



Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией

А. А. ХОЛОДОВ, Е. О. БРЮХАЧЕВА, М. В. ПРИМКУЛОВА, М. Б. ЛАВРЯШИНА, Т. В. ПЬЯНЗОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить основные эффекты при применении комплексной пробиотической терапии (КПТ) у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции (МЛУ-ТБ/ВИЧ-и) при синдроме кишечной диспепсии (СКД) в процессе противотуберкулезного лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 53 человека с МЛУ-ТБ/ВИЧ-и и клинически значимым диспептическим синдромом: 28 пациентов получили 30-дневный курс КПТ и 25 чел. – группа без КПТ. Оценено влияние КПТ на течение диспептического и интоксикационного синдрома, изучены различия между группами по гепатопротекторной, гемопоэтической, иммуногенной функциям. Установлено более эффективное купирование цитолиза, слабости и диареи, а также увеличение скорости прироста массы тела, концентрации гемоглобина и количества CD4⁺-лимфоцитов в крови у пациентов, получивших КПТ. Представлено клиническое наблюдение, наглядно демонстрирующее динамику указанных показателей у пациента противотуберкулезного стационара в процессе КПТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, комплексная пробиотическая терапия, эффективность лечения, диспептический синдром

Для цитирования: Холодов А. А., Брюхачева Е. О., Примкулова М. В., Лавряшина М. Б., Пьянзова Т. В. Клиническая эффективность применения комплексной пробиотической терапии при наличии синдрома кишечной диспепсии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 34-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-34-40>

Clinical Efficacy of Comprehensive Probiotic Therapy for Intestinal Dyspepsia Syndrome in Patients with Multiple Drug Resistant Tuberculosis with Co-morbid HIV Infection

A. A. KHOLODOV, E. O. BRYUKHACHEVA, M. V. PRIMKULOVA, M. B. LAVRYASHINA, T. V. PYANZOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate main effects of complex probiotic therapy (CPT) in patients with multiple drug resistant tuberculosis and co-morbid HIV infection (MDR-TB/HIV) with intestinal dyspepsia syndrome (IDS) in the course of anti-tuberculosis treatment.

Subjects and Methods. The study included 53 people with MDR-TB/HIV co-infection and clinically significant dyspeptic syndrome: 28 patients received a 30-day course of complex probiotic therapy and 25 patients received no such therapy. The effect of complex probiotic therapy on the course of dyspeptic and intoxication syndrome was assessed, and differences in hepatoprotective, hematopoietic, and immunogenic functions between the groups were studied. It was found out that patients receiving complex probiotic therapy had more effective relief of cytolysis, weakness and diarrhea, as well as a higher rate of weight gain, faster increase of hemoglobin concentration and CD4⁺ count. A clinical observation is presented that clearly demonstrates changes of these rates in a patient of TB hospital who received complex probiotic therapy.

Key words: HIV infection, tuberculosis, complex probiotic therapy, treatment efficacy, dyspeptic syndrome

For citations: Kholodov A. A., Bryukhacheva E. O., Primkulova M. V., Lavryashina M. B., Pyanzova T. V. Clinical efficacy of comprehensive probiotic therapy for intestinal dyspepsia syndrome in patients with multiple drug resistant tuberculosis with co-morbid HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 7, P. 34-40 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-7-34-40>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Tatiana V. Pyanzova
Email: tatyana_vezhnina@mail.ru

На современном этапе биологическая терапия для коррекции микробиоценоза кишечника широко вошла в клиническую практику различных отраслей медицины. Используются как современные пробиотические композиции для приема внутрь [7], так и пересадка толстокишечного консорциума от

здорового человека больному [18]. Наиболее широкое применение данная терапия получила в инфекционной патологии при лечении заболеваний, вызванных антибактериальными препаратами [2, 12]. В первую очередь это связано с антибиотик-ассоциированными нарушениями работы желудочно-ки-

шечного тракта и развитием гастроинтестинальных нарушений [2, 9]. Однако функции, выполняемые представителями микробиоты кишечника, гораздо шире. В настоящее время доказаны иммунная [21], защитная, пищеварительная [19], гепатопротективная [13], синтетическая функции [6] микробиоты кишечника. Это позволяет широко применять препараты на основе штаммов *Lactobacterium* spp. и *Bifidobacterium* spp. при различных нозологиях. На сегодняшний день изучена эффективность пробиотической терапии при сахарном диабете [11], ревматологических заболеваниях [8], острых инфекционных заболеваниях [1], ВИЧ-инфекции [5], онкологических процессах [4].

