



Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Стан мікробіоценозу товстого кишечника при туберкульозі легень залежно від спектра чутливості мікобактерій туберкульозу та у хворих з коморбідністю ВІЛ/туберкульоз

Мета роботи — вивчити стан мікрофлори товстої кишки у хворих на туберкульоз легень залежно від спектра чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів та ВІЛ-статусу.

Матеріали та методи. Дослідження включало 40 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів (1-ша група), 50 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (2-га група), 30 хворих з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз легень зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (3-тя група) та 30 практично здорових осіб у якості контрольної групи. У всіх їх проводили бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту товстої кишки.

Результати та обговорення. Результати дослідження продемонстрували високу частоту розвитку дисбактеріозу товстої кишки у хворих на туберкульоз легень ще до початку етіотропного лікування за відповідною категорією, що виявлялося дефіцитом або повною елімінацією облигатної мікрофлори та контамінацією слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними бактеріями. Найбільші зміни мікробіоценозу спостерігалися у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз.

Висновки. Дисбактеріоз товстої кишки є частою патологією у хворих на туберкульоз легень, що визначає потребу в застосуванні у них препаратів групи пре- та пробіотиків для корекції дисбіотичних змін та профілактики їхнього прогресування.

Ключові слова

Туберкульоз, дисбактеріоз, мікробіоценоз.

Порушення стану мікробіоценозу товстої кишки (ТК) призводить до повної або часткової втрати функцій нормофлори, серед яких важливе значення у підтриманні гомеостазу організму мають імуногенна, дезінтоксикаційна, травна, метаболічна, синтезуюча та захисна функції [1, 4].

На сьогодні доведено негативний взаємовплив дисбактеріозу товстої кишки (ДТК) та багатьох запальних захворювань різних локалізацій [5, 6]. Зокрема окремі автори [2, 4] свідчать про можливість розвитку ДТК у хворих на туберкульоз (ТБ) легень унаслідок тривалої інтоксикації,

виснаження імунної ланки, дефіциту харчування тощо. Особливе місце серед причин розвитку дисбіотичних змін ТК посідає ВІЛ-інфекція [1, 3], за якої дисбактеріоз виникає на тлі глибокого імунодефіциту.

Тривале застосування протитуберкульозних препаратів (ПТП) може опосередковано негативно впливати на рівновагу в системі мікробіоценозу кишечника шляхом пошкодження епітелію слизової оболонки, порушення її бар'єрної, моторної, секреторної функцій та зниження локального імунного захисту, що створює підґрунтя для заселення мукози умовно-патогенними чи патогенними мікроорганізмами [2]. Антимікобактеріальні препарати, які володіють ши-

роким спектром дії, особливо ті, що застосовують для лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), є ще потужнішими чинниками зміни стану мікроекології кишечника [4].

Проблема ДТК як супутнього захворювання та побічної дії протитуберкульозного лікування на сьогодні залишається розкритою не до кінця: у літературі мало даних щодо взаємовпливу ДТК та специфічного туберкульозного процесу, бракує стандартів та рекомендацій щодо діагностики ДТК у хворих на туберкульоз, не розроблені алгоритми моніторингу розвитку дисбіотичних змін, не створено стандарти профілактики та лікування дисбактеріозу при туберкульозі легень залежно від схеми етіотропної терапії.

Мета роботи — вивчити стан мікрофлори товстої кишки у хворих на туберкульоз легень залежно від спектра чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів та ВІЛ-статусу.

Матеріали та методи

Обстежено 40 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ПТП (1-ша група), 50 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (2-га група) та 30 хворих із ко-інфекцією ВІЛ-інфекція/туберкульоз легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (3-тя група), 30 практично здорових осіб як контрольна група (група ПЗО). Групи були рівноцінними за віковим та гендерним розподілом.

План обстеження хворих передбачав стандартний перелік діагностичних процедур, визначених Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 4.09.2015 р.), та додатково для оцінки стану мікрофлори ТК — бактеріологічне дослідження калу з урахуванням кількісних та якісних мікроекологічних показників. Зразок випорожнень для аналізу забирали вранці до початку прийому протитуберкульозних препаратів та доставляли у лабораторію протягом 2 год від моменту взяття. Кількість мікроорганізмів підраховували на 1 г фекалій із урахуванням кількості та розведення матеріалу. Абсолютну кількість мікроорганізмів виражали в десятковому логарифмі колонієтворних одиниць (lg КУО) на 1 г випорожнень.

