



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

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

В статье представлены факторы риска развития синдрома кишечной диспепсии (СКД) у 109 больных туберкулезом в процессе противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и результаты оценки состояния микробного биоценоза кишечника 30 больных туберкулезом до начала ПТХ. Значимыми факторами в развитии СКД явились: наличие ВИЧ-инфекции, количество принятых доз противотуберкулезных препаратов, наличие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Еще до начала ПТХ у пациентов регистрировались нарушения со стороны кишечной микрофлоры, которые характеризовались снижением количественного содержания облигатных представителей, ростом частоты и количества факультативных и транзиторных бактерий.

Ключевые слова: противотуберкулезная химиотерапия, микрофлора кишечника, синдром кишечной диспепсии

Для цитирования: Холодов А. А., Захарова Ю. В., Отдушкина Л. Ю., Пьянзова Т. В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>

Risk Factors of Dyspeptic Syndrome in Patients Staying in a Tuberculosis In-Patient Unit and the State of Intestinal Microflora of Patients before the Start of Anti-Tuberculosis Therapy

A. A. KHOLODOV, YU. V. ZAKHAROVA, L. YU. OTDUSHKINA, T. V. PYANZOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The article describes risk factors for the development of intestinal indigestion syndrome (IIS) in 109 patients with tuberculosis while they were receiving anti-tuberculosis chemotherapy (ATCT) and the results of assessment of the intestinal microbial population in 30 patients with tuberculosis before chemotherapy start. The following factors made significant contribution to development of intestinal indigestion syndrome: HIV infection, the number of doses of anti-tuberculosis drugs taken, and chronic gastrointestinal diseases. Even before the start of chemotherapy, the patients had disorders of the intestinal microflora, which were characterized by a decrease in the quantity of obligate bacteria, and higher frequency and number of facultative and transient bacteria.

Key words: anti-tuberculosis chemotherapy, intestinal microflora, intestinal indigestion syndrome

For citations: Kholodov A. A., Zakharova Yu. V., Otdushkina L. Yu., Pyanzova T. V. Risk factors of dyspeptic syndrome in patients staying in a tuberculosis in-patient unit and the state of intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 4, P. 46-51 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51>

Для корреспонденции:

Пьянзова Татьяна Владимировна
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Микрофлора кишечника – важная часть организма человека, выполняющая иммунную, защитную, метаболическую, каталитическую, эндокринную, гомеостатическую функции. Недавние исследования связывают дисбиотические нарушения в кишечнике с нарушением иммунной защиты в отношении туберкулезной инфекции, повышенным риском рецидива туберкулезного процесса [12, 17], поскольку установлено, что микрофлора толстой кишки участвует в функционировании иммунитета [14]. Негативные изменения микробиоценоза кишечника сопровождаются нарушением его вышеописанных функций, а также развитием клинически выраженного синдрома кишечной диспепсии (СКД) [8].

Достижение целей глобальной стратегии ликвидации туберкулеза представляет трудности, в первую очередь из-за высокой распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, который требует увеличения количества препаратов для противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и пролонгирования сроков лечения. В литературе имеются данные о негативном действии противотуберкулезных препаратов (ПТП) на микрофлору кишечника вплоть до глубокого дисбиоза [13]. В структуре лекарственных осложнений при ПТХ лекарственно-устойчивого туберкулеза гастроинтестинальные поражения занимают ведущие позиции [8, 9]. Диспептический синдром зачастую тяжело переносится пациентами на начальных

этапах лечения, что может приводить к снижению приверженности пациентов к терапии [1]. Чаще всего проявления гастроинтестинальных реакций удается скорректировать медикаментозно, однако в 19,5% случаев требуется отмена ПТП [8]. Чаще всего отмене подлежат парааминосалициловая кислота [18], протионамид [11, 16]. Помимо расширения использования антибактериальных препаратов, фактором, связанным с риском развития СКД, может являться ВИЧ-инфекция [2, 10]. Несколько крупных зарубежных исследований показали противоречивые результаты по связи диспептического синдрома с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и). Так, по данным Н. Huerga et al. (2017), в группе ТБ/ВИЧ-и преобладал диспептический синдром в виде тошноты/рвоты (45,9%) и диареи (41,8%) в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции [15]. Однако Е. Sagwa et al. (2013) значимых различий по диспептическому синдрому между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезом органов дыхания не нашли [19], описаны единичные случаи диареи у ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом [5]. При этом опубликованы данные о связи между приемом ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и формированием гастроинтестинальных расстройств [16].