Lin S. et al. (2020) в исследовании, включавшем 429 чел., изучали способность пробиотической терапии купировать гастроинтестинальные реакции у больных туберкулезом. Установлено, что пробиотическая терапия приводила к уменьшению длительности гастроинтестинальных реакций, возникших в процессе противотуберкулезной терапии. Наиболее быстро купировались тошнота, рвота и потеря аппетита [16].

По данным авторов [15, 17], использование пробиотической терапии у больных туберкулезом активизирует врожденный и адаптивный иммунитет, что находит выражение в увеличении биосинтеза иммуноглобулинов и факторов неспецифического иммунитета (например, лизоцима). Помимо того, пробиотики могут усиливать экспрессию МНС-II на дендритных клетках легких, а также активацию и дифференцировку CD4⁺ [20]. Также опубликованы результаты ряда исследований, доказывающих замедляющее рост действие пробиотических штаммов на микобактерии *in vitro* [3, 10, 14].

Таким образом, вопросы коррекции кишечного микробиоценоза актуальны во многих отраслях медицины, в том числе во фтизиатрии. Изучение эффективности комплексной пробиотической терапии (КПТ) у больных туберкулезом широко освещено в отечественной и зарубежной литературе, при этом данных об ее эффективности у пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции недостаточно.

Цель исследования: оценить основные эффекты при применении КПТ у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на фоне ВИЧ-инфекции (МЛУ-ТБ/ВИЧ-и) при синдроме кишечной диспепсии (СКД) в процессе противотуберкулезного лечения.

Материалы и методы

Проспективное исследование проведено на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического центра им. И. Ф. Копыловой в 2021 г. В исследование включено 53 человека с МЛУ ТБ/ВИЧ-и с явлениями кишечной диспепсии: 28 пациентов (1-я группа) получили 30-дневный курс КПТ и 25 чел. (2-я группа), которые КПТ не получали.

Критериями включения в группы являлись: наличие ВИЧ-инфекции и туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) по IV режиму химиотерапии. Критериями исключения служили: выраженные когнитивные нарушения, гепатит, прием препаратов с пробиотическим действием в анамнезе, выраженный иммунодефицит (количество CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на исследование. На доэкспериментальном этапе у всех включенных в исследование пациентов фиксировались жалобы, данные анамнеза, результаты лабораторно-инструментальных исследований. После этого больным 1-й группы назначалась КПТ – пробиотический препарат, который принимался под контролем медицинского персонала в течение 30 дней согласно инструкции. В его состав входили следующие штаммы: *Bifidobacterium bifidum* ($1,6 \times 10^9$ КОЕ), *Bifidobacterium animalis* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus casei* ($1,2 \times 10^9$ КОЕ), *Lactobacillus plantarum* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* (6×10^8 КОЕ), *Lactobacillus acidophilus* (2×10^8 КОЕ). Пациенты 2-й группы средств с пробиотическим действием не принимали.

Через 30 дней проводили контроль клинко-лабораторных показателей и оценку выраженности основных клинических эффектов: купирование интоксикационного синдрома, купирование гастроинтестинальных реакций; изучены функция печени, иммунной системы, состояние гемопоэза у пациентов обеих групп.

Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам. В 1-й группе было 18 (64,3%) мужчин и 10 (35,7%) женщин, во 2-й группе – 16 (64,0%) и 9 (36,0%) соответственно. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 42 [34; 49] года, во 2-й группе – 39 [37; 42] лет. Среди пациентов 1-й группы были следующие клинические формы туберкулеза: диссеминированная – у 14 (50,0%) чел., инфильтративная – у 11 (39,3%) чел., очаговая – у 2 (7,1%) чел., туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (3,6%) чел. Во 2-й группе диссеминированная форма туберкулеза была у 13 (52,0%) чел., инфильтративная – у 9 (40,0%) чел., туберкулема – у 1 (4,0%) и туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1 (4,0%). Бактериовыделение зафиксировано у 25 (89,3%) пациентов 1-й группы и у 19 (76,0%) – 2-й. Сопутствующая патология в 1-й группе представлена единичными случаями ишемической болезни сердца, язвенной болезни, гастрита, синдромом зависимости от алкоголя, псориаза. Во 2-й группе единичные случаи представлены хроническим панкреатитом, гастродуоденитом, синдромом зависимости от алкоголя, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, хроническим пиелонефритом. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов в 1-й группе составило 254,5 [220; 311] кл/мкл, во 2-й группе – 235 [231; 288] кл/мкл.