У хворих 1-ї та 3-ї груп обстеження виконували до початку лікування ПТП для встановлення частоти дисбіотичних порушень, які виникли не внаслідок лікування, а під впливом тих чи тих

обтяжливих чинників та власне туберкульозного процесу. У хворих 2-ї групи аналіз калу на дисбактеріоз проводили до початку курсу хіміотерапії за 4-ю категорією.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програмного забезпечення Statistica, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Дані, які підлягали закону нормального розподілу, представлено у вигляді середнього значення та стандартного квадратичного відхилення ($M \pm s$). Для порівняння нормально розподілених даних між групами використовували критерій Стюдента. Дані, розподіл яких відрізнявся від гауссового, описували за допомогою медіани та інтерквартильного інтервалу ($Me/25\% - 75\%$ процентилі), порівнювали між собою у кількох групах за методом Краскела—Уолліса і у двох групах за допомогою критерію Манна—Уїтні. Різницю показників вважали статистично значимою за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження калу на дисбактеріоз свідчить, що патологічні зміни кількісного та якісного складу мікрофлори ТК певною мірою спостерігалися в усіх основних групах.

Порожнина мікрофлора ТК у ПЗО була представлена достатньою кількістю автохтонних облигатних анаеробних та аеробних бактерій, за винятком 4 осіб, у яких виявлено дисбіотичні зміни I ступеня, що супроводжувалися незначним зниженням (на 1–2 порядки) кількості згаданих мікроорганізмів. Основу анаеробної мікрофлори вмісту порожнини ТК у практично здорових осіб контрольної групи складали біфідо- та лактобактерії, які було виділено у середній кількості ($8,73 \pm 0,72$) та ($7,75 \pm 1,03$) lg КУО/г відповідно. Аеробна мікрофлора ТК у ПЗО була представлена переважно кишковими паличками з нормальною ферментативною активністю у середній кількості ($6,8 \pm 0,4$) lg КУО/г. У 4 хворих виділено епідермальний стафілокок та у 4 — гриби роду *Candida* в клінічно незначущих кількостях (до 3 lg КУО/г).

Ранговий аналіз варіацій Краскела—Уолліса довів наявність вірогідної різниці між показниками видового та кількісного складу облигатних представників мікрофлори ТК (біфідобактерій, лактобактерій, ешерієкокків та ешерієхій із нормальною ферментативною активністю) у досліджуваних групах ($p < 0,0001$; рис. 1).

Вміст біфідобактерій у ТК хворих на туберкульоз легень усіх груп був вірогідно нижчим, ніж у групі ПЗО ($p < 0,001$). Середній рівень біфідобактерій у хворих 1-ї групи був майже у 1,5 рази