В исследовании З. Е. Линевой и др. (2013) среди 500 больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) установлено, что наиболее часто встречается снижение количества представителей облигатной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium* spp. в 90,3% случаев), а также сдвиги в составе транзиторной микрофлоры и «усиление» патогенности представителей вида *E. coli*. Установлена связь выраженности этих сдвигов с клиническими проявлениями диспепсии, однако акцент сделан на гепатотоксические реакции [4]. В ходе исследования В. А. Пузанова и др. (2020) выявлена зависимость качественно-количественного состава микрофлоры кишечника от возраста: для взрослых пациентов с туберкулезом наиболее характерны сдвиги в количестве *Enterococcus* spp. и *E. coli*, которое значительно изменялось в динамике на фоне ПТХ, равновесие склонялось в сторону *E. coli hly+*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Candida* spp. [7]. В настоящее время остается неясным вопрос о состоянии микрофлоры кишечника больного туберкулезом до старта ПТХ и в процессе ее проведения. Кроме того, недостаточно изученными являются возможности прогнозирования развития клинически значимого СКД у больных туберкулезом в процессе лечения.

Цель исследования: изучить факторы риска развития клинически значимого СКД у пациентов в условиях противотуберкулезного стационара и оценить состояние микробного биоценоза кишечника больных туберкулезом до начала ПТХ.

Материал и методы

Исследование проводилось в Кемеровском областном клиническом фтизиопульмонологическом медицинском центре им. И. Ф. Копыловой (г. Кемерово) и включало 2 этапа. На первом этапе исследован микробиоценоз кишечника больных туберкулезом до начала ПТХ ($n = 30$). Критериями включения пациентов в исследование явились: отсутствие клинических проявлений диспепсии, отсутствие в анамнезе приема ПТП. Критерии не включения: выраженный иммунодефицит (количество $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл), вирусные гепатиты, когнитивные нарушения, прием пробиотических препаратов в течение 2 мес. до исследования.

Возраст пациентов составил 40,5 (36,5; 48,75) года, мужчин было 23 (76,7%), женщин – 7 (23,3%). Среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный – у 13 (43,3%) и диссеминированный – у 12 (40,0%) пациентов, реже встречался фиброзно-кавернозный туберкулез – у 4 (13,4%), туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (3,3%). Выраженный иммунодефицит ($CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл) являлся критерием не включения ввиду установленного ранее его влияния на размножение патогенной микрофлоры и нарушение колонизационной резистентности в биотопе [10]. Среди исследуемых пациентов ВИЧ-позитивными являлись 17 (56,7%), медиана $CD4^+$ -лимфоцитов составила 352 (250; 417) кл/мкл.

На втором этапе проведено сплошное исследование, направленное на изучение факторов риска развития диспепсии, в которое включено 109 больных туберкулезом, находящихся на стационарном лечении. Проведены анализ медицинской документации, анкетирование пациентов на предмет наличия СКД. В выборку включены 27 (24,8%) женщин и 82 (75,2%) мужчины. Средний возраст пациентов составил 38 (32; 42) лет. В структуре сопутствующей патологии наблюдали ВИЧ-инфекцию у 60 чел., токсический гепатит – у 16 чел., энтероколит – у 7 чел., хронический гастродуоденит – у 5 чел., желчекаменную болезнь – у 3 чел., единичные случаи кандидоза кишечника, пневмонии и пиелонефрита. Все пациенты на момент исследования принимали ПТХ. Лечение по I и III режимам получали 27 (23,9%) пациентов, по II режиму – 8 (7,3%), по IV режиму – 61 (56,0%), по V режиму – 13 (11,9%). Изониазид получали 27 (24,8%) пациентов, рифампицин – 35 (32,1%), пипразинамид – 35 (32,1%), этамбутол – 95 (87,2%), фторхинолоны – 82 (75,2%), аминогликозиды – 14 (12,8%), циклосерин, протионамид и бедаквилин – 74 (67,9%) пациента. В ходе исследования пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 51$) с клиническими проявлениями СКД, 2-я группа ($n = 58$) без них.

