуют [68,80,89,98,134].

В условиях проведения длительной многокомпонентной противотуберкулезной химиотерапии научный и практический интерес представляет разработка подходов к диагностике и коррекции нарушений кишечной и вагинальной микробиоты, что позволит повысить эффективность лечения туберкулеза.

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.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

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.

За период с 2022 по 2025гг. проведено исследование 122 детей, больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» (основная группа), и 90 здоровых 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 согласно критериям включения и невключения в исследование.

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).

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. Диагностическим материалом для исследования микробиоценоза кишечника являлись фекальные массы, для исследования вагинальной микробиоты – материал соскоба со слизистой вульвы и преддверия влагалища. Был изучен качественный состав (частота выявления ДНК представителей биотопа), оценивались количественные (абсолютные) показатели, отражающие содержание микроорганизмов в исследуемых образцах, представленные в виде медианы (Me) и квартильных значений ([Q1; Q3]) и оценивалась частота выявления нарушений (частота регистрации отклонений абсолютного количества показателя каждого представителя кишечной микробиоты от референтных значений; по представителям вагинальной микробиоты в сравнении с показателями здоровых девочек I–II группы здоровья). 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, «Фемофлор®16». Для идентификации патогенных видов грибов использовали тест-систему

МикозоСкрин. 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", 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) [95 % ДИ] с применением метода Уилсона. Учитывались статистически значимые различия при $p < 0,05$.

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 ТВГЛУ (48,1% и 31,4%; $p>0,05$ соответственно) и ПТК (28,8% и 32,9%; $p>0,05$), реже ОТЛ (9,6% и 4,3%; $p>0,05$), 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%; $p>0,05$, соответственно), 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, БАЛ 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 МБТ имелись у 78,6%, о пре-ШЛУ у 12,8%, ЛУ к изониазиду у 5,7%, к 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 по показателю разнообразия нормобиоты (количество таксонов), доли нормобиоты и доли УПМ в ОБМ был сопоставим с детьми здоровыми без локальной формы туберкулеза. Медиана абсолютного количества 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 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) выявлены в 61,5% случаев по основному представителю нормобиоты *Bifidobacterium* spp.

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=0,0000…), *Butyricimonas* spp. (56,9% и 91,2%, p=0,00002), *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=0,0004); представители УПМ - *Clostridium perfringens gr.* (29,2% и 70,2%, p=0,00002)*, 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=0,0000…, 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, но в пределах референтных значений, снижением ниже референтных значений медианы абсолютного количества представителей нормобиоты: *Bifidobacterium* spp. (3,0[0,0;7,6] и 8,0[7,7;8,3], p=0,00..) и *Butyricimonas* spp. (3,5[0,0;4,8] и 5,3[4,7;5,7], p=0,00..).

Отклонения от референтных значений абсолютного количества симбионтов микробиоты 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, на этапе химиотерапии отмечено статистически значимое повышение частоты регистрации абсолютного количества маркера патогенности *Clostridioides difficile* – (29,2% и 0%, p<0,001) и его генов энтеротоксинов А и В *(tcdA*, *tcdB*) – (30,8% и 0%, p<0,001), по сравнению с группой детей, обследованных до начала ХТ.

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, а доля УПМ статистически значимо повысилась, изменения укладывались в пределах референтных интервалов, маркеры патогенности определялись в единичных случаях (9,1%) к 2 месяцам ХТ с незначительным нарастанием частоты их регистрации к 4 месяцам (16,7%). Снижение абсолютного количества *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 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, уменьшение доли нормобиоты и увеличение доли УПМ 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 отнесен также токсигенный штамм *Clostridioides difficile* с генами *tcdA*, *tcdB,* которые к 2 мес. ХТ определялись в 60% случаев при отсутствии их до начала ХТ, (p=0,00002, χ^2=14,405).

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 вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом органов дыхания, до начала и на этапе противотуберкулезной химиотерапии. Состав вагинальной микробиоты у девочек, больных туберкулезом, обследованных до начала ХТ, характеризовался сопоставимыми с группой здоровых количеством ОБМ, показателем разнообразия нормобиоты (по индексам Шеннона и Симпсона) и долевым соотношением групп микроорганизмов 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 начала 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=0,00.. 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 и количества *Lactobacillus* spp. (Lg 2,9[2,5;3,5]ГЭ/обр и Lg 0,0[0,0;0,0]ГЭ/обр, p=0,002) по сравнению со здоровыми.

У девочек, больных ТБ органов дыхания, с половым развитием Таннер IV вагинальная микробиота до начала ХТ по количественному и долевому составу 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 абсолютным количеством ОБМ, снижением разнообразия (по индексам Шеннона и Симпсона), снижением или повышением количества и доли *Lactobacillus* spp. в зависимости от стадии полового развития, повышением доли факультативно-анаэробной флоры в ОБМ по сравнению с группой здоровых. Грибы *Candida* spp. в повышенном количестве (более 10^3) определялись статистически значимо чаще – у 22 (47,8%) девочек. Наиболее часто у девочек с ТБ органов дыхания, получающих противотуберкулезную ХТ, идентифицировали патогенные виды грибов *Candida glabrata* – у 10 (45,5%), *Malassezia* spp. – у 10 (45,5%), в том числе *Malassezia furfur* – у 6 (27,3%), 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, наиболее 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.

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 (с 55,0% до 20,0%, p=0,04), и количественного уровня (с Lg 3,7[0,0;5,5] до Lg 0,0[0,0;0,0], p=0,01) представителя патогенной микробиоты – *Clostridioides difficile* и генов энтеротоксинов А и В (*tcdA tcdB)* с максимальным положительным эффектом к 2 месяцам от начала курса коррекции.

