

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

ПІДВЕРБЕЦЬКА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.24-002.5-036.1-085.281.221:616.34-008

**РЕЖИМИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ПОРУШЕННЯМИ
МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА АДСОРБТИВНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Тодоріко Лілія Дмитрівна,

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет»,

завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Кужко Михайло Михайлович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,

провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу

доктор медичних наук, професор

Гришук Леонід Андрійович,

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться “30” жовтня 2017 р. о 10 години на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий “28” вересня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасна епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу (ТБ) в Україні характеризується недостатньою ефективністю лікування, поширенням хіміорезистентних форм захворювання та зростанням кількості випадків ко-інфекції ВІЛ-інфекція/ТБ (ВІЛ/ТБ) (Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Черенько С.О., 2014; Петренко В.І., Процюк Р.Г., 2015). Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБ) в Україні не перевищує 70 % при цільовому показнику Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 85 % (WHO, 2015), а хіміорезистентного, зокрема мультирезистентного ТБ (МРТБ), та ВІЛ/ТБ є ще нижчою (Александріна Т.А., 2012; Черенько С.О., 2013, 2014). Отже, головним завданням сучасної фтизіатрії є всебічний пошук шляхів оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування ТБ. Ключовою залишається оптимізація лікування ТБ з врахуванням особливостей перебігу патогенетичних ланок функціонування окремих органів та систем.

Зокрема, вагоме місце в підвищенні ефективності лікування ТБ належить нормалізації функціонування органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), з яких найменш дослідженим при ТБ, в даному аспекті, є кишечник. Нормальна абсорбція у тонкій кишці (ТнК) забезпечує створення достатньої концентрації антимікобактеріальних препаратів (АМБП) у крові та вогнищі специфічного запалення, а при її зниженні спостерігається уповільнення всмоктування ліків, зниження їх пікової концентрації в крові, порушується засвоєння поживних речовин, що може значно уповільнювати динаміку лікування ТБ (Кужко М.М., 2014; Valéria G.F. Pinheiro, 2009; Jogo Bento, 2010). Тому оцінка стану всмоктувальної функції тонкої кишки при ТБ є важливим дослідженням, результат якого повинен стати підґрунтям для вибору шляху введення АМБП та оптимізації патогенетичного лікування.

Товста кишка (ТвК) виконує роль біорезервуару для складної екосистеми облигатних та факультативних аеробних, анаеробних мікроорганізмів, які забезпечують дезінтоксикаційну, імунорегулюючу, травну та захисну функції (Зайков С.В., 2008; Лінева З.Е., 2013; Rafael Tojo, 2014).

Аналіз доступних наукових джерел показав, що стан всмоктувальної здатності тонкої кишки та мікробіоценоз товстої кишки у хворих на ТБ легень вивчені недостатньо. Не дослідженими є взаємоз'язок і взаємовплив між даними патологічними станами, не проаналізовано морфологічне підґрунтя щодо порушень функціональної активності тонкої кишки та мікробіоти товстої кишки при ТБ. Не розроблені схеми корекції лікування ТБ з урахуванням особливостей функціонування тонкої та товстої кишки у хворих на ТБ легень, що свідчить про актуальність обраної теми.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-патогенетичні особливості перебігу туберкульозу і неспецифічних захворювань легень у поєднанні з патологією інших органів та систем, удосконалення діагностики та лікування» (№ держ. реєстрації 0112U003543) та науково-дослідної роботи, що виконувалася за кошти державного бюджету «Патогенетичні особливості формування синдрому системної запальної відповіді при поширених формах хіміорезистентного

туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

Мета дослідження – удосконалити протитуберкульозну та патогенетичну терапію на основі урахування стану всмоктувальної здатності тонкої кишки та мікробіоценозу товстої кишки.

Завдання дослідження:

1. Дослідити всмоктувальну функцію тонкої кишки у хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.
2. Вивчити особливості всмоктувальної функції кишечника у хворих з коморбідною патологією ВІЛ-інфекція/туберкульоз.
3. Установити характер і ступінь дисбіотичних порушень кишечника при чутливому вперше діагностованому, мультирезистентному та поєднаному з ВІЛ-інфекцією туберкульозі.
4. Визначити клінічні особливості перебігу чутливого і мультирезистентного туберкульозу легень та ко-інфекції ВІЛ-інфекція/туберкульоз залежно від всмоктувальної функції тонкої та ступеня дисбіозу товстої кишки.
5. Визначити морфологічні зміни кишечника у хворих на чутливий вперше діагностований, мультирезистентний туберкульоз та ВІЛ/туберкульоз.
6. Удосконалити режими протитуберкульозної та патогенетичної терапії чутливого вперше діагностованого та мультирезистентного туберкульозу легень залежно від стану всмоктувальної функції тонкої кишки та мікробіоценозу товстої кишки.

