

УДК 616.34-008.87-02:616.24-002.5-085.33'015.8

ТОДОРІКО Л.Д., ПІДВЕРБЕЦЬКА О.В.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

МІКРОБІОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ

Резюме. Метою роботи було дослідження порушень мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту фармакорезистентності до початку лікування. **Об'єкт і методи.** Проаналізовано клінічні та бактеріологічні прояви дисбактеріозу кишечника у 40 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (група 1), 50 хворих на мультирезистентний туберкульоз (група 2) і 20 хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю збудника (група 3), 30 практично здорових осіб. **Результати.** У групі 1 прояви дисбактеріозу спостерігались у 77,5 %, у групах 2 та 3 — у 96 та 100 % випадків. Мікробіологічні прояви дисбактеріозу було виявлено в 92,7 % хворих групи 1 та 100 % хворих груп 2 і 3. Дисбактеріоз I ступеня було діагностовано у 20 % хворих групи 1, у 8 % — у групі 2 та в 5 % — у групі 3. Дисбіотичні порушення II ступеня превалювали у групі 1 — у 42,5 % та спостерігались у групах 2 та 3 — у 26 та 30 %. Дисбактеріоз III ступеня вірогідно частіше мав місце в групах 2 та 3, ніж у групі 1 — у 66 та 65 % проти 30 % відповідно. **Висновок.** Результати дослідження вказують на високу частоту дисбактеріозу кишечника у хворих на туберкульоз легень до початку інтенсивної фази хіміотерапії.

Ключові слова: туберкульоз легень, дисбіоз, мікробіоценоз кишечника, хіміорезистентність.

Вступ

Проблема туберкульозу (ТБ) залишається невирішеною та актуальною для медицини протягом багатьох років [5, 6]. В Україні головні показники щодо ТБ далекі від цільових, зокрема, зареєстрована чверть усіх хворих із мультирезистентним туберкульозом (МРТБ), незважаючи на відносно невелику їх частку в загальній кількості населення. За перше півріччя 2015 року в Україні захворюваність на чутливий ТБ майже вдвічі менша, ніж за аналогічний період минулого року. Утім, за дев'ять місяців 2015 року зареєстровано стільки ж хворих на МРТБ, скільки за весь 2014 рік. Така ж ситуація з коморбідністю ТБ/ВІЛ. За даними дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні, проведеного ВООЗ, 22 % хворих на вперше виявлений туберкульоз і 56 % хворих із рецидивами виділяють мультирезистентні мікобактерії. Третина хворих на МРТБ мають туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ). Тільки в 34 % хворих на МРТБ в Україні в когорті лікування 2012 року воно було ефективним (середній показник у світі — 48 %, окремі країни досягають результату 75–80 %) [7].

З часу відкриття перших протитуберкульозних препаратів (ПТП) і до сьогодні вдалося досягти певного успіху та зменшити поширеність, захворюваність і смертність від даного захворювання. Проте навіть при

потужному розвитку сучасної медичної науки до сьогодні ще не розроблені схеми лікування, що дозволяють подолати ТБ за короткий період часу й забезпечували повну елімінацію мікобактерій туберкульозу з організму. Висока природна стійкість збудника ТБ вимагає тривалого застосування ПТП, що призводить до формування цілої низки побічних реакцій при лікуванні, сприяє збільшенню частоти випадків «неефективного лікування» та «перерваного лікування» [2, 3, 5]. Особливо важким у даному аспекті є лікування МРТБ та РРТБ, що передбачає призначення схем хіміотерапії тривалістю понад 1,5 роки із застосуванням потужних антимікробних засобів, які мають широкий спектр дії та цілу низку побічних реакцій.

На сьогодні практично не дослідженим є питання впливу туберкульозної інфекції на стан мікробіоценозу кишечника у хворих на активний туберкульоз, особливо стан мікрофлори до початку програмної хіміотерапії. Окремі дослідники вказують, що однією з побічних

Адреса для листування з авторами:
Тодоріко Лілія Дмитрівна
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

© Тодоріко Л.Д., Підвербецька О.В., 2015

© «Актуальна інфектологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

дій антимікобактеріальної терапії є пригнічення розвитку нормальної мікрофлори кишечника та розвиток дисбактеріозу. Порушення відносно стабільного якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори призводить до зниження чи втрати її важливих функцій [1, 4]. Як свідчать дані окремих досліджень [2, 3, 8, 9], дисбактеріоз кишечника відіграє вагому патогенетичну роль у зниженні імунного захисту, порушенні процесу травлення, а отже, і загального обміну речовин, що сприяє підтриманню й прогресуванню запального процесу при різних інфекційних захворюваннях, у тому числі й при туберкульозі.