Несмотря на полученный положительный клинико-лабораторный эффект с купированием гастроинтестинальных жалоб, через 2 месяца от начала курса коррекции отмечается снижение количественного уровня, частоты регистрации представителей нормобиоты и увеличение частоты регистрации отклонений 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 и абсолютного количества основного представителя вагинальной 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) через 1 мес., при этом только в 16,7% был достигнут нормоценоз. Отмечено уменьшение абсолютного количества факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Enterobacterium* spp. с Lg 3,3[0,0;3,7] ГЭ/обр до Lg 1,6[0,0;3,66] ГЭ/обр*, Staphylococcus* spp. с Lg 1,6[0,0;3,4] ГЭ/обр до Lg 0,0[0,0;3,2] ГЭ/обр*),* повышенное количество которых ассоциируется с развитием бактериального вагиноза. Максимальный

положительный эффект отмечался к 2 месяцам наблюдения с последующей тенденцией к ухудшению показателей вагинальной микробиоты.

Среди облигатно-анаэробных представителей статистически значимо снизилась частота нарушений количественного уровня представителей *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).

Частота выявления повышенного абсолютного количества грибов рода *Candida* spp. незначительно снизилась с 58,3% до 36,4% соответственно до коррекции и к 3 мес. после курса синбиотика (p>0,05), с сохранением на всех сроках наблюдения повышенного 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. после коррекции), которое было статистически значимо выше по сравнению со здоровыми девочками.

К окончанию курса терапии синбиотиком у девочек купировались жалобы, клинические проявления вульвита не определялись к 2 мес. Отмечалось уменьшение признаков воспаления в вагинальном мазке при проведении цитологического исследования и снижение частота 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. Эффективность комплексной терапии туберкулеза с применением синбиотика доказана сокращением сроков купирования симптомов интоксикации к 2 месяцам лечения в 68,4% случаев и в 27,8% случаев, его не получавших, (p=0,02). Коррекция дисбиоза способствовала лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов за счет снижения частоты регистрации НПР при наблюдении в течение 4 мес. – 5,0% (1 чел.) и 35,0% (7 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, получивших синбиотик (ОШ=0,086; 95%ДИ [0,009;0,815]). Структура развившихся после применения синбиотика НПР была

представлена лейкопенией у 1 ребенка. У детей, не получавших синбиотик, при аналогичных сроках наблюдения спектр НПР был шире – регистрировались нейротоксические, гастроинтестинальные, кардиотоксические реакции и лейкопения. За весь период наблюдения у детей группы с применением синбиотика в комплексной терапии, отмена препарата без его восстановления была необходима у 7 (35,0%), в то время как у детей группы без синбиотика в составе комплексной терапии – 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 до начала корригирующей терапии. Возобновление жалоб отмечено через 4 месяца после коррекции в 15,0% случаев (3 чел.).

На основании анализа полученных в ходе диссертационного исследования 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 данной задачи нашли отражение в практических рекомендациях и в графических алгоритмах.

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 патогености 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 Lg1,6[0,0;3,6]ГЭ/обр и *Staphylococ cus* 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 режима химиотерапии по 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ – антибактериальные препараты

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГГТП – гаммаглутаминтранспептидаза

ГЭ – геном эквивалент

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЧ – лекарственная чувствительность

ЛУ – лекарственная устойчивость

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

НПР – нежелательные побочные реакции

ОБМ – общая бактериальная масса

ОТЛ – Очаговый туберкулез легких

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПАСК – парааминосалициловая кислота

ПТП – противотуберкулезные препараты

пре-ШЛУ – преширокая лекарственная устойчивость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРГ –смыв с ротоглотки

ТБ – туберкулез

ТД – туберкулинодиагностика

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

ЩФ – щелочная фосфатаза

ХТ – химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамова, В. Изменения микрофлоры кишечника и верхних дыхательных путей у детей с латентной туберкулезной инфекцией / В. Адамова, Н. Гуляева // FORCIPE. — 2021. — Т. 4. — № S1. — С. 921.
2. Ардатская, М. Д. Роль синбиотиков в коррекции нарушений микробиоты кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки / М. Д. Ардатская // Consilium Medicum. — 2024. — Т. 26. — № 5. — С. 332–340. — https://doi.org/10.26442/20751753.2024.5.202929
3. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника на фоне антибактериальной терапии / М. Д. Ардатская // Эффективная фармакотерапия. — 2021. — Т. 17. — № 28. — С. 46–52. — https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-28-46-52.
4. Ардатская, М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микроэкологических нарушений кишечника / М. Д. Ардатская // МС. — 2015. — № 13. — С. 94–99.
5. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза / А. Л. Лазовская, З. Г. Воробьева, К. Н. Слинина [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. — 2010. — № 1. — С. 18–23.
6. Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты у детей: возможности диагностики / И. Ю. Мотов, М. Э. Лозовская, Г. А. Новик, Н. В. Бычкова // Children's Medicine of the North-West. — 2024. — Т. 12. — № 4. — С. 168–181. — https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.26.19.014.
7. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии / А. М. Савичева, Н. И. Тапильская, Е. В. Шипицына, Н. Е. Воробьева // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 5. — С. 24–31. — https://doi.org/10.18565/aig.2017.5.24-31.

8. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2011. — Т. 1. — С. 57–65.
9. Брюхачева, Е. О. Прогнозирование побочных реакций противотуберкулезной терапии у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. О. Брюхачева. — Москва, 2025. — 23 с.
10. Брюхачева, Е. О. Частота и риск развития побочных реакции противотуберкулезной терапии у детей и подростков / Е. О. Брюхачева, А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // УРМЖ. — 2022. — № 6. — С. 83–88.
11. Бурыхин, В. С. Возрастные и гендерные особенности первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза / В. С. Бурыхин, В. В. Тестов, С. А. Стерликов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2022. — № 3. — С. 271–286. — https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-271-286.
12. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, И. Н. Захарова // Медицинский совет. — 2023. — Т. 17. — № 17. — С. 54–61. — https://doi.org/10.21518/ms2023-262.
13. Возрастные особенности диагностики и лечения бактериального вагиноза в детском и подростковом возрасте / Е. В. Уварова, Н. Х. Латыпова, В. В. Муравьева [и др.] // Российский вестник акушерства и гинекологии. — 2006. — Т. 6. — № 4. — С. 57.
14. Влияние длительной антибиотикотерапии на состав и метаболический профиль кишечного микробиома при туберкулезе легких / М. М. Юнусбаева, Д. Р. Терентьева, Л. Я. Бородина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13. — № 6. — С. 1079–1088. — http://doi.org/10.15789/2220-7619-IOL-16867.
15. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7–15 лет) / В.