На момент исследования все пациенты принимали противотуберкулезную (ПТП) и антиретровирусную терапию (АРТ). По данным анамнеза установлено, что 15 (28,3%) пациентов имели низкую приверженность к АРТ на догоспитальном этапе. На момент исследования все пациенты принимали трехкомпонентную АРТ согласно действующим клиническим рекомендациям. Синдром диспепсии возник у пациентов 1-й группы после приема в среднем 34 [30; 50] доз ПТП, во 2-й группе – после приема в среднем 38,5 [28,5; 70,25] дозы ($p = 0,129$). При развитии диспепсии ПТП не отменяли. Принимаемые пациентами ПТП представлены в табл. 1.

В качестве симптоматической терапии пациентам 1-й группы назначали: лоперамид – 4 (14,3%) пациентам, смектит – 6 (21,4%), спазмолитики – 8 (28,6%), метоклопрамид – 2 (7,1%), ферменты – 4 (14,3%), слабительные средства – 7 (25,0%) пациентам. Во 2-й группе назначали: лоперамид – 7 (28,0%) пациентам, смектит – 5 (20,0%), спазмолитики – 6 (24,0%), метоклопрамид – 4 (16,0%), ферменты – 5 (20,0%), слабительные средства – 4 (16,0%) пациентам.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными 95%-ными доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%-ный ДИ]). Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [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 значении p менее 0,05.

Результаты исследования

Диспептический синдром купирован за 7 [5; 8] дней в 1-й группе и за 8 [7; 10] дней во 2-й группе

($p = 0,330$). В структуре гастроинтестинальных реакций среди пациентов 1-й группы отмечено снижение частоты диареи с 9 (32,1%) до 7 (25,0%) случаев ($\chi^2 = 6,604$; $p = 0,010$) и тошноты/рвоты с 5 (17,9%) до 3 (10,7%) случаев ($\chi^2 = 5,457$; $p = 0,019$). Однако статистически значимой разницы по распространенности метеоризма ($\chi^2 = 0,491$; $p = 0,483$), запора ($\chi^2 = 1,120$; $p = 0,289$), болевого абдоминального синдрома ($\chi^2 = 0,414$; $p = 0,519$) до и после курса КППТ среди лиц 1-й группы не зарегистрировано. Во 2-й группе число лиц с диареей за месяц не уменьшилось ($\chi^2 = 2,355$; $p = 0,124$), также не уменьшилась частота жалоб на запоры ($\chi^2 = 0,711$; $p = 0,188$) и болевой абдоминальный синдром ($\chi^2 = 1,233$; $p = 0,812$). Однако статистически значимо снизилось количество жалоб на метеоризм с 12 (48%) до 3 (12,0%) ($\chi^2 = 4,388$; $p = 0,003$) и тошноту/рвоту с 5 (20,0%) до 2 (8,0%) ($\chi^2 = 8,695$; $p = 0,003$). Данные приведены на рис. 1.

Рецидив диспептического синдрома в течение 2 нед. зарегистрирован у 3 (10,7%) чел. 1-й группы и у 5 (20,0%) чел. 2-й группы ($\chi^2 = 0,852$; $p = 0,355$). Рецидив диспепсии за 30 дней зафиксирован у 5 (17,9%) чел. 1-й группы и у 8 (32,0%) чел. 2-й группы ($\chi^2 = 1,604$; $p = 0,205$). В 1-й группе за весь период наблюдения фиксировали рецидив диареи в 7 (25,0%) случаях, метеоризма в 1 (3,6%) случае, запора в 3 (10,7%) случаях, болевого абдоминального синдрома в 4 (14,3%) случаях, тошноты/рвоты в 3 (10,7%) случаях. Во 2-й группе рецидив диареи зафиксирован у 2 (8,0%) чел., метеоризма и запора – у 3 (12,0%) чел., болевого абдоминального синдрома – у 4 (16,0%) чел., тошноты/рвоты – у 2 (8,0%) чел.