Исследование кишечной микрофлоры проводили количественным бактериологическим методом. Ма-

териалом исследования был кал, который забирали у пациентов в стерильный одноразовый контейнер утром в день исследования. Транспортировку в научную лабораторию кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава РФ осуществляли в течение 2 ч от момента забора материала. На преаналитическом этапе проводили разведение материала в стерильном физиологическом растворе от 10^{-1} до 10^{-9} [6]. Аналитический этап заключался в высевах разведенного материала на селективные и дифференциально-диагностические среды в объеме 0,1 мл. Для выделения *Bifidobacterium* spp. использовали бифидум-среду, для *Lactobacterium* spp. – тиогликолевую среду, для энтерококков – энтерококк-агар, для энтеробактерий – среду Эндо, для стафилококков – желточно-солевой агар, для грибов – среду Сабуро, для клостридий – среду Вильсона – Блэра. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли на основании фенотипических свойств: морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических. Биохимические свойства изучали с помощью коммерческих тест-систем: АНАЭРО-TEST 23 (*Lachema diagnostica* s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (*Lachema diagnostica* s.r.o, Чехия), ENTEROtest 24 (*Lachema diagnostica* s.r.o, Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Проводили пересчет полученных данных на 1 г материала, результаты выражали в lg КОЕ/г. Интерпретацию результатов осуществляли на основании региональных норм [3] и отраслевого стандарта [6].

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными данными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). При сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали

хи-квадрат (χ^2) Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). Рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом. Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха – Ме (25-й; 75-й). Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования

По данным бактериологического исследования у всех обследованных пациентов регистрировали нарушения микрофлоры кишечника. По 36,7% приходилось на микробиологические нарушения II и III степени, и только у 26,7% установлен дисбиоз I степени. Анаэробных и факультативно анаэробных представителей постоянной микробиоты, в частности *Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp., *E. coli lac+*, *E. Faecalis*, обнаруживали в толстокишечном биотопе у всех обследованных пациентов (табл.).

Нарушения микрофлоры характеризовались снижением количественного содержания облигатных микроорганизмов. Значительно была снижена концентрация представителей *Bifidobacterium* spp., она составила 8 (7; 8) lg КОЕ/г при региональной норме 9,5 (9; 10) lg КОЕ/г. Количество *Lactobacterium* spp. в среднем составило 6 (6; 8) lg КОЕ/г, типичных эшерихий 6 (5; 6) lg КОЕ/г. По региону данные показатели составляют 7,5 (7; 8) lg КОЕ/г. Содержание фекальных энтерококков было в пределах нормы – 6 (5; 6,7) lg КОЕ/г. Среди условно-патогенных бактерий преобладали грамотрицательные палочки – представители семейства *Enterobacteriaceae*, на них приходилось 57,4%, тогда как кокковая по-

Таблица. Состав микрофлоры кишечника больных туберкулезом до приема противотуберкулезных препаратов

Table. The composition of the intestinal microflora of patients with tuberculosis before treatment with anti-tuberculosis drugs