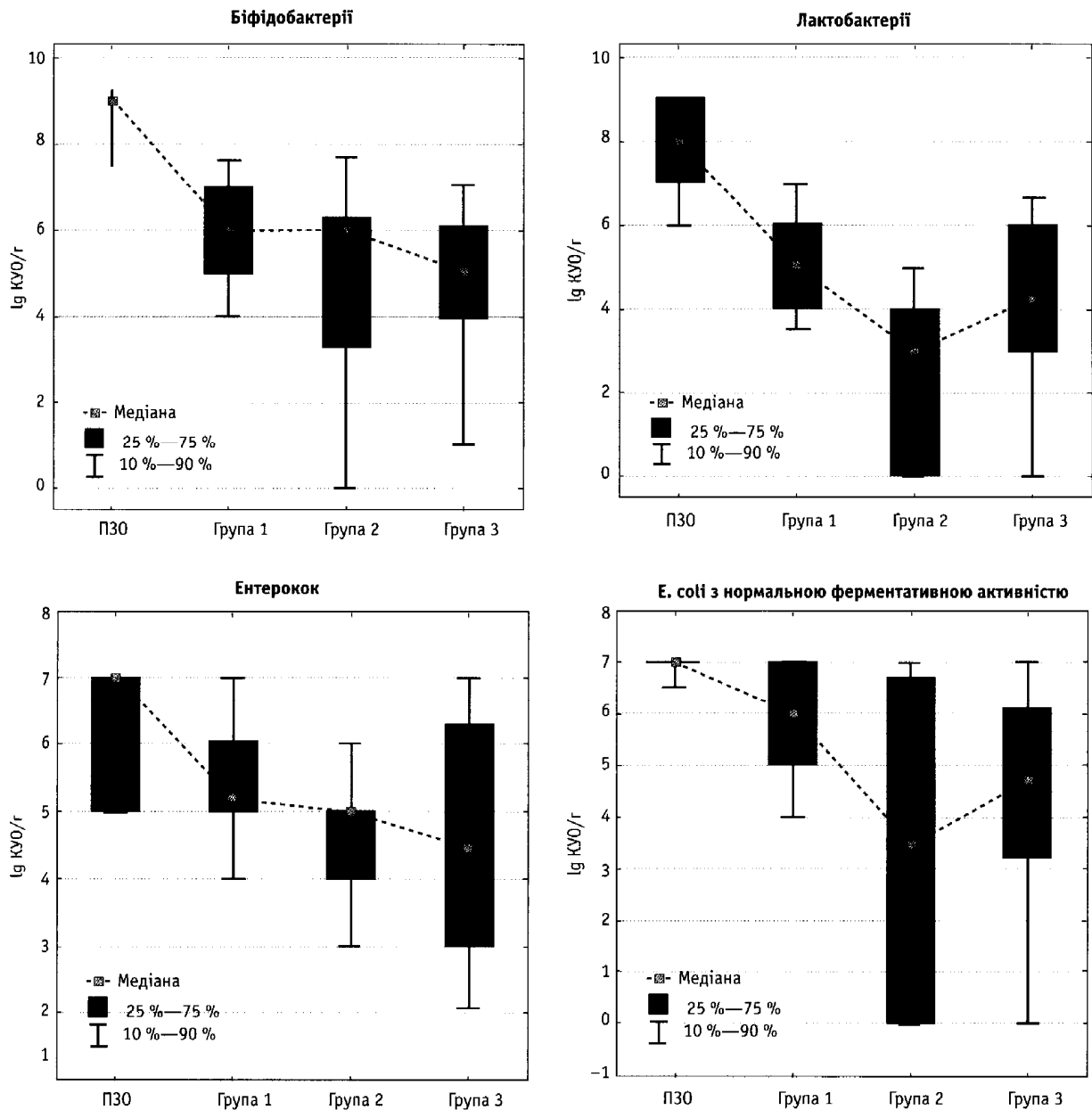


Рис. 1. Кількість облігатних бактерій у вмісті ТК хворих на туберкульоз легень

нижчим, ніж у ПЗ0, та становив $(5,96 \pm 1,43)$ lg КУО/г порівняно з $(8,73 \pm 0,72)$ lg КУО/г ($p < 0,05$). Хоча середня кількість бактерій у 2-й групі була у 1,15 разу нижчою, ніж у 1-й, вірогідної різниці між ними ($p = 0,11$) не знайдено — медіана/діапазон 6/5–7 lg КУО/г у 1-й групі порівняно з 6/3,3–6,3 lg КУО/г у 2-й, що певним чином може бути пов'язано з нижчою чутливістю непараметричних методів порівняння.

Середній вміст біфідобактерій у порожнині ТК хворих 3-ї групи був вірогідно нижчим, ніж у ПЗ0 та хворих 1-ї, і становив відповідно $(4,80 \pm 2,27)$, $(8,73 \pm 0,72)$ lg КУО/г ($p < 0,0001$) та $(5,96 \pm 1,43)$ lg КУО/г ($p = 0,01$).

Вміст лактобактерій був різко зниженим у всіх основних групах порівняно з ПЗ0 ($p < 0,0001$). Кількість молочних бацил у хворих 1-ї групи була на 2,85 lg КУО/г меншою, ніж контрольної, та становила відповідно $(5,08 \pm 1,39)$ і $(7,75 \pm 1,03)$ lg КУО/г ($p < 0,0001$). Зміни з боку лактобактерій у хворих 2-ї групи були ще виразнішими, ніж 1-ї — відповідно 3/0–4 lg КУО/г та 5/4–5 lg КУО/г ($p < 0,001$).