При оценке восстановления иммунного ответа получены статистически значимые различия в обеих группах. На момент начала исследования среднее количество CD4⁺-лимфоцитов у пациентов 1-й группы составило 254,5 [220,25; 260,75] кл/мкл, у пациентов 2-й группы – 235 [201,0; 235,0] кл/мкл ($p = 0,815$). Изучение динамики показателей иммунограммы проводили через

Таблица 1. Противотуберкулезные препараты в схеме лечения у пациентов по группам
Table 1. Anti-tuberculosis drugs in the treatment regimens of patients by groups

ПТП	1-я группа, n = 28		2-я группа, n = 25		Значимость различий (p)
	абс.	%	абс.	%	
Фторхинолоны	28	100,0	23	92,0	0,065
Бедаквилин	19	67,9	18	72,0	0,078
Протионамид	25	89,3	21	84,0	0,159
Линезолид	3	10,7	7	28,0	0,067
Напреомицин	21	75,0	11	44,0	0,090
ПАСК	8	28,6	7	28,0	0,459
Пиразинамид	22	78,6	17	68,0	0,156
Этамбутол	12	42,9	5	20,0	0,069
Циклосерин	21	75,0	21	84,0	0,070

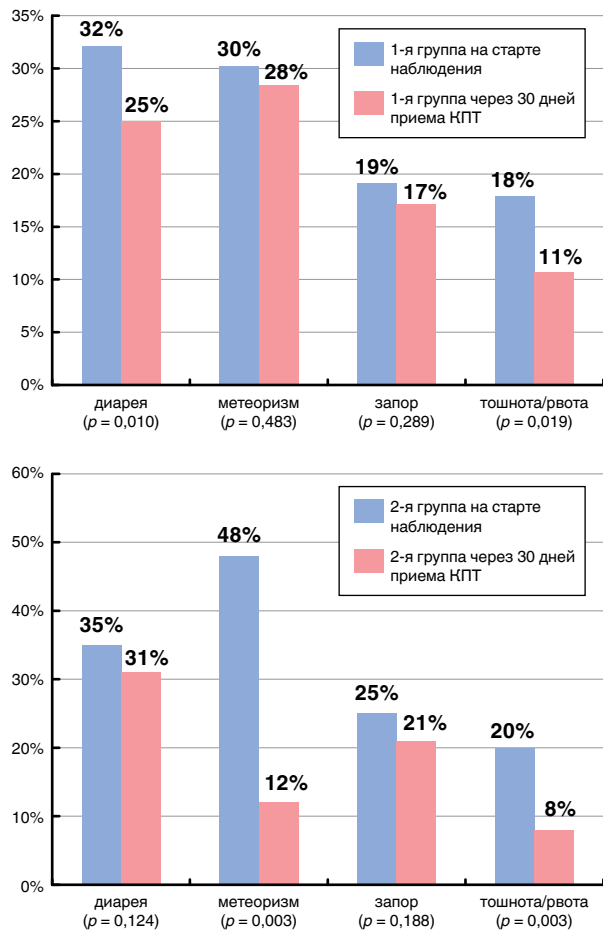


Рис. 1. Динамика выраженности диспептического синдрома у исследуемых пациентов за 30 дней
Fig. 1. Changes of severity of dyspeptic syndrome in the studied patients over 30 days

3 мес. после включения в исследование. Несмотря на отсутствие клинического эффекта (видимый микоз полости рта сохранялся у всех пациентов на всем протяжении исследования), количество $CD4^+$ -лимфоцитов увеличилось с 254,5 [220,25; 260,75] кл/мкл до 260 [255,5; 314,25] кл/мкл ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [-17,550; -8,501]) в 1-й группе и с 235 [201; 235] кл/мкл до 240 [235; 288] кл/мкл ($p = 0,047$ при 95%-ном ДИ [-4,412; -1,462]) во 2-й группе. Таким образом, разница среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов в исследуемых группах составила 10,5 [4,5; 19,5] кл/мкл и 2 [1; 4] кл/мкл соответственно ($p = 0,001$), что указывает на более быстрое повышение данного показателя при приеме пробиотической терапии в комплексе с антиретровирусными препаратами. Результаты представлены на рис. 2.

Отмечена положительная динамика при купировании интоксикационного синдрома, обусловленного туберкулезной интоксикацией. В структуре жалоб пациентов 1-й группы отметили снижение частоты слабости с 12 (42,9%) до 7 (25,0%) ($\chi^2 = 7,000$; $p = 0,008$) и ночной потливости с 11 (39,3%) до 8 (28,6%) ($\chi^2 = 17,309$; $p = 0,003$). Во 2-й группе ча-