Группа	Представители микрофлоры	Полученное значение, lg КОЕ/г	Региональная норма, lg КОЕ/г	Результат
		Ме (25-й; 75-й квартили)	Ме (25-й; 75-й квартили)	
Облигатная микрофлора	<i>Bifidobacterium</i> spp.	8 (7; 8)	9,5 (9; 10)	↓
	<i>Lactobacterium</i> spp.	6 (6; 8)	7,5 (7; 8)	↓
Факультативная грамотрицательная микрофлора	<i>E. coli lac+</i>	5,5 (5; 6)	7,5 (7; 8)	↓
	<i>E. coli lac-</i>	6 (5; 6)	3 (2; 4)	↑
	<i>E. coli hly+</i>	4 (4; 4)	3 (2; 4)	↑
	Другие условно-патогенные энтеробактерии	4 (4; 6)	3 (2; 4)	↑
Факультативная грамположительная микрофлора	<i>Enterococcus</i> spp.	6 (5; 6,7)	6,5 (6; 7)	↓
	<i>S. epidermidis</i>	4 (4; 4)	4 (3; 5)	норма
	<i>Streptococcus</i> spp.hly+	5 (4,5; 5,5)	3 (2; 4)	↑
Грибы	<i>Candida</i> spp.	4 (2; 4)	3 (2; 4)	↑

Примечания: lg КОЕ/г – логарифм колониеобразующих единиц на грамм материала; Ме – медиана; ↑ – значение выше нормы; ↓ – значение ниже нормы

тенциально патогенная микрофлора встречалась в 42,6% случаев. С одинаковой частотой (13,3%) у пациентов в кишечнике вегетировали кишечные палочки с измененными биологическими свойствами – *Escherichia coli lac*- и *Escherichia coli hly*+. При этом количественный уровень лактозонегативных эшерихий был в 15 раз выше, чем гемолитических *E. coli*, 5,5 (5; 6) и 4 (4; 4) lg КОЕ/г. У 16,7% пациентов обнаружены представители рода *Klebsiella* – 6 (4; 6) lg КОЕ/г. Кроме того, у пациентов выделяли другие энтеробактерии, такие как микроорганизмы родов *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Kluyvera* в концентрациях, превышающих диагностические, – 4 (4; 6) lg КОЕ/г. Кокковая условно-патогенная микрофлора была представлена бактериями рода *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Среди стафилококков 43,3% изолятов обладали гемолитической активностью, при этом их количественное содержание чаще составляло 4 lg КОЕ/г. Все стрептококки проявляли β-гемолитическую активность, их количество было выше, чем у стафилококков, и составило 5 (4,5; 5,5) lg КОЕ/г. О нарушениях в составе микрофлоры свидетельствует появление в биотопе 16,7% пациентов «несвойственной» микрофлоры, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, которая является сапрофитом. Грибы-микромикоты рода *Candida*, также имеющие аэробный характер дыхания, обнаружены в 93,3% случаев в количестве 4 (2; 4) lg КОЕ/г. При этом в видовой структуре преобладали *C. albicans*, их было 85,7%, а *Candida* других видов – 14,3%.

Среди пациентов, находящихся на ПТХ, клинически значимый СКД имел место у 42 (82,3%) мужчин и 9 (17,6%) женщин (1-я группа), без диспепсии было 40 (68,9%) мужчин и 18 (31%) женщин (2-я группа) ($\chi^2 = 2,610$; $p = 0,107$). Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 37 лет (33; 42), во 2-й – 38,5 (32; 46) года ($p = 0,300$). Социальная дезадаптация имела место у 39 (76,4%) пациентов (1-я группа) и у 37 (63,7%) лиц (2-я группа) ($\chi^2 = 2,066$; $p = 0,151$). Пациентов с ВИЧ-инфекцией в 1-й группе было 36 (70,5%), во 2-й группе – 24 (41,3%) человека ($\chi^2 = 9,356$; $p = 0,003$, ОШ = 3,4 при 95%-ном ДИ 1,53-7,54). При детальной характеристике гастроинтестинальных реакций в когорте ВИЧ-положительных пациентов выявлен СКД в виде диареи у 25 (69,4%) пациентов, метеоризма – у 14 (38,8%), боли в мезогастральной области – у 18 (50,0%). Симптомы желудочной диспепсии встречались значительно реже – тошнота и изжога по 1 (2,7%) пациенту. Гастроинтестинальные реакции у пациентов развивались с 3-й нед. ПТХ. Количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов 1-й группы составило 148,5 (93,75-249,75) кл/мкл, у пациентов 2-й группы – 300,5 (182,5-362,25) кл/мкл ($p = 0,0004$).

Туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) страдали

в 1-й группе 40 (78,5%) пациентов, во 2-й группе – 34 (58,6%) человека ($\chi^2 = 4,886$; $p = 0,028$; ОШ = 2,5 при 95%-ном ДИ 1,10-5,99). Количество принятых суточных доз препаратов, входящих в схемы лечения по I, II, III, IV и V режимам ПТХ, у лиц 1-й группы составило 80 (32,5; 159), у лиц 2-й группы – 41,5 (30; 66,5). В 1-й группе пациентов 16 (31,3%) человек с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит С) и 35 (68,6%) человек без заболеваний печени, во 2-й группе – 16 (27,5%) и 42 (72,4%) человека соответственно ($\chi^2 = 0,188$; $p = 0,665$). С хроническими заболеваниями кишечника в 1-й группе наблюдались 20 (39,2%) человек, без хронических заболеваний кишечника – 11 (21,5%) человек, во 2-й группе – 12 (20,6%) и 46 (79,3%) человек соответственно ($\chi^2 = 2,473$; $p = 0,035$; ОШ 2,4 при 95%-ном ДИ 1,05-5,77). Выявлена высокая доля хронических заболеваний ЖКТ у пациентов 1-й группы: так, у 16 (31,3%) был установлен вирусный гепатит, у 7 (13,7%) – неспецифический энтероколит, у 1 (1,9%) – кандидоз кишечника, у 5 (8,4%) – хронический гастродуоденит, у 3 (5,8%) – желчекаменная болезнь. Не предъявляли жалоб 10 (9,1%) человек, а признаки СКД выявлены только при проведении предметного анкетирования.

Выводы

1. Частота развития гастроинтестинальных реакций у пациентов стационарных противотуберкулезных отделений в ходе ПТХ составила 46,7%. Ими преимущественно явились проявления СКД (диарея, метеоризм, болевой синдром).

2. Факторами риска развития СКД явились: наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ (ОШ = 2,4), МЛУ/ШЛУ-туберкулез (ОШ = 2,5), ВИЧ-инфекция (ОШ = 3,4). Уровень CD4⁺-лимфоцитов может использоваться в качестве дополнительного прогностического критерия развития СКД: количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов с СКД – 148,5 (93,75-249,75) кл/мкл, без СКД – 300,5 (182,5-362,25) кл/мкл ($p = 0,0004$).

3. Еще до начала ПТХ у пациентов регистрировались нарушения со стороны кишечной микрофлоры, которые характеризовались снижением количественного содержания облигатных представителей, ростом частоты и количества факультативных и транзиторных бактерий. Выраженные микробиологические нарушения II и III степени составляли 73,3%, дисбиоз I степени был у 26,7%.

4. Результаты изучения особенностей микробного пейзажа толстокишечного содержимого у пациентов с туберкулезом до начала ПТХ создают основы для создания пробиотических композиций для данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Покровская А. В., Климова Ю. А., Викторова И. Б., Зими́на В. Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 46-53.
- Зими́на В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 3. – С. 15-21.
- Леванова Л. А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 289 с.
- Линева З. Е. и др. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 12. – С. 88-93.
- Мордык А. В., Ситникова С. В., Пузырева Л. В., Назарова О. И., Фурсевич Л. Н. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 69-75.
- Приказ об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г.
- Пузанов В. А., Комиссарова О. Г., Никоненко Б. В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 37-43.
- Родина О. В., Борисов С. Е., Иванова Д. А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
- Хасанова Г. Р. и др. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 1.
- Brust J. C. M., Shah N. S., van der Merwe T. L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa // J. Acquired Imm. Def. Syndrom. – 2013. – Vol. 4, № 62. – P. 436-440.
- Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis* // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 26-56.
- Eribo O. A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? // Cell. Mol. Life Sci. – 2020. – № 77. – P. 1497-1509.
- Honda K., Littman D. R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // Nature. – 2016. – № 535 (7610). – P. 75.
- Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2017. – Vol. 3, № 21. – P. 314-319.
- Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
- Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I. L. (2019) Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis* // Mucosal Immunol. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 772.
- O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 3, № 19. – P. 416-424.
- Sagwa E., Ruswa N., Musasa J. P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection // Drug. Safety. – Vol. 11, № 36. – P. 1087-1096.