Середній вміст молочнокислих бацил у хворих 3-ї групи становив $(4,17 \pm 2,23)$ і був на 3,58 lg КУО/г меншим, ніж у групі ПЗ0 ($p < 0,0001$), та на 0,92 lg КУО/г меншим, ніж у хворих 1-ї ($p = 0,039$).

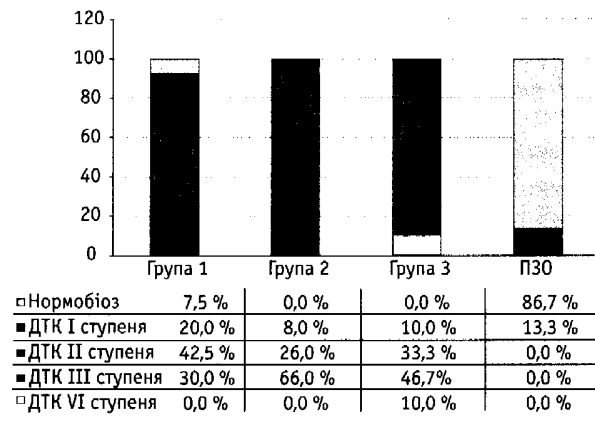


Рис. 2. Ступені ДТК у хворих на туберкульоз легень

Аналогічно з попередніми показниками, кількість повноцінних у ферментативному відношенні кишкових паличок була вірогідно зниженою у основних групах. У хворих на ВДТБ вміст згаданих мікроорганізмів становив 6/5–7 lg КУО/г, у хворих на МРТБ – 3,5/0–6,7 lg КУО/г та у хворих із ко-інфекцією – 4,75/3,2–6,1 lg КУО/г порівняно із 7/6,5–7 lg КУО/г у ПЗО ($p < 0,0001$). Кількість *E. coli* була вірогідно нижчою у хворих 2-ї та 3-ї груп порівняно з 1-ю ($p < 0,05$).

Привертає увагу той факт, що зниження вмісту молочнокислих бацил та кишкової палички з нормальною ферментативною активністю домінувало у хворих на резистентні форми туберкульозу.

Середній вміст ентерококів у хворих 1-ї групи становив $(5,50 \pm 1,13)$ lg КУО/г, що вірогідно не відрізнялося від середнього показника контрольної групи – $(5,87 \pm 1,81)$ lg КУО/г ($p = 0,3$). У 2-й групі спостерігалось вірогідне зниження вмісту ентерококів у мікрофлорі ТК порівняно з ПЗО та ВДТБ – медіана/діапазон у 2 групі становила 5/4–5 lg КУО/г порівняно з 7/5–7 lg КУО/г у ПЗО і 5,2/5–6,04 lg КУО/г у 1-й групі ($p < 0,05$).

У хворих з ко-інфекцією середній вміст ентерококів у ТК становив $(4,6 \pm 1,88)$ lg КУО/г, що вірогідно відрізнялося від показників ПЗО та хворих із ВДТБ без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$).

На тлі загального зниження кількості аеробних та анаеробних мікроорганізмів у хворих на ТБ у випорожненнях з'являлися представники умовно-патогенної мікрофлори. У 17 (42,5 %) хворих 1-ї групи виділено гриби роду *Candida*, серед яких у клінічно значимих кількостях – у 12 (30 %). Вміст грибів роду *Candida* в межах 10^4 – 10^5 спостерігався у 8 (20 %) пацієнтів та у кількості 10^6 і більше – у 4 (10 %). Умовно-патогенні ентеробактерії виявлено у 18 % випадків, з них у

14 % – у клінічно значущій кількості: у 5 (12,5 %) хворих виділено протей та у 1 (1,5 %) – цитробактер.