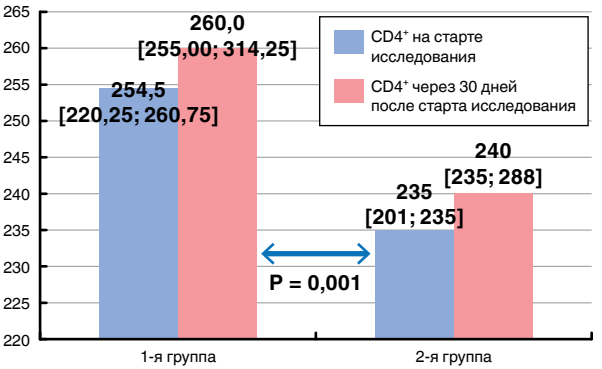


Рис. 2. Динамика среднего количества $CD4^+$ -лимфоцитов в исследуемых группах
Fig. 2. Changes in the average $CD4^+$ count in the studied groups

стога жалоб на слабость за 30 дней не изменилась ($p = 0,161$), однако значительно уменьшилась доля жалоб на ночную потливость ($p = 0,043$ при 95%-ном ДИ [0,004; 0,281]). Среди физических данных отмечено снижение температуры тела с 37 [36,9; 37,4] °C до 36,6 [36,4; 36,8] °C у пациентов 1-й группы ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [0,307; 0,685]) и с 37,1 [36,9; 37,3] °C до 36,8 [36,8; 37] °C среди пациентов 2-й группы ($p = 0,327$). В процессе КПТ отмечено повышение массы тела с 57,5 [43,5; 72,25] кг до 59 [45,25; 73,87] кг ($p = 0,003$ при 95%-ном ДИ [-1,608; -0,534]) в 1-й группе, во 2-й группе прибавка в массу тела была меньше. При количественном изучении прибавки массы тела видно, что в 1-й группе пациенты набрали в среднем 1 [1; 2] кг, а во 2-й группе – 0,1 [0; 1] кг ($p = 0,001$).

Анализ лабораторных показателей воспаления указывал на снижение количества лейкоцитов с 11 [9; 12] $\times 10^9$ /л до 9 [6,75; 9] $\times 10^9$ /л ($p = 0,001$ при 95%-ном ДИ [1,167-2,261]) в 1-й группе, с 12 [10; 11] $\times 10^9$ /л до 10 [8; 9,5] $\times 10^9$ /л во 2-й группе ($p = 0,004$ при 95%-ном ДИ [1,01-15,028]). Однако концентрация фибриногена ($p = 0,331$ и $p = 0,111$ соответственно по группам) и СОЭ ($p = 0,699$ и $p = 0,458$ соответственно по группам) статистически значимо не изменились.

При оценке гепатотропного эффекта отмечено снижение концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ) с 36 [27,25; 89,75] Ед/л до 28 [21,75; 27] Ед/л ($p = 0,007$ при 95%-ном ДИ [8,396; 48,318]) в процессе КПТ, чего не произошло во 2-й группе ($p = 0,979$ при 95%-ном ДИ [-3,207...3,127]). Однако количество аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($p = 0,171$ для 1-й группы и $p = 0,211$ для 2-й группы), общего билирубина ($p = 0,156$ и $p = 0,812$ по группам соответственно) и щелочной фосфатазы ($p = 0,051$ и $p = 0,079$ по группам соответственно) статистически значимо не изменилось. Также статистически значимых различий не выявлено при оценке синтетической функции печени посредством определения концентрации общего белка ($p = 0,738$ для 1-й группы и $p = 0,980$ для 2-й группы) и фи-

бриногена ($p = 0,331$ и $p = 0,768$ по группам соответственно). Данные приведены в табл. 2.

Среди показателей эффективности гемопоэза статистически значимых различий не получено в обеих группах. Количество тромбоцитов ($p = 0,441$ для 1-й группы и $p = 0,547$ для 2-й группы) и эритроцитов ($p = 0,503$ для 1-й группы и $p = 0,078$ для 2-й группы) статистически значимо не изменилось, однако увеличилась концентрация гемоглобина со 116 [114,5; 119,5] г/л до 123 [120; 127] г/л ($p = 0,003$ при 95%-ном ДИ [-6,820...-1,549]) у пациентов 1-й группы, чего не произошло во 2-й группе – 118 [113; 118,25] г/л против 119 [115; 122] г/л ($p = 0,098$).