Отже, проблема розвитку дисбактеріозу товстого кишечника (ДТК) у хворих на ТБ вивчена недостатньо, наслідком чого є відсутність чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування дисбіотичних порушень у хворих на туберкульоз легень.

Мета: встановити частоту розвитку дисбактеріозу товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень із різним профілем чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів до початку інтенсивної фази хіміотерапії залежно від категорії лікування.

Матеріали й методи дослідження

Для проведення дослідження нами було обстежено 40 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів (група 1), 50 хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (група 2) та 20 хворих на туберкульоз легень із розширеною медикаментозною стійкістю (РРТБ) (група 3), 30 практично здорових осіб (група ПЗО).

Оцінку стану мікрофлори товстого кишечника проводили за результатами бактеріологічного дослідження калу з урахуванням кількісних та якісних мікроекологічних показників. У хворих на ВДТБ дане обстеження виконувалось до початку лікування ПТП I ряду, у хворих на МРТБ та РРТБ — до початку курсу лікування ПТП за 4-ю категорією.

Зразок калу для аналізу забирався вранці до прийому ПТП та доставлявся у лабораторію протягом 2 годин.

Абсолютна кількість мікроорганізмів виражалась у десятковому логарифмі колонієутворюючих одиниць на 1 г випорожнень. Ступені дисбактеріозу визначали за класифікацією І.Б. Куваєвої та К.С. Ладодо 1991 р. [2].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення Statistica, версія 10.0.228.8 (StatSoft, Inc.). Вибірки даних перевіряли на нормальність за критерієм Шапіро — Уїлка. Для порівняння даних двох груп з нормальним розподілом використовували критерій Стьюдента. Порівняння груп з різним розподілом та груп з розподілом, відмінним від нормального, проводили за критерієм Манна — Уїтні. Різниця показників вважалась статистично значимою при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз результатів дослідження за детальним опитуванням хворих та анамнестичними даними дозволив установити, що на момент верифікації діагнозу вперше діагностованого туберкульозу у групі 1 скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були відмічені в значній частині пацієнтів — 77,5 % випадків. У структурі клінічної симптоматики ДТК у пацієнтів групи 1 переважали метеоризм (72,5 % хворих), відчуття дискомфорту в животі (62,5 %), зміна консистенції випорожнень та нерегулярність дефекації (57,5 %). У 25 % пацієнтів відмічались скарги на рідку консистенцію випорожнень і збільшення добової частоти випорожнень, і ще в 32,5 % хворих — на переважання констипації. Переважна більшість хворих відмічала поєднання 2 та більше симптомів (72,5 %). Скарги з боку органів ШКТ у хворих на ВДТБ подані в табл. 1.

Аналіз отриманих даних дозволив зробити висновок, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ще до початку прийому ПТП мають місце клінічні прояви ДТК. Порівнюючи отримані дані із результатами опитування практично здорових осіб, ми дійшли висновку, що клініка ДТК вірогідно частіше зустрічається у хворих на ТБ легень, ніж у середньостатистичних відносно здорових осіб — у групі ПЗО лише в 3 осіб (10 %) було встановлено скарги на метеоризм ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту у хворих на туберкульоз легень із різним профілем фармакорезистентності, %

Скарги	ПЗО, n = 30	Група 1, n = 40	Група 2, n = 50	Група 3, n = 20
Метеоризм	10	72,5	88	90
Дискомфорт у животі	0	62,5	72	80
Зміна характеру та частоти випорожнень	0	57,5	66	75
Часті рідкі випорожнення	0	25	32	40
Переважаюча констипація	0	32,5	34	35
Нудота	0	10	20	30
Періодичні болі в животі	0	7,5	18	25
Поєднання 2 та більше симптомів	0	72,5	82	100
Усього	10	77,50	96	100

Таблиця 2. Ступені дисбактеріозу товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень з різними варіантами фармакорезистентності

Ступінь дисбактеріозу	Групи обстежуваних хворих							
	Група 1, n = 40		Група 2, n = 50		Група 3, n = 20		ПЗО, n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Відсутній	3	7,5	0	0	0	0	26	86,7
I	8	20	4	8	1	5	4	13,3
II	17	42,5	13	26	6	30	0	0
III	12	30	33	66	13	65	0	0

Враховуючи, що хворі групи 2 та 3 мали анамнез лікування ПТП до встановлення резистентності збудника ТБ, пред'явлення скарг з боку органів ШКТ у них спостерігалось вірогідно частіше, ніж у хворих групи 1, які не отримували ПТП, — у 96 % випадків у групі 2 та у 100 % випадків у групі 3 проти 77,5 % у групі 1 ($p < 0,01$).