Характерно, що у хворих 2-ї групи не помічено вірогідного підвищення вмісту умовно-патогенних ентеробактерій порівняно з хворими із ВДТБ, що пов'язано з попереднім прийомом ПТП, які діють бактерицидно на ентеробактерії. Натомість гриби роду *Candida* виділено у 76 % хворих порівняно з 42,5 % у 1-й групі ($p < 0,05$), з них у 34 % випадків – у клінічно значущій кількості з переважанням підвищення вмісту на 3–4 порядки – у 26 % хворих порівняно з 8 % випадків підвищення вмісту на 1–2 порядки ($p < 0,05$).

Значний дефіцит облігатної мікрофлори у просвіті ТК у хворих 3-ї групи призвів до контамінації слизової оболонки умовно-патогенною флорою, найбільше – дріжджоподібними грибами, які виділялися у половині випадків та у 40 % хворих їхній вміст перевищував 3 lg КУО/г, причому у 30 % пацієнтів – на 3–4 порядки, що було вірогідно частіше, ніж у хворих 1-ї групи ($p = 0,33$).

У 26,7 % хворих 3-ї групи виділено умовно-патогенні ентеробактерії, причому у 20 % випадків у значних кількостях – у 10 % виділено протей, у 6,7 % – цитробактер, у 3,3 % – клібсїєли. У 3 (10 %) хворих виділили золотистий стафілокок: у 3,3 % випадків у кількості 3 lg КУО/г, у 3,3 % – 5 lg КУО/г та у 3,3 % – 6 lg КУО/г. У 2 хворих було виділено епідермальний стафілокок та стрептококи у межах допустимих значень.

Відмінною ознакою ВІЛ-позитивних хворих було виявлення у порожнинному вмісті ТК кишкових паличок із гемолітичними властивостями – у 6,7 % хворих у кількості 2 lg КУО/г, у 3,3 % – 4 lg КУО/г та у 3,3 % – 6 lg КУО/г.

На підставі отриманих результатів мікробіологічного дослідження калу, згідно з класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо (1991), у хворих діагностовано ДТК різного ступеня (рис. 2).

Отримані дані свідчать про високу частоту формування дисбіотичних змін у хворих із ВДТБ легень ще до початку лікування ПТП – нормальні показники мікрофлори кишечника спостерігалися лише у 7,5 % хворих 1-ї групи. Дисбактеріоз кишечника виявлено у 92,7 % випадків, що вірогідно частіше, ніж у групі ПЗО, у якій ДТК було встановлено у 13,3 % осіб ($p < 0,001$). У 1-й групі переважали дисбіотичні порушення II та III ступеня, які було діагностовано вірогідно частіше, ніж ДТК I ступеня, – у 42,5 та 30 % випадків порівняно з 20 % відповідно ($p < 0,01$). У групі ПЗО встановлено дисбіо-

тичні порушення лише I ступеня. Результати дослідження свідчать, що у хворих на туберкульоз легень дисбактеріоз кишечника розвивається не лише частіше, ніж у практично здорових, а й характеризується глибшими порушеннями складу мікрофлори.

У хворих з хіміорезистентними формами туберкульозу та у хворих із ко-інфекцією ДТК виявлено у 100 % випадків, що, ймовірно, у хворих 2-ї групи пов'язано з анамнезом прийому ПТП I ряду до встановлення діагнозу МРТБ, а у хворих 3-ї — з імуносупресією. При цьому дисбіотичні порушення у хворих 2-ї та 3-ї груп були глибшими, ніж 1-ї. В обох групах переважав ДТК III ступеня — у 66 % у 2-й групі та в 46,7 % у 3-й. У 2-й групі ДТК I ступеня спостерігався лише у 8 % випадків, а у 3-й — у 10 %, що вірогідно не відрізнялося ані між цими групами, ані від 1-ї групи ($p > 0,05$). ДТК II ступеня виявлено у 24 % хворих 2-ї та у 33,3 % 3-ї груп ($p > 0,05$), що не відрізнялося від показників 1-ї ($p > 0,05$).

У хворих 3-ї групи, на відміну від інших основних груп, у 10 % випадків встановлено

ДТК IV ступеня, який супроводжувався повною елімінацією автохтонної облигатної мікрофлори та контамінацією слизової оболонки асоціаціями умовно-патогенних мікробних агентів, чого не виявлено у ВІЛ-негативних ($p < 0,05$).