А. Аксенова, А. В. Гордина, С. А. Стерликов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100. — № 1. — С. 26–32. — http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-26-32.

16. Действие пробиотиков на патогенные микобактерии / А. Л. Лазовская, З. Г. Воробьева, К. Н. Слинина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 7. — С. 25–27.
17. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская, С. В. Бельмер, В. П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — Т. 117. — № 5. — С. 13–50.
18. Дугина, Н. И. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с лекарственно-индуцированным дисбактериозом толстой кишки в условиях специализированного санатория : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. И. Дугина. — Москва, 2005. — 18 с.
19. Дисбактериоз кишечника : ОСТ 91500.11.0004–2003. Протокол ведения больных : утв. приказом Минздрава России от 09.06.2003 № 231. — Москва, 2003.
20. Захарова, И. Н. Микробиом, микробиота. Что нового? / И. Н. Захарова // Медицинский совет. — 2016. — № 16. — С. 92–97. — https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-92-97.
21. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях / Г. Г. Попкова, С. В. Смердин, М. А. Плеханова // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2021. — № 1. — С. 37–41. — https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-37-41.
22. Ивашкин, В. Т. Микробиом человека в приложении к клинической практике / В. Т. Ивашкин, К. В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т. 27. — № 6. — С. 4–13.
23. Изменение микробиоценоза кишечника у больных туберкулезом легких, страдающих множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам / И. В. Соловьева, И. В. Белова, А. Г.

Точилина, Н. В. Мокеева // Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения: сборник статей. — Нижний Новгород, 2019. — С. 70–74.

24. Исследование микробиоты кишечника при болезни Паркинсона / В. А. Петров, И. В. Салтыкова, И. А. Жукова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 162. — № 12. — С. 700–703.
25. Казакова, А. В. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика / А. В. Казакова, Е. В. Уварова, Л. В. Лимарева. — Чебоксары : ИД «Среда», 2020. — 184 с. — https://doi.org/10.31483/a-117.
26. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А. А. Кожевников, К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова [и др.] // РМЖ. — 2017. — Т. 25. — № 17. — С. 1244–1247.
27. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний / С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова, О. А. Ерешко [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2019. — Т. 16. — № 1. — С. 7–18. — https://doi.org/10.15690/pf.v16i1.1999.
28. Климов, Г. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом / Г. В. Климов, Н. Г. Ершова, Е. В. Богданова // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2018. — № 4. — С. 42–47.
29. Костоева З. А. Дисбиозы влагалища в детском возрасте : дис. ... канд. мед. наук / З. А. Костоева. — Ростов-на-Дону, 2021.
30. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулёзом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии / А. Н. Юсубова, В. А. Стаханов, О. К. Киселевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87. — № 8. — С. 26–28.
31. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В. Н. Прилепская [и др.]; РОАГ. — Москва, 2019. — 57 с.

32. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта / З. Е. Линева, Н. А. Гуляева, М. В. Романова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 12. — С. 88–93.
33. Красиков, Н. В. Микробиоценоз влагалища : клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений / Н. В. Красиков, Ю. А. Филяева, Г. Ф. Тотчиев // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 11. — С. 57–63. — https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.57-63.
34. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, В. В. Рейхардт [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95. — № 10. — С. 69–74. — https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74.
35. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16 / В. В. Назарова, Е. В. Шипицына, Е. Н. Герасимова, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — № 4. — С. 57–67. — https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67.
36. К вопросу об оказании противотуберкулезной помощи детям и подросткам из очагов туберкулезной инфекции / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина, Л. В. Панова [и др.] // Вестник ЦНИИТ. — 2020. — Спец. вып. № 2. — С. 71–73. — https://doi.org/10.7868/S2587667820060291.
37. Лазебник, Л. Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза / Л. Б. Лазебник // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — № 7. — С. 2–6.
38. Лулуева, Ж. С. Влияние химиотерапии на микробиоту слизистой генитального тракта у женщин с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. С. Лулуева. — Москва, 2021. — 25 с.

39. Маланичева, Т. Г. Эффективность синбиотиков у детей с атопическим дерматитом / Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиатдинова, И. Н. Сердинская // РМЖ. — 2018. — № 9. — С. 69–72.
40. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции / М. Д. Ардатская, Л. Г. Столярова, Е. В. Архипова, О. Ю. Филимонова // Трудный пациент. — 2017. — Т. 15. — № 6–7. — С. 35–39.
41. Мельников, В. Г. Новое поколение пробиотиков / В. Г. Мельников // Медицинский академический журнал. — 2017. — Т. 17. — № 4. — С. 64–67.
42. Методические рекомендации исследования дисбиотических состояний урогенитального тракта у женщин (ФЕМОФЛОР®). — Москва, 2013. — 43 с.
43. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками / А. А. Воробьев, В. М. Бондаренко, Е. А. Лыкова [и др.] // Вестник РАМН. — 2004. — № 2. — С. 13–17.
44. Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений : (обзор) / Е. Н. Ильина, Е. М. Майорова, А. И. Манолов [и др.] // Biomedical Chemistry: Research and Methods. — 2021. — Т. 4. — № 1. — С. e00146. — https://doi.org/10.18097/bmcrm00146.
45. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. — 245 с.
46. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. — Москва : Компьютербург, 2004. — 207 с.
47. Микробиота: монография / под ред. Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. — Москва : Медиа Сфера, 2019. — 256 с.
48. Митинская, Л. А. Туберкулез у детей / Л. А. Митинская. — Москва : Кудесник, 2004. — 196 с.

49. Микробиологическая оценка результатов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулезом легких / Л. Ю. Отдушкина, Ю. В. Захарова, А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 517–525. — https://doi.org/10.15789/2220-7619-MEO-7223.