Як продемонстровано в табл. 1, у групах 2 та 3 тенденція щодо частоти виявлених скарг була аналогічною такій у групі 1: найчастіше хворі скаржились на метеоризм — у 88 та 90 % випадків у групах 2 та 3 відповідно, дискомфорт у животі, що проявлявся бурчанням, відчуттям здуття живота тощо, — у 72 та 80 % відповідно, зміну характеру та частоти випорожнень — у 66 та 75 % випадків, часті випорожнення рідкої консистенції у групі 2 зустрічались в 32 %, у групі 3 — у 40 %, запори — у 34 та 35 % хворих відповідно. У 20 % хворих групи 2 та 30 % групи 3 періодично було відмічено нудоту та в 18 і 20 % хворих відповідно — періодичні больові відчуття в животі. Усі скарги частіше спостерігались у хворих груп 2 та 3, ніж у групі 1, проте дана різниця не була статистично вірогідною щодо кожної зі скарг окремо ($p > 0,05$). Проте в групі 3 поєднання 2 та більше симптомів було вірогідно частішим, ніж у хворих групи 1 ($p < 0,05$).

Основним методом встановлення діагнозу дисбактеріозу товстого кишечника було бактеріологічне дослідження калу, результати якого інтерпретувались з урахуванням наявності клінічної симптоматики. Результати аналізу калу на дисбактеріоз в обстежуваних хворих подані в табл. 2.

Обговорення

Отримані дані свідчать про високу частоту формування дисбіотичних змін у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ще до початку лікування протитуберкульозними препаратами — нормальні показники мікрофлори кишечника у хворих групи 1 спостерігались лише в 7,5 % осіб. Дисбактеріоз кишечника в групі 1 було виявлено в 92,7 % випадків, що вірогідно частіше, ніж у групі ПЗО, у якій ДТК було встановлено в 13,3 % осіб ($p < 0,001$). У групі 1 спостерігалось переважання дисбіотичних порушень II та III ст., які було діагностовано вірогідно частіше, ніж ДТК I ст., — у 42,5 та 30 % випадків проти 20 % відповідно ($p < 0,01$). У групі ПЗО було встановлено дисбі-

отичні порушення лише I ст. Результати дослідження свідчать, що у хворих на туберкульоз легень дисбактеріоз кишечника не лише розвивається частіше, ніж у представників практично здорового населення, але й характеризується більш глибокими порушеннями складу мікрофлори кишечника.

У хворих на хіміорезистентні форми туберкульозу ДТК було виявлено в 100 %, що, ймовірно, пов'язано з анамнезом прийому ПТП I або I та II рядів до встановлення діагнозу МРТБ та РРТБ, а також більш тривалим та тяжким перебігом специфічного запального процесу в даних хворих. При цьому дисбіотичні порушення в групах 2 та 3 були більш глибокими, ніж у групі 1. В обох групах переважав ДТК III ст. — у 66 % у групі 2 та 65 % у групі 3, що було вірогідно частіше, ніж у хворих на ВДТБ ($p < 0,001$). ДТК I ст. мав місце у 8 % у групі 2, а ДТК II ст. — у 24 % випадків.

Висновки

Установлена висока частота розвитку дисбактеріозу товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень ще до початку програмної протитуберкульозної терапії. Виявлено, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень дисбіотичні порушення зустрічались у 92,7 % випадків з переважанням змін II та III ступенів. У хворих на туберкульоз легень із мультирезистентною та розширеною стійкістю збудника дисбактеріоз кишечника спостерігався в 100 % випадків до початку хіміотерапії за четвертою категорією та характеризувався більш вираженими мікробіоценозними порушеннями порівняно із випадками вперше діагностованого туберкульозу. У 83,8 % випадків серед вперше діагностованих хворих, у 96 % хворих на мультирезистентний туберкульоз і у 100 % випадків туберкульозу із розширеною резистентністю збудника дисбактеріоз кишечника супроводжувався патогномічною клінічною симптоматикою.