Висновки

Дисбактеріоз товстої кишки є частим фоновим захворюванням у хворих на туберкульоз легень. Його діагностують ще до початку протитуберкульозної хіміотерапії, що можна пояснити низкою таких чинників, як тривала інтоксикація, низький харчовий статус, зловживання алкоголем, імунодефіцит тощо. У хворих на мультирезистентний туберкульоз та з ко-інфекцією порушення стану мікрофлори глибші порівняно із ВІЛ-негативними у відповідь на хіміочутливі вперше діагностовані форми туберкульозу.

Результати дослідження демонструють потребу в застосуванні у хворих на туберкульоз препаратів групи пре- та пробіотиків для корекції дисбіотичних змін товстої кишки та профілактики їхнього прогресування.

Список літератури

1. Балаюк І.В. Дисбіоз/дисбактеріоз товстої кишки і параметри клітинного імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів // Буковинський мед. вісник.— 2013.— Т. 17, № 2 (66).— С. 12–17.
2. Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В. и др. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований.— 2013.— № 11.— С. 88–93.
3. Гульшаг Р.Х., Алюхин В.А., Биккинина О.И. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // Казанский мед. журн.— 2013.— Т. 94, №1.— С. 34–39.
4. Цыгина Т.Ю., Чеботарёва Т.В. Проявления дисбактериоза толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и болезни легких.— 2009.— № 12.— С. 62–68.
5. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20 (41).— P. 15163–15176.
6. Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M. et al. The role of intestinal microbiota and the immune system // European Review for Medical and Pharmacological Sciences.— 2013.— N 17.— P. 323–333.

Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Состояние микробиоценоза толстой кишки при туберкулезе легких в зависимости от спектра чувствительности микобактерий туберкулеза и у больных с коморбидностью ВИЧ/туберкулез

Цель работы — изучить состояние микрофлоры толстой кишки у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и ВИЧ-статусу.

Материалы и методы. Исследование включало 40 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам (1-я группа), 50 больных мультирезистентным туберкулезом легких (2-я группа), 30 больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез легких с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (3-я группа) и 30 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы. Всем проводили бактериологическое исследование полости содержимого толстой кишки.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту развития дисбактериоза толстой кишки у больных туберкулезом легких еще до начала этиотропного лечения по соответствующей категории, что проявлялось дефицитом или полной элиминацией облигатной микрофлоры и контаминацией слизистой оболочки толстой кишки условно-патогенными бактериями. Наиболее глубокие изменения микробиоценоза наблюдались у больных мультирезистентным туберкулезом легких и с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез.

Выводы. Дисбактериоз толстой кишки является частой патологией у больных туберкулезом легких, что определяет необходимость в применении у них препаратов группы пре- и пробиотиков для коррекции дисбиотических изменений и профилактики их прогрессирования.

Ключевые слова: туберкулез, дисбактериоз, микробиоценоз.

L.D. Todoriko, O.V. Pidverbetska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The state of colon microbiota in pulmonary tuberculosis depending on the sensitivity spectrum of mycobacterium tuberculosis and in patients with comorbidity HIV/TB

Objective — to explore and examine the state of the colon microflora in patients with pulmonary tuberculosis according to the range of sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-TB drugs and HIV status.

Materials and methods. The study included 40 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-TB drugs (group 1), 50 patients with MDR tuberculosis (group 2) and 30 patients co-infected with HIV/tuberculosis with preserved sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-TB drugs (group 3) and 30 healthy controls as a control group (group HC), who were conducted the bacteriological examination of the contents of the colon cavity.

Results and discussion. Results of the study according to appropriate category before the etiotropic treatment showed a high incidence of the colon dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis in all study groups that manifested as deficiency or complete elimination of obligate microorganisms and and contamination of mucous membrane of the colon with opportunistic bacteria. The most profound changes in microbiota were observed in patients with MDR tuberculosis and co-infection of HIV/TB.

Conclusions. Dysbiosis colon is a common pathology in patients with pulmonary tuberculosis, which determines the necessity of prescribing pre- and probiotics for these patients for the correction of existing dysbiotic changes in the colon and prevention of their progression.

Key words: tuberculosis, dysbiosis, microbiocenosis.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: mutia2@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 17 липня 2015 р.