50. Микробиота человека : как новая научная парадигма меняет медицинскую практику / Л. А. Харитонова, К. И. Григорьев, С. Н. Борзакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — Т. 1. — № 161. — С. 55–63. — https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63.

51. Микробиоценоз кишечника у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с синдромом кишечной диспепсии, возникшим в условиях противотуберкулезной терапии / А. А. Холодов, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина [и др.] // Вестник ЦНИИТ. — 2022. — Т. 1. — № 18. — С. 79–86. — https://doi.org/10.7868/S2587667822010083.

52. Попкова С. М., Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников/С.М. Попкова, Е.Б. Ракова, Е.Е. Храмова [и др.] //Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33. – №. 4. – С. 77–84.

53. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // Медицинский совет. — 2018. — № 13. — С. 124–129. — http://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-124-129.

54. Наркевич, А. Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. — 2019. — Т. 65. — № 6. — С. 10. — https://doi.org/ 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.

55. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда / Е. Д.

Зубова, Г. Р. Тахтоходжаева, О. Ю. Сенчихина [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2021. — Т. 9. — № 1. — С. 45–53. — https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-1-45-53.

56. Нечаева, О. Б. Туберкулез у детей в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98. — № 11. — С. 12–20. — https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.

57. Николаева, И. В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И. В. Николаева, А. Д. Царегородцев, Г. С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63. — № 3. — С. 13–18. — https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18.

58. Онкобиом репродуктивных органов: современный взгляд на проблему / З. К. Батырова, З. Х. Кумыкова, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2020. — Т. 16. — № 3. — С. 26–33. — https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-26-33.

59. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2023–2024 гг. / И. А. Васильева, С. А. Стерликов, В. В. Тестов [и др.]. — Москва: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2025. — 60 с.

60. Последствия антибиотикотерапии в перинатальном периоде для кишечной микробиоты ребенка раннего возраста / И. А. Беляева, Л. С. Намазова-Баранова, Е. П. Бомбардирова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2024. — Т. 23. — № 6. — С. 447–455. — doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2822.

61. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2021. — Т. 99. — № 3. — С. 29–33.

62. Поддубная, Л. В. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0–17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу /

Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, И. Ю. Игошина // Туберкулез и болезни легких. — 2021. — Т. 99. — № 9. — С. 31–37.

63. Позднякова, А. С. Роль частых ОРВИ в развитии заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией / А. С. Позднякова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. сб. науч. трудов. — Минск: БГМУ, 2020. — Вып. 10. — С. 227–232.

64. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2021. — Т. 31. — № 2. — С. 65–91. — https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.

65. Прилепская, В. Н. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины : (обзор литературы) / В. Н. Прилепская, А. Б. Летуновская, А. Е. Донников // Гинекология. — 2015. — Т. 17. — № 2. — С. 4–13.

66. Применение синбиотика для коррекции микрофлоры кишечника и лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника / К. Н. Халаиджева, В. Н. Дроздов, О. В. Рязанцева, Е. В. Ших // Медицинский совет. — 2023. — Т. 17. — № 6. — С. 275–280. — https://doi.org/10.21518/ms2022-044.

67. Пробиотики как неотъемлемая часть комплексного лечения детей с туберкулезной инфекцией / И. В. Соловьева, И. В. Белова, Н. Б. Репина [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — № 4. — С. 53–58.

68. Пузанов, В. А. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом / В. А. Пузанов, О. Г. Комиссарова, Б. В.

Никоненко // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98. — № 5. — С. 37–43. — https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43.

69. Распространенность туберкулеза у детей увеличилась на 10%: тревожный сигнал для Европейского региона : 24 марта 2025 г.: пресс-релиз. — URL: https://www.who.int/europe/ru/news/item/24-03-2025-childhood-tuberculosis-cases-rise-by-10-a-disturbing-wake-up-call-for-european-region (дата обращения: 28.10.2025).
70. Рахматулина, М. Р. Современные показатели резистентности грибов рода Candida к антимикотическим препаратам / М. Р. Рахматулина, Е. Г. Цой // Фарматека. — 2017. — Т. s1. — № 17. — С. 22–25.
71. Результаты применения комбинированной пробиотической терапии для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. А. Холодов, Е. О. Брюхачева, Л. Ю. Отдушкина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15. — № 2. — С. 81–88. — http://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(2).81-88
72. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2024–2025 гг. / И. А. Васильева, С. А. Стерликов, В. В. Тестов [и др.]. — Москва : ФГБНУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, 2026. — 92 с.
73. Родина, О. В. Нежелательные реакции при лечении больных туберкулезом органов дыхания по режимам с включением бедаквилина и линезолида : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Родина. — Москва, 2023. — 24 с.
74. Рищук, С. В. Эндогенная микробиота влагалища. Диагностика и принципы лечения эндогенной инфекции / С. В. Рищук, Н. А. Татарова, М. С. Айрапетян // Гинекология. — 2014. — Т. 16, № 5. — С. 31–40.
75. Рыбина Е. В. Современные методы оценки микробиоценоза влагалища / Е. В. Рыбина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64. — № 1. — С. 53–66.

76. Савичева, А. М. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: особенности диагностики и лечения / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Медицинский совет. — 2015. — № 9. — С. 15–17.
77. Семерий, К. Н. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища в детском и подростковом возрасте / К. Н. Семерий, А. Н. Мухтарова // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы конференции. — 2018. — С. 40.
78. Современные представления о биоценозе влагалища девочек-подростков и его изменениях / М. Ю. Ахметова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2025. — Т. 10. — № 1. — С. 12–24.
79. Состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулезом легких / О. Г. Комиссарова [и др.] // Бактериология. — 2022. — Т. 7. — № 1. — С. 25–31.
80. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом / А. Н. Юсубова, О. К. Киселевич, О. Ф. Выхристюк // Вопросы детской диетологии. — 2015. — Т. 13. — № 4. — С. 63–67.
81. Сравнительная оценка выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов при транзите по желудочно-кишечному тракту экспериментальных животных и людей-добровольцев / И.Ю. Чичерин, И.П. Погорельский, И.А. Лундовских, И.В. Дармов, М.Р. Шабалина, А.Н. Подволоцкий // Инфекционные болезни. —2016. — Т.14 —№3. —С. 37–48 — https://doi.org/ 10.20953/1729–9225-2016-3-37-48
82. Старшинова, А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции в современных условиях (диагностика, клиника и течение) / А. А. Старшинова // Acta Biomedica Scientifica. — 2011. — Т. 78. — № 2. — С. 104–107.
83. Ташпулатова, Ф. К. Частота и характер побочных реакций от противотуберкулезных лекарственных средств у больных детей туберкулезом / Ф. К. Ташпулатова, М. И. Абдусаломова // Новый день в медицине. — 2020. — Т. 2. — № 30. — С. 544–547.