Об'єкт дослідження: вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю, мультирезистентний туберкульоз легень, ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз легень.

Предмет дослідження: всмоктувальна здатність тонкої кишки, мікробіоценоз товстої кишки, морфологічні зміни у тонкому та товстому кишечнику, клінічні особливості перебігу та ефективність лікування туберкульозу легень залежно від функціонального стану кишечника.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні, рентгенологічні, загальні та спеціальні гістохімічні та морфометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено наукові дані щодо стану всмоктувальної здатності тонкої кишки та особливостей мікрофлори товстої кишки у хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень, мультирезистентний туберкульоз легень, ко-інфекцію ВІЛ-інфекція/туберкульоз легень. Установлено, що у значної частини хворих на ТБ легень спостерігається зниження всмоктувальної здатності тонкої кишки (у 58,9 % випадків при ВДТБ, 76,1 % – при МРТБ та 78,6 % – при ВІЛ/ТБ легень). Доведено, що у більшості хворих на чутливий ВДТБ легень (93,2 %) та у всіх хворих на МРТБ та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ ще до початку антимікобактеріальної терапії за відповідною категорією визначаються дисбіотичні зміни товстої кишки.

Вперше доведено, що порушення всмоктування у тонкій кишці та виявлений дисбіоз товстої кишки переважно II–III ступеня негативно впливають на клінічний перебіг ТБ, посилюючи інтоксикаційний та, дещо меншою мірою, бронхолегеневий синдроми.

Отримані наукові дані, що морфологічним підґрунтям для порушення всмоктувальної здатності тонкої кишки у хворих на ТБ легень є атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки, збільшення питомої площі сполучної тканини та збільшення відстані від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра та порушення активності ядер епітеліоцитів тонкої кишки. Доведено, що при ТБ легень у товстій кишці спостерігається атрофія слизової оболонки зі зменшенням її товщини, глибини крипт, питомої частки епітеліоцитів та келихоподібних клітин, порушення диференціювання стовбурових клітин епітелію та наростання процесів склерозу, які супроводжуються збільшенням як питомої площі сполучної тканини, так і питомої частки фіброblastів.

Визначено, що застосування ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу парентерально у хворих на чутливий ВДТБ, ін'єкційних форм фторхінолонів у хворих на МРТБ з середнім та важким порушенням всмоктування у тонкій кишці на фоні корекції дисбіотичних порушень за запропонованою схемою дозволяє достовірно підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 26,7 % при ВДТБ та 21,2 % при МРТБ, а також досягти такої ж ефективності лікування при ВДТБ, як і у хворих з нормальною абсорбцією.

Установлено, що застосування комплексного пробіотику та пребіотику лактулози покращує мікробіологічні показники порожнинного вмісту товстої кишки та достовірно підвищує ефективність лікування хворих на ТБ легень.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтована доцільність визначення стану всмоктувальної функції тонкої кишки за показником кишкової проникності шляхом проведення лактулозно-манітолового тесту для визначення шляху введення АМБП та визначення стану мікробіоценозу товстої кишки шляхом бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту товстої кишки з метою підбору компонентів диференційованої корекції та профілактики дисбіозу товстої кишки.

На основі встановлених особливостей функціонування тонкої та товстої кишки із урахуванням морфологічного підґрунтя виникнення порушень функції кишечника у хворих на ТБ легень обґрунтовано доцільність внутрішньовенного введення АМБП у хворих з важким й середньої важкості порушенням всмоктування та застосування диференційованої схеми корекції дисбіотичних змін товстої кишки. Удосконалено програму етіотропного лікування шляхом призначення ін'єкційних форм ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу хворим на ВДТБ легень та ін'єкційних фторхінолонів у складі комбінованої етіотропної хіміотерапії хворим на МРТБ легень з тяжким та середньої тяжкості порушенням всмоктування у тонкій кишці на тлі призначення багатокомпонентного пробіотику, пребіотику лактулози та селективної деконтамінації товстої кишки за показами.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень протитуберкульозних закладів України (Харківський протитуберкульозний диспансер, Косівський фтизіо-пульмонологічний диспансер, Івано-Франківський фтизіо-пульмонологічний центр, Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер «ЗОР», Чернівецький обласний клінічний протитуберкульозний диспансер, фтизіатричні кабінети Вижницької, Глибоцької,