Аналіз наведених результатів дослідження свідчить про необхідність призначення пре- та пробіотиків у динаміці комплексного лікування туберкульозу легень незалежно від профілю фармакорезистентності, що дозволить не лише відновити функціонування мікробіоценозу кишечника, усунути прояви дисбактеріозу, але й сприятиме підвищенню ефективності лікування та значно покращить самопочуття та якість життя хворих.

Список літератури

1. Борщ С.К. Мікробіологічне обґрунтування корекції мікробіоценозу при кишкових дисбактеріозах: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / С.К. Борщ. — К., 2010. — 23 с.
2. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта / Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2013. — № 11. — С. 88-93.
3. Павлова Е.С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е.С. Павлова. — М., 2005. — 115 с.
4. Скрыпник И.Н. Эффективность и безопасность современных спорообразующих пробиотиков при лечении нарушений

микробиоценоза кишечника / И.Н. Скрыпник, А.С. Маслова // Здоровье Украины. — 2013. — № 22 (323). — С. 28-30.

5. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміо-резистентного туберкульозу на сучасному етапі / Л.Д. Тодоріко // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 4. — С. 38-41.

6. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2001–2012 роки) / МОЗ України, Центр мед. статистики МОЗ України; гол. ред. О.К. Толстанов; відп. ред. Т.А. Александріна [та ін.]. — К., 2013. — 128 с.

7. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en

8. Stephen M. Collins. A role for the gut microbiota in IBS // Stephen M. Collins // Gastroenterology & Hepatology. — 2014. — Vol. 11. — P. 497-505.

9. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Pichieroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2013. — 17. — P. 323-333.

Отримано 18.10.15 ■

Тодоріко Л.Д., Подвербечкая Е.В.
ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Целью работы было исследование нарушений микробиоценоза толстого кишечника у больных туберкулезом легких в зависимости от варианта фармакорезистентности до начала лечения. **Объект и методы.** Проанализированы клинические и бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у 40 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза (группа 1), 50 больных мультирезистентным туберкулезом (группа 2) и 20 больных туберкулезом легких с расширенной резистентностью возбудителя (группа 3), 30 практически здоровых лиц. **Результаты.** В группе 1 проявления дисбактериоза наблюдались в 77,5 %, в группах 2 и 3 — в 96 и 100 % случаев. Микробиологические проявления дисбактериоза были обнаружены у 92,7 % больных группы 1 и 100 % больных групп 2 и 3. Дисбактериоз I степени был диагностирован у 20 % больных группы 1, у 8 % — в группе 2 и у 5 % — в группе 3. Дисбиотические нарушения II степени преобладали в группе 1 — 42,5 % случаев и наблюдались в группах 2 и 3 у 26 и 30 % пациентов. Дисбактериоз III степени достоверно чаще имел место в группах 2 и 3, чем в группе 1: в 66 и 65 % случаев против 30 % соответственно. **Вывод.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких до начала интенсивной фазы химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, дисбиоз, микробиоценоз кишечника, химиорезистентность.

Todoriko L.D., Pidverbetska O.V.
HSEI of Ukraine «Bukovinean State Medical University», Ukraine

GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE DRUG RESISTANCE TYPE BEFORE TREATMENT

Summary. The aim was to investigate violations of microbiota of the large intestine in patients with pulmonary tuberculosis depending on the type of drug resistance before treatment. **Subjects and methods.** Clinical and bacteriological signs of intestinal dysbiosis were analyzed in 40 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with preserved sensitivity of Mycobacterium tuberculosis (group 1), 50 patients with multi-drug resistant tuberculosis (group 2) and 20 patients with extensively drug resistant pulmonary tuberculosis (group 3), 30 healthy individuals. **Results.** In group 1 manifestations of dysbiosis were observed in 77.5 % of cases, in group 2 and 3 — in 96 and 100 % of cases, respectively. Microbiological manifestations of dysbiosis were detected in 92.7 % of the patients in group 1 and in 100 % of the patients in groups 2 and 3. Dysbacteriosis of the I stage was diagnosed in 20 % of the patients of group 1, in 8 % in group 2 and in 5 % in group 3. Dysbiotic violation of the II stage prevailed in the group 1 — 42.5 % of cases and was observed in groups 2 and 3 in 26 and 30 % of cases, respectively. Dysbacteriosis of the III stage occurred in 66 and 65 % of patients vs. 30 %, respectively. **Conclusion.** The results indicate a high incidence of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis before the initial phase of treatment.

Key words: lung tuberculosis, dysbiosis, intestine microbiocenosis, drug resistance.