84. Трухан, Д. И. Нарушения кишечного микробиоценоза: расширение сферы применения пробиотиков / Д. И. Трухан // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16. — № 7. — С. 132–143. — https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-132-143.

85. Туберкулез у детей и подростков : учебное пособие / под ред. В. А. Аксеновой. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 269 с.

86. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики / В. А. Аксёнова, Д. Т. Леви, Н. В. Александрова [и др.] // Доктор.Ру. — 2017. — Т. 144. — № 15. — С. 9–15.

87. Туберкулез органов дыхания и его химиотерапия: влияние на состояние вагинальной микробиоты / С. И. Каюкова, А. Э. Эргешев, Ж. С. Лулуева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 8. — С. 120–125. — https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.120-125.

88. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе / А. В. Мордык, Е. А. Цыганкова, Л. В. Пузырёва, А. А. Турица // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 27–30.

89. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком / И. В. Соловьева, К. Я. Соколова, И. В. Белова [и др.] // Медицинский альманах. — 2009. — № 2. — С. 56–58.

90. Туберкулез у детей: клинические рекомендации / РОФ. — 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507

91. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: руководство для врачей / под ред. А. Э. Эргешова, Е. С. Овсянкиной, М. Ф. Губкиной. — Москва, 2019. — 524 с.: ил.

92. Уварова, Е. В. Особенности микрофлоры влагалища у девочек с простудными заболеваниями в анамнезе / Е. В. Уварова, А. В. Казакова, Ю. А. Артюх // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2017. — Т. 75–76. — № 4–5. — С. 57–60.

93. Усенко, Д. В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция / Д. В. Усенко // РМЖ. — 2018. — № 2 (II). — С. 96–99.

94. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом / Е. С. Овсянкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 10. — С. 20–23.

95. Факторы вирулентности Mycobacterium tuberculosis: генетический контроль, новые концепции / А. А. Прозоров, И. А. Федорова, О. Б. Беккер, В. Н. Даниленко // Генетика. — 2014. — Т. 50. — № 8. — С. 885–908. — https://doi.org/10.7868/S0016675814080050.

96. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии / А. А. Холодов, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, Т. В. Пьянзова // Туберкулез и болезни легких. — 2022. — Т. 100. — № 4. — С. 46–51. — http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51.

97. Фундаментальные основы современных подходов к оценке микробиоты кишечника детей / Е. С. Ворошилина, М. В. Москвина, М. Ю. Кириллов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 11. — № 3. — С. 47–59. — https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-3-47-59.

98. Характеристика кишечной микрофлоры у детей, получающих противотуберкулезную терапию / Е. О. Брюхачева, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, Т. В. Пьянзова // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13. — № 1. — С. 156–160. — https://doi.org/10.15789/2220-7619-COT-2037. (19)

99. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / М. Ф. Губкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — Т. 96. — № 9. — С. 17–22.

100. Хохлова, Я. Н. Современные представления о роли кишечной микробиоты в развитии туберкулеза легких / Я. Н. Хохлова, Е. А. Персидская // ББК 1 Н 34. — 2023. — С. 1245.

101. Хурасева, А. Б. Нарушения микробиоценоза вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста и возможности его коррекции / А. Б. Хурасева, Т. В. Реминная // Региональный вестник. — 2019. — Т. 17. — № 32. — С. 3–7.

102. Хурасева, А. Б. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии / А. Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2014. — № 3. — С. 45–50.

103. Цыгина, Т. Ю. Совершенствование комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при дисбиозе толстой кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Ю. Цыгина. — Москва, 2010. — 29 с.

104. Частота развития гепатотоксических реакций при лечении больных туберкулезом с применением гепатопротективной терапии по результатам генетического исследования / А. В. Казаков, В. А. Аксенова, С. В. Смердин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 4. — С. 142.

105. Шорохова, В. А. Эффективность лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких при разном состоянии микробиоты кишечника : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Шорохова. — Москва, 2022. — 31 с.

106. Шепелева, Л. П. Диагностическая эффективность и значение метода компьютерной томографии в диагностике первичного туберкулеза у детей и подростков / Л. П. Шепелева // Вестник СВФУ. — 2012. — № 4.

107. Шугаева, С. Н. Состояние микроэкологии кишечника у больных туберкулезом легких до начала и в процессе противотуберкулезной терапии / С. Н. Шугаева // Сибирский Медицинский Журнал. — 2001. — Т. 27. — № 3. — С. 54–58.

108. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. / В. А. Аксенова, С. А. Стерликов, Д. А. Кучерявая [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100. — № 11. — С. 13–19. — http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19.

109. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19 / И. Б. Куликова, И. А. Васильева, А. В. Казаков [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2025. — Т. 103. — № 3. — С. 8–16. — http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16.

110. Эпидемиология туберкулеза у детей и подростков в 2024 году. — URL: https://t.me/TBStat/85 (дата обращения: 04.10.2025).

111. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких / И. В. Белова, И. В. Соловьева, А. Г. Точилина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95. — № 5. — С. 34–40. — https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40.

112. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2019. — Т. 97. — № 2. — С. 20–25. — https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25.

113. Юсубова, А. Н. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулёзом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Юсубова. — Москва, 2009. — 20 с.