REFERENCES

- Degtyareva S.Yu., Beloborodova E.N., Pokrovskaya A.V., Klimova Yu.A., Viktorova I.B., Zimina V.N. The safety of treatment of multiple drug resistant tuberculosis in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 3, pp. 46-53. (In Russ.)
- Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Samoylova A.G. The efficacy of surgical treatment of patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)
- Levanova L.A. *Mikroekologiya kishechnika cheloveka, korrektsiya mikroflory pri disbioticheskikh sostoyaniyakh. Diss. dokt. med. nauk.* [Microbial ecology of the Western Siberia intestine, management of bacterial population in case of dysbiosis. Doct. Diss.]. Moscow, 2003. 289 p.
- Lineva Z.E. et al. Clinical and bacteriological manifestations of intestinal dysbiosis in patients with pulmonary tuberculosis complicated by contaminant diseases of the gastrointestinal tract. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2013, no. 12, pp. 88-93. (In Russ.)
- Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Nazarova O.I., Fursevich L.N. Evaluation of the manifestations of HIV infection and the results of treatment of patients with tuberculosis in a specialized hospital. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2015, vol. 7, no. 1, pp. 69-75. (In Russ.)
- The Edict On Approval of the Industry Standard for Protocol of Patient Management. Intestinal dysbacteriosis. Order No. 231 as of June 09, 2003 by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)
- Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37-43. (In Russ.)
- Rodina O.V., Borisov S.E., Ivanova D.A. Adverse reactions to various regimens of chemotherapy in respiratory tuberculosis patients. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2020, no. 2, pp. 44-54. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
- Khasanova G.R. et al. Changes of intestinal microbiota in patients with HIV. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, vol. 94, no. 1. (In Russ.)
- Brust J.C.M., Shah N.S., van der Merwe T.L. et al. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J. Acquired Imm. Def. Syndrom*, 2013, vol. 4, no. 62, pp. 436-440.
- Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2018, no. 9, pp. 26-56.
- Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M. et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, no. 77, pp. 1497-1509.
- Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, no. 535 (7610), pp. 75.
- Huerga H., Bastard M., Kamene M. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 3, no. 21, pp. 314-319.
- Isaakidis P., Varghese B., Mansoor H. et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e40781. doi: 10.1371/journal.pone.0040781.
- Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. (2019) Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 772.
- O'Donnell M.R., Padayatchi N., Kvasnovsky C. et al. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 3, no. 19, pp. 416-424.
- Sagwa E., Ruswa N., Musasa J.P. et al. Adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A comparison between patients with or without human immunodeficiency virus co-infection. *Drug Safety*, vol. 11, no. 36, pp. 1087-1096.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.

Холодов Артем Андреевич

клинический ординатор кафедры фтизиатрии.
Тел.: 384-2-54-56-51.
E-mail: artyomkass96@gmail.com

Захарова Юлия Викторовна

доктор медицинских наук,
доцент, доцент кафедры микробиологии,
иммунологии и вирусологии.
Тел.: 384-2-73-28-71.
E-mail: yvz@bk.ru

Отдушкина Лариса Юрьевна

ассистент кафедры микробиологии,
иммунологии и вирусологии.
Тел.: 384-2-73-28-71.
E-mail: lara276@mail.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
Тел.: 384-2-54-56-51.
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650029.

Artem A. Kholodov

Resident Physician of Phthisiology Department.
Phone: 384-2-54-56-51.
Email: artyomkass96@gmail.com

Yulia V. Zakharova

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate
Professor of Microbiology, Immunology and Virology
Department.
Phone: 384-2-73-28-71.
Email: yvz@bk.ru

Larisa Yu. Otdushkina

Assistant of Microbiology,
Immunology and Virology Department.
Phone: 384-2-73-28-71.
Email: lara276@mail.ru

Tatiana V. Pyanzova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone: 384-2-54-56-51.
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

Поступила 3.09.2021

Submitted as of 03.09.2021