Приводим клиническое наблюдение. Пациент Б. (35 лет) поступил в отделение терапии туберкулеза легких 02.07.2021 г. с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации с бактериовыделением, МЛУ (изониазид, рифампицин, пиразинамид), рецидив, наблюдался по I группе диспансерного учета. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (IV Б), АРТ принимал. На момент поступления количество CD4⁺-лимфоцитов составило 250 кл/мкл. В перечень жалоб пациента на момент поступления входили потливость, повышение температуры тела до 37,5°C, слабость, снижение массы тела на 5 кг за 1 мес. (на момент поступления масса тела составляла 55 кг). Пациент начал лечение по IV эмпирическому режиму химиотерапии (этамбутол, моксифлоксацин, беклавитин, протионамид, циклосерин) 03.07.2021 г.,

9.07.2021 г. отметил жалобы на боли в животе, преимущественно в околопупочной области, жидкий стул до 5 раз в сутки, однократно рвоту. Применение диосмектита не принесло облегчения, спазмолитики оказывали временный положительный эффект. Пациенту на фоне противотуберкулезного лечения и АРТ 12.07.2021 г. начали 30-дневный курс КПТ под контролем медицинской сестры. Явления диспепсии полностью купированы на 6-й день КПТ. В процессе дальнейшего наблюдения (30 дней) рецидива диспепсического синдрома не зарегистрировано. Потливость купирована на 10-й день КПТ, повышение температуры – на 11-й, слабость – на 18-й день. Прибавка в массе тела составила 1,6 кг за 1 мес. Повторное исследование иммунограммы показало увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов с 250 до 298 кл/мкл. Динамика лабораторных показателей показана в табл. 3. Из представленных данных отмечено уменьшение значений лабораторных маркеров цитолиза, лейкоцитоза и показателей воспаления (СОЭ и уровень фибриногена).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует практическое применение КПТ у пациента с сочетанной МЛУ ТБ/ВИЧ-инфекцией и возникшим на фоне лечения по IV режиму противотуберкулезной химиотерапии диспепсическим синдромом при неэффективности симптоматической терапии. Быстрое купирование СКД предотвращает мальдсорбцию ПТП, тем самым повышая эффективность ПТТ.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей при оценке функций печени

Table 2. Changes in blood chemistry parameters when assessing liver functions

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	на старте исследования (Ме)	через 30 дней (Ме)	p	на старте исследования (Ме)	через 30 дней (Ме)	p
АСТ, Ед/л	36,0	28,0	0,007	29,0	28,0	0,979
АЛТ, Ед/л	38,5	34,5	0,171	40,0	38,2	0,211
Общий билирубин, мкмоль/л	19,2	19,05	0,156	19,4	18,9	0,812
Щелочная фосфатаза, Ед/л	202,0	115,0	0,051	189,0	190,0	0,079
Общий белок, г/л	70,0	69,5	0,738	67,0	67,0	1,000
Фибриноген, г/л	5,0	5,0	0,331	4,0	4,1	0,768

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в процессе КПТ, противотуберкулезной терапии, АРТ

Table 3. Changes in laboratory parameters during complex probiotic therapy, anti-tuberculosis therapy, ART

Вид анализа	Показатель	Перед курсом КПТ	После завершения курса КПТ
Общий анализ крови	Гемоглобин, г/л	120	122
	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,2	8,1
		42	21
Биохимический анализ крови	АСТ, Ед/л	32	20
	АЛТ, Ед/л	28	27
	Билирубин, мкмоль/л	15	16,5
	Щелочная фосфатаза, Ед/л	89	92
	Общий белок, г/л	58	61
	Фибриноген, г/л	5	2

Таким образом, в исследовании получены как данные, представленные в литературе ранее [12, 17], так и найдены новые точки приложения КПП у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. В качестве дополнительных эффектов, кроме влияния на течение диспептического синдрома, в данном исследовании установлено положительное влияние КПП на течение интоксикационного синдрома, обусловленного туберкулезной инфекцией, в виде ускорения купирования слабости, прибавки массы тела, чего не показано в более ранних исследованиях. Вероятнее всего, это обусловлено восстановлением иммунной и детоксикационной функции кишечной микробиоты благодаря компенсации ее количественно-качественного состава в процессе КПП. Помимо того, показан гепатотропный эффект КПП посредством быстрого купирования синдрома цитолиза у пациентов с сочетанием МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции, что связано с гепатопротективными свойствами представителей облигатной микробиоты кишечника, входящих в состав исследуемого пробиотического препарата.