Новоселицької, Сторожинецької, Заставнівської, Кіцманської, Хотинської центральних районних лікарень), ПМСУ «Інститут Фтизиопульмонології «Кирилл Драганюк», відділ хіміорезистентного туберкульозу (м. Кишинів, Республіка Молдова) та навчальний процес кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Автором самостійно опрацьовано дані літератури з проблеми що вивчалася, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та методологія. Дисертанткою самостійно виконувались: клінічне обстеження та ведення хворих, контроль обстеження та лікування, статистична обробка матеріалів, інтерпретація результатів роботи, текстове та графічне оформлення дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки і розроблено практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні положення, висновки та отримані результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на 95-й та 96-й конференціях професорсько-викладацького складу БДМУ (м. Чернівці, 2014 р., 2015 р.), II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів та молодих учених ВІМСО (м. Чернівці, 2015 р.), IV науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (м. Чернівці, 2015 р.), науково-практичній конференції «ВИЧ-асоційований туберкульоз: епідеміологічні, клінічні та соціальні аспекти» (м. Гродно, Білорусь, 2015 р.), 25 міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «International Congress Amsterdam» (Нідерланди, 2015 р.), 97-й підсумковій науково-практичній конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ (м. Чернівці, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них 1 монографія, 7 статей (у тому числі 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 1 – у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах), опубліковано 7 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 191 сторінці друкованого тексту, з яких 163 сторінки основного тексту, містять 24 рисунки та 39 таблиць, складаються із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 229 найменування (з них 93 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 186 хворих на ТБ легень (група 1 (гр. 1) – 73 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю, група 2 (гр. 2) – 71 хворий на МРТБ легень, встановлений вперше, група 3 (гр. 3) – 42 хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ легень зі збереженою чутливістю) та 30 практично здорових осіб (ПЗО). В усіх групах переважали особи зрілого віку, чоловічої статі.

Серед клініко-рентгенологічних форм ТБ в усіх групах домінувала дисемінована форма (у гр. 1 – у 58,9 % випадків, у гр. 2 – у 70,4 % та у гр. 3 – у 69 %). У групі хворих на МРТБ достовірно переважала стійкість до усіх АМБП I ряду (у 78,9 %) ($p < 0,05$).

Перший фрагмент дослідження присвячений дослідженню всмоктувальної функції ТнК, стану мікробіоценозу ТвК у хворих на ВДТБ, МРТБ та ВІЛ/ТБ легень та визначенню впливу виявлених порушень на клінічний перебіг ТБ. Хворим проводили лактулозно-манітоловий тест за методикою Петрова В.І. та співавторів з метою визначення стану всмоктувальної функції кишечника та бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту ТвК для визначення стану мікробіоценозу.

Метою другого фрагменту було встановлення особливостей морфологічних змін ТнК та ТвК при ТБ легень для встановлення патоморфологічного підґрунтя для розвитку порушень функціонування кишечника. Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 38 випадків смерті хворих на ТБ легень, які сформували основну групу (підгрупа 1 (підгр. 1) – 13 випадків ВДТБ легень зі збереженою чутливістю, підгрупа 2 (підгр. 2) – 11 випадків МРТБ легень та ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ), підгрупа 3 (підгр. 3) – 14 випадків ВІЛ/ТБ) та 20 осіб без патології ШКТ та морфологічних ознак ТБ (раптова смерть), які склали групу порівняння. Використовували загальні та спеціальні гістохімічні та морфометричні методи дослідження.

Третій фрагмент включав вивчення ефективності запропонованого патогенетичного та етіотропного лікування у хворих на ВДТБ та МРТБ з урахуванням змін, виявлених у результаті виконання першого фрагменту роботи. Формування підгруп відбувалося з урахуванням необхідності введення ін'єкційних АМБП, що оцінювалось за результатами проміжного аналізу впливу порушення всмоктування у ТнК на ефективність етіотропного лікування (було проведено на етапі формування контрольних груп), який показав, що найбільш виражений негативний вплив на динаміку лікування ТБ мають порушення абсорбції з показником кишкової проникності (ПКП) в межах 0–6, тому 1 та 2 групи поділялись на 2 підгрупи – А та Б. До підгрупи А увійшли пацієнти з $ПКП \leq 6$, які потребували застосування ін'єкційних форм АМБП. Підгрупу Б склали хворі з $ПКП > 6$, що не потребували переходу на ін'єкційний шлях уведення АМБП. Кожна з