114. Янчевская, А. А. Дифференциальная диагностика туберкулеза и неспецифической легочной патологии у подростков и детей предпубертатного возраста / А. А. Янчевская, В. В. Воронко, З. В. Евфимьевская // Проблемы туберкулеза. — 1982. — № 7. — С. 34–36.

115. Янченко, Е. Н. Туберкулез у детей и подростков : руководство для врачей / Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. — 2-е изд., перераб. и доп. — Санкт-Петербург : Гиппократ, 1999. — 336 с.

116. Acar, J. F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora / J. F. Acar // Chemotherapy. — 2001. — Vol. 47. — Suppl. 3. — P. 15-23. — http://doi.org/10.1159/000057840.

117. Adverse drug reactions among children with tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 / M. Abdusalomova [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2021. — Vol. 18. — № 14. — P. 7574. — https://doi.org/10.3390/ijerph18147574.

118. Adverse events of first-line therapy for pediatric tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / M. Prodanuk, S. L. Silverberg, P. P. Piché-Renaud [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2025. — 24 March. — P. ciaf152. — http://doi.org/10.1093/cid/ciaf152.

119. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis / M. Laghari, B. A. Talpur, S. A. Syed Sulaiman [et al.] // International Journal of Mycobacteriology. — 2020. — № 9. — P. 281–288. — https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_75_20.

120. Aerosol Mycobacterium tuberculosis infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota / K. Winglee, E. Eloe-Fadrosh, S. Gupta [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — № 5. — P. e97048. — https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048.

121. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis / N. Khan [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2016. — Vol. 7. — P. 529. — https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00529.

122. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection / K.-L. Li, B.-Z. Wang, Z.-P. Li [et al.] // World Journal of Pediatrics. — 2019. — Vol. 15. —P. 255–261. — https://doi.org/10.1007/s12519-019-00253-3.

123. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis / M. Luo, Y. Liu, P. Wu [et al.] // Frontiers in Physiology. — 2017. — № 8. — P. 822. — https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822.

124. Alterations of gut microbiota in patients with active pulmonary tuberculosis in China: a pilot study / W. Shi, Y. Hu, Z. Ning [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2021. — № 111. — P. 313–321. — https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.064.

125. Alterations in the gut microbiome of individuals with tuberculosis of different disease states / Y. Wang, Y. Deng, N. Liu [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — № 12. — P. 328. — https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.836987.

126. Antifungal susceptibility testing of Malassezia yeast: comparison of two different methodologies / F. D. Rojas [et al.] // Mycoses. — 2017. — Vol. 60. — № 2. — P. 104–111. — https://doi.org/10.1111/myc.12556.

127. Antibiotic exposure at 6 months and asthma and allergy at 6 years: results in a cohort of 1401 US children / K. R. Risnes [et al.] // American Journal of Epidemiology. — 2011. — Vol. 173. — № 3. — P. 310-318. — https://doi.org/10.1093/aje/kwq400.

128. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products / S. D. Todorov, B. D. Franko, I. J. Vid // Beneficial Microbes. — 2014. — Vol. 5. — № 3. — P. 351–366. — https://doi.org/10.3920/BM2013.0030.

129. Antibiotic treatment for tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed / M. F. Wipperman, D. W. Fitzgerald, M. A. J. Juste [et al.] // Scientific Reports. — 2017. — Vol. 7. — № 1. — P. 1–11. — https://doi.org/10.1038/s41598-017-10346-6.

130. Boehm, G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition / G. Boehm, G. Moro // The Journal of Nutrition. — 2008. — Vol. 138. — № 9. — P. 1818–1828. — https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1818S.

131. Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora / C. Edlund, S. Sjöstedt, C. E. Nord // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 1997. — Vol. 29. — № 4. — P. 383–386. — http://doi.org/10.3109/00365549709011835.

132. Colonization with Helicobacter is concomitant with modified gut microbiota and drastic failure of the immune control of Mycobacterium tuberculosis / L. Majlessi, F. Sayes, J. F. Bureau [et al.] // Mucosal Immunology. — 2017. — Vol. 10. — № 5. — P. 1178–1189. — https://doi.org/10.1038/mi.2016.140.

133. Correlation between disease severity and the intestinal microbiome in Mycobacterium tuberculosis-infected rhesus macaques / S. Namasivayam, K. D. Kauffman, J. A. McCulloch [et al.] // mBio. — 2019. — Vol. 10. — № 3. — P. e01018-19. — https://doi.org/10.1128/mBio.01018-19.

134. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis / W. Li, Y. Zhu, Q. Liao, Z. Wang, C. Wan // BMC Pediatrics. — 2019. — Vol. 19. — № 1. — P. 1–10. — https://doi.org/10.1186/s12887-019-1782-2.

135. Cross-domain and viral interactions in the microbiome / A. D. Rowan-Nash, B. J. Korry, E. Mylonakis, P. Belenky // Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2019. — Vol. 83. — № 1. — P. e00044-18. — https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18.

136. Culturomics discloses anti-tubercular enterococci exclusive of pulmonary tuberculosis: a preliminary report / M. Fellag, N. Gouba, M. Bedotto [et al.] // Microorganisms. — 2020. — Vol. 8. — № 10. — P. 1544. — https://doi.org/10.3390/microorganisms8101544.

137. Demographic characteristics of drug-resistant tuberculosis in the Russian Federation / S. Sterlikov, L. Rusakova, A. Ergeshov, Y. Mikhaylova // European Respiratory Journal. — 2020. — Vol. 66. — suppl. 64. — P. 473. — http://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.473.

138. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, M. C. Collado, S. Salminen, E. Isolauri // The

American Journal of Clinical Nutrition. — 2008. — Vol. 87. — № 3. — P. 534-538. — https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534.

139. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora / H. Lode [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 33. — № 12. — P. 899-903.

140. Edlund, C. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections / C. Edlund, C. E. Nord // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2000. — Vol. 46. — suppl. 1. — P. 41–48. — https://doi.org/10.1093/jac/46.suppl_1.41.

141. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis / K. F. Budden, S. L. Gellatly, D. L. Wood [et al.] // Nature Reviews Microbiology. — 2017. — Vol. 15. — № 1. — P. 55–63. — https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142.

142. Exposure to antibiotics in infants and the development of childhood overweight and central obesity / M. B. Azad [et al.] // International Journal of Obesity. — 2014. — Vol. 38. — № 10. — P. 1290–1298.

143. Fujimura, K. E. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome / K. E. Fujimura, S. V. Lynch // Cell Host & Microbe. — 2015. — Vol. 17. — № 5. — P. 592–602. — https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007.

144. Fluoroquinolone use and Clostridium difficile-associated diarrhea / M. E. McCusker [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 730. — https://doi.org/10.3201/eid0906.020385.

145. Global tuberculosis report 2025 / Geneva: World Health Organization. — 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. — https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo

146. Gut microbiome dysbiosis and correlation with blood biomarkers in active-tuberculosis in endemic setting / A. Khaliq [et al.] // PLoS One. — 2021. — Vol. 16. — № 1. — P. e0245534. — http://doi.org/10.1371/journal.pone.0245534.

147. Gut dysbiosis thwarts the efficacy of vaccine against Mycobacterium tuberculosis / S. Nadeem, S. K. Maurya, D. K. Das [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2020. — № 11. — P. 726. — https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00726.

148. Gut microbiota dysbiosis in pulmonary tuberculosis patients undergoing anti-tuberculosis treatment / D. Cao, W. Liu, N. Lyu [et al.] // Microbiology Spectrum. — 2021. — Vol. 9. — № 3. — P. e00615-21. — https://doi.org/10.1128/spectrum.00615-21.

149. Hao, Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Q. Hao, B. R. Dong, T. Wu // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — № 2. — P. CD006895. — http://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub3.

150. Helicobacter hepaticus infection in BALB/c mice abolishes subunit-vaccine-induced protection against M. tuberculosis / I. Arnold, C. Hutchings, I. Kondova [et al.] // Vaccine. — 2015. — Vol. 33. — № 15. — P. 1808–1814. — https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.041.

151. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin / F. Fouhy, C. M. Guinane, S. Hussey [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2012. — Vol. 56. — № 11. — P. 5811–5820. — https://doi.org/10.1128/aac.00789-12.

152. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F. E. Rey, M. J. Manary [et al.] // Nature. — 2012. — Vol. 486. — № 7402. — P. 222-227. — https://doi.org/10.1038/nature11053.

153. Infection with Helicobacter pylori is associated with protection against tuberculosis / S. Perry, B. C. de Jong, J. V. Solnick [et al.] // PLoS One. — 2010. — Vol. 5. — № 1. — P. e8804. — https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008804.

154. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens / H. Y. Cheng, M. X. Ning, D. K. Chen, W. T. Ma // Frontiers in Immunology. — 2019. — № 10. — P. 607. — https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00607.

155. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to Mycobacterium tuberculosis / N. Khan, L. Mendonca, A. Dhariwal [et al.] // Mucosal Immunology. — 2019. — Vol. 12. — № 3. — P. 772-783. — https://doi.org/10.1038/s41385-019-0147-3.

156. Intestinal microbiota disruption limits the isoniazid mediated clearance of Mycobacterium tuberculosis in mice / S. Negi, S. Pahari, H. Bashir, J. N. Agrewala // European Journal of Immunology. — 2020. — Vol. 50. — № 12. — P. 1976-1987. — https://doi.org/10.1002/eji.202048556.

157. Kaufmann, S. H. E. Indole propionic acid: a small molecule links between gut microbiota and tuberculosis / S. H. E. Kaufmann // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2018. — Vol. 62. — № 5. — P. e00389-18. — http://doi.org/10.1128/AAC.00389-18.

158. Lactobacillus casei improve anti-tuberculosis drugs-induced intestinal adverse reactions in rat by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids / Y. Li [et al.] // Nutrients. — 2022. — Vol. 14. — № 8. — P. 1668. — https://doi.org/10.3390/nu14081668.

159. Levofloxacin and moxifloxacin increase human gut colonization by Candida species / G. Samonis, D. P. Kofteridis, S. Maraki [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2005. — Vol. 49. — № 12. — P. 5189. — https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.5189.2005.

160. Liu, Y. Microbiota, and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics / Y. Liu, J. Wang, C. Wu // Frontiers in Nutrition. — 2021. — № 8. — P. 626254. — https://doi.org/10.3389/fnut.2021.626254.

161. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy / S. Namasivayam, M. Maiga, W. Yuan [et al.] // Microbiome. — 2017. — Vol. 5. — № 1. — P. 1-17. — https://doi.org/10.1186/s40168-017-0286-2.

162. Long-term effects of multi-drug-resistant tuberculosis treatment on gut microbiota and its health consequences / J. Wang, K. Xiong, S. Zhao [et al.] //

Frontiers in Microbiology. — 2020. — № 11. — P. 53. — https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00053

163. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children — updated analysis of randomised controlled trials / H. Szajewska, A. Skórka, M. Ruszczyński, D. Gieruszczak-Białek // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2013. — Vol. 38. — № 5. — P. 467–476. — https://doi.org/10.1111/apt.12403.

164. Measuring the process and rate of exogenous DNA degradation during digestion in mice / R. Xing, H. Liu, X. Qi, L. Pan // Scientific Reports. — 2022. — Vol. 12. — № 1. — P. 6463. — https://doi.org/10.1038/s41598-022-10340-7.

165. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, J. I. Gordon // Nature. — 2006. — Vol. 444. — № 7122. — P. 1022-1023. — https://doi.org/10.1038/4441022a.

166. Microbiome-immune interactions in tuberculosis / G. Mori, M. Morrison, A. Blumenthal // PLoS Pathogens. — 2021. — Vol. 17. — № 4. — P. e1009377. — https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009377.

167. Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies / H. Y. Shi, X. Zhu, W. L. Li [et al.] // European Journal of Nutrition. — 2021. — P. 1-24. — https://doi.org/10.1007/s00394-021-02543-x.

168. Obesity-induced dysbiosis exacerbates IFN-γ production and pulmonary inflammation in the Mycobacterium tuberculosis infection / S. P. Palma Albornoz, T. F. C. Fraga-Silva, A. F. Gembre [et al.] // Cells. — 2021. — Vol. 10. — № 7. — P. 1732. — https://doi.org/10.3390/cells10071732.

169. Osei, Sekyere, J. Mycobacterium tuberculosis, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances / J. Osei Sekyere, N. E. Maningi, P. B. Fourie // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2020. — Vol. 1467. — № 1. — P. 21–47. — https://doi.org/10.1111/nyas.14300.

170. Overweight in children after the formation of intestinal microbiota: the role of the mode of delivery, pre-pregnancy weight and early use of antibiotics / T. A.

Aislev [et al.] // International Journal of Obesity. — 2011. — Vol. 35. — № 4. — P. 522-529.

171. Pearl, J. E. Immunological roulette: Luck or something more? Considering the connections between host and environment in TB / J. E. Pearl, M. Das, A. M. Cooper // Cellular & Molecular Immunology. — 2018. — Vol. 15. — № 3. — P. 226–232. — https://doi.org/10.1038/cmi.2017.145.

172. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood / J. Metsälä [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. — 2015. — Vol. 45. — № 1. — P. 137–145. — https://doi.org/10.1111/cea.12356.

173. Prevalence and clinical significance of respiratory viruses and bacteria detected in tuberculosis patients compared to household contact controls in Tanzania: a cohort study / F. Mhimbira, H. Hiza, E. Mbuba [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2019. — Vol. 25. — № 1. — P. 107.e1-107.e7. — https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.019.

174. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // PLoS Biology. — 2016. — Vol. 14. — № 8. — P. e1002533. — https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533.

175. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review / C. A. Woodall, L. J. McGeoch, A. D. Hay, A. Hammond // PLoS One. — 2022. — Vol. 17. — № 1. — P. e0262057. — https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262057.

176. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children / M. Hamid [et al.] // PLoS One. — 2019. — Vol. 14. — № 9. — e0222776. — https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776.

177. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children / I. Khan Laghari, T. Nawaz, S. Mustafa [et al.] // BMC Pediatrics. — 2023. — Vol. 23. — № 1. — P. 505. — http://doi.org/10.1186/s12887-023-04345-y.

178. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis / Y. Li [et al.] // The Pediatric Infectious Disease

Journal. — 2017. — Vol. 36. — № 8. — P. 720-725. — https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001532.

179. Surbone, A. Microbiote vaginal et vaginose / A. Surbone, B. Pache, P. Mathevet // Revue Médicale Suisse. — 2022. — Vol. 18. — № 800. — P. 1941–1949. — https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230006.

180. Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults / H. Szajewska, M. Kołodziej // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2015. — Vol. 42. — № 10. — P. 1149–1157. — https://doi.org/10.1111/apt.13404.

181. Tanner, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment / J. M. Tanner // Clinics in Endocrinology and Metabolism. — 1986. — Vol. 15. — № 3. — P. 411–451.

182. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk / B. Boursi [et al.] // European Journal of Endocrinology. — 2015. — Vol. 172. — № 6. — P. 639–648.

183. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by Mycobacterium tuberculosis / A. Dumas, D. Corral, A. Colom [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2018. — № 9. — P. 2656. — https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656.

184. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? / O. A. Eribo, N. du Plessis, M. Ozturk [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. — 2020. — Vol. 77. — № 8. — P. 1497-1509. — https://doi.org/10.1007/s00018-019-03370-4.

185. The gut microbiome signatures discriminate healthy from pulmonary tuberculosis patients / Y. Hu, Y. Feng, J. Wu [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2019. — Vol. 9. — P. 90. — https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00090.

186. The gut microbiome: A line of defense against tuberculosis development / Z. Yu, X. Shen, A. Wang, C. Hu, J. Chen // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2023. — № 13. — P. 1149679. — https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1149679.

187. The gut microbiota mediates protective immunity against tuberculosis via modulation of lncRNA / F. Yang, Y. Yang, L. Chen [et al.] // Gut Microbes. — 2022. — Vol. 14. — № 1. — P. 2029997. — https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2029997.

188. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases / D. Zhang, S. Li, N. Wang [et al.] // Frontiers in Microbiology. — 2020. — № 11. — P. 301. — https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301.

189. Tilahun, G. Treatment outcomes of childhood tuberculosis in Addis Ababa: a five-year retrospective analysis / G. Tilahun, S. Gebre-Selassie // BMC Public Health. — 2016. — Vol. 16. — № 1. — P. 612. — https://doi.org/10.1186/s12889-016-3193-8.

190. Torow, N. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis / N. Torow, M. W. Hornef // The Journal of Immunology. — 2017. — Vol. 198. — № 2. — P. 557-563. — https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253.

191. Treatment outcomes of childhood TB in Lagos, Nigeria / O. A. Adejumo [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. — 2016. — Vol. 62. — № 2. — P. 131-138. — https://doi.org/10.1093/tropej/fmv089.

192. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025 : 2023 data / WHO Regional Office for Europe. — Copenhagen, 2025. — 160 p. — https://doi.org/10.2900/2650058.

193. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study / K. H. Mikkelsen [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2015. — Vol. 100. — № 10. — P. 3633-3640. — https://doi.org/10.1210/jc.2015-2696.

194. Whole-cell screen of fragment library identifies gut microbiota metabolite indole propionic acid as antitubercular / D. A. Negatu [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2018. — Vol. 62. — № 3. — P. e01571-17. — https://doi.org/10.1128/AAC.01571-17.

195. World Gastroenterology Organization Global Guideline : Probiotics and prebiotics. — 2017. — 12 p.

196. Zimmermann P. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota — a systematic review / P. Zimmermann, N. Curtis // Journal of Infection. — 2019. — Vol. 79. — № 6. — P. 471-489. — https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008.