Выводы

1. Среди пациентов, принимавших курс КПП, статистически значимо снижалась частота жалоб на диарею ($p = 0,010$) в сравнении с пациентами, не получающими ее. В отношении интоксикационного синдрома установлено укорочение сроков купирования симптомов слабости ($p = 0,008$), повышения температуры тела ($p = 0,001$), увеличения массы тела ($p = 0,001$) в группе с КПП по сравнению с группой пациентов, не получавших КПП.
2. В группе с курсом КПП выявлен более выраженный прирост количества $CD4^+$ -лимфоцитов у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ-и в сравнении с пациентами, не получавшими КПП ($p = 0,001$).
3. Установлены дополнительные эффекты КПП, такие как гепатопротекторный в виде снижения уровня АСТ ($p = 0,007$), повышения концентрации гемоглобина в крови при наличии анемического синдрома ($p = 0,003$).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова О. Ю. Острые гастроэнтериты у детей. Обновленные рекомендации ESPGHAN-2020 // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 143-150.
2. Евсютина Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 18-22.
3. Лазовская А. Л. Антагонистическая активность споровых пробиотиков и влияние на лекарственную чувствительность микобактерий туберкулеза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 1.
4. Лебедева В. А. и др. Эффективность использования пробиотиков у онкологических пациентов во время химиотерапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 27-27.
5. Михайлова Н. Р. Коррекция микробиоценоза кишечника пробиотиком споробактерин у больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулезом: VI съезд терапевтов Забайкальского края. – 2018. – С. 95-96.
6. Морозов А. М., Минакова Ю. Е., Протченко И. Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13, № 6.
7. Никонов Е. Л., Гуревич К. Г. Роль пробиотиков и микробиоты в процессе пищеварения, метаболизме нутриентов, гормонов, а также в поддержании здорового гормонального фона // Микробиота. – 2019. – С. 90-102.
8. Попова Е. Н. Перспективы и возможности применения пробиотической терапии в профилактике и лечении системных аллергических и аутоиммунных заболеваний // Микробиота. – 2019. – С. 180-197.
9. Пьянзова Т. В., Конончук О. Н., Примкулова М. В. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 58-59.
10. Тодоров С. Д., Франко Б. Д., Вид И. Дж. Исследование in vitro полезных свойств и безопасности молочнокислых бактерий, выделенных из португальских ферментированных мясных продуктов // Полезные микробы. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 351-366.
11. Фадеев Г. Д., Куринная Е. Г. Влияние пробиотического питания при сахарном диабете 2 типа // Украинский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 43-51.

REFERENCES

1. Belousova O.Yu. Acute gastroenteritis in children. Updated ESPGHAN-2020 recommendations. *Pediatrics, Vostochnaya Evropa*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 143-150. (In Russ.)
2. Evsyutina Yu.V. Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal, Meditsinskoe Obozrenie*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. 18-22. (In Russ.)
3. Lazovskaya A.L. Antagonistic activity of spore probiotics and the effect on drug sensitivity of tuberculous mycobacteria. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*, 2010, no. 1. (In Russ.)
4. Lebedeva V.A. et al. Efficacy of using probiotics in cancer patients during chemotherapy. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2019, no. 2, pp. 27-27. (In Russ.)
5. Mikhaylova N.R. Correction of intestinal microbiocenosis with probiotic sporobacterin in patients with TB/HIV co-infection. VI syezd terapevtov Zabaykalskogo kraia. [VI Congress of Therapists of the Trans-Baikal Territory]. 2018, pp. 95-96. (In Russ.)
6. Morozov A.M., Minakova Yu.E., Protchenko I.G. Influence of microflora on the synthesis of vitamins (literature review). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy, Elektronnoye Izdaniye*, 2019, vol. 13, no. 6. (In Russ.)
7. Nikonov E.L., Gurevich K.G. The role of probiotics and microbiota in digestion, nutrient and hormone metabolism, and hormonal background maintenance. *Mikrobiota*, 2019, pp. 90-102. (In Russ.)
8. Popova E.N. Prospects and opportunities of using probiotic therapy in the prevention and treatment of systemic allergic and autoimmune diseases. *Mikrobiota*, 2019, pp. 180-197. (In Russ.)
9. Pyanzova T.V., Kononchuk O.N., Primkulova M.V. Multiple drug resistant tuberculosis in those suffering from TB/HIV co-infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 9, pp. 58-59. (In Russ.)
10. Todorov S.D., Franko B.D., Vid I.J. An in vitro study of the beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. *Poleznyye Mikrobiy*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351-366. (In Russ.)
11. Fadeenko G.D., Kurinnaya E.G. Impact of probiotic nutrition in type 2 diabetes. *Ukrainskiy Terapevticheskiy Zhurnal*, 2020, no. 2, pp. 43-51. (In Russ.)
12. Shkutovich A.N., Krylchuk V.P. Comparison of the efficacy of probiotics in the treatment of pseudomembranous colitis. *Dekabrskiy chteniye. Infektsii*

12. Шкутович А. Н., Крыльчук В. П. Сравнение эффективности применения пробиотиков при лечении псевдомембранозного колита [Электронный ресурс]: Декабрьские чтения. Инфекции в медицине-2018: сб. материалов VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 9 дек. 2018 г.
13. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma // *Liver Res.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – С. 43-51.
14. Gavrilova N. N. et al. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis // *Int. J. Eng. Res. Applic.* – 2014. – Vol. 4. – P. 13-18.
15. Hori T., Matsuda K., Oishi K. Probiotics: a dietary factor to modulate the gut microbiome, host immune system, and gut-brain interaction // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 1401. doi: 10.3390/microorganisms8091401. PMID: 32933067; PMCID: PMC7563712.
16. Lin S. et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose – response trial // *Food & function.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 370-377.
17. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics // *Front. Nutrition.* – 2021. – Vol. 8.
18. McCune V. L. et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection // *E. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 20. – P. 100-301.
19. Mullineaux-Sanders C. et al. *Citrobacter rodentium*-host-microbiota interactions: immunity, bioenergetics and metabolism // *Nature Rev. Microbiol.* – 2019. – Vol. 17, № 11. – P. 701-715.
20. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J. N. Gut Microbiota regulates mircle mediated activation of lung dendritic cells to protect Against *Mycobacterium tuberculosis* // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2019.01142. PMID: 31231363; PMCID: PMC6558411.
21. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 492-506.
- v meditsine-2018: sb. materialov VIII Resp. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiyem studentov i molodykh uchenykh, Gomel, 9 dek. 2018 g.* [December Readings. Infections in Medicine-2018. Abst. Book of the VIIIth Republican Scientific Practical Conference with International Participation for Students and Young Scientists, Gomel, December 9, 2018]. (In Russ.)
13. Chu H., Williams B., Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res.*, 2018, vol. 2, no. 1, pp. 43-51.
14. Gavrilova N.N. et al. Application of probiotics in complex treatment of tuberculosis. *Int. J. Eng. Res. Applic.*, 2014, vol. 4, pp. 13-18.
15. Hori T., Matsuda K., Oishi K. Probiotics: a dietary factor to modulate the gut microbiome, host immune system, and gut-brain interaction. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. 1401. doi: 10.3390/microorganisms8091401. PMID: 32933067; PMCID: PMC7563712.
16. Lin S. et al. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose – response trial. *Food & Function*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 370-377.
17. Liu Y., Wang J., Wu C. Microbiota and tuberculosis: a potential role of probiotics, and postbiotics. *Front. Nutrition*, 2021, vol. 8.
18. McCune V.L. et al. Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *E. Clin. Med.*, 2020, vol. 20, pp. 100-301.
19. Mullineaux-Sanders C. et al. *Citrobacter rodentium*-host-microbiota interactions: immunity, bioenergetics and metabolism. *Nature Rev. Microbiol.*, 2019, vol. 17, no. 11, pp. 701-715.
20. Negi S., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Gut Microbiota regulates mircle mediated activation of lung dendritic cells to protect Against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.*, 2019, no. 10, pp. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2019.01142. PMID: 31231363; PMCID: PMC6558411.
21. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.*, 2020, vol. 30, no. 6, pp. 492-506.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А.
Тел.: 384-2-54-56-51.

Холодов Артем Андреевич
клинический ординатор кафедры фтизиатрии.
E-mail: artyomkass96@gmail.com

Брюхачева Екатерина Олеговна
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Примкулова Марина Викторовна
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: Prima-mara@mail.ru

Лавряшина Мария Борисовна
доктор биологических наук, доцент,
заведующая кафедрой молекулярной и клеточной биологии.
Тел.: 384-2-52-10-18.
E-mail: lmb2001@mail.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: tatyana_vvezhnina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kemerovo State Medical University,
22A, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650029.
Phone: 384-2-54-56-51.

Artem A. Kholodov
Resident Physician of Phthisiology Department.
Email: artyomkass96@gmail.com

Ekaterina O. Bryukhacheva
Assistant of Phthisiology Department.
Email: catia.bek@yandex.ru

Marina V. Primkulova
Assistant of Phthisiology Department.
Email: Prima-mara@mail.ru

Mariya B. Lavryashina
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor,
Head of Molecular and Cellular Biology Department.
Phone: 384-2-52-10-18.
Email: lmb2001@mail.ru

Tatiana V. Pyanzova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: tatyana_vvezhnina@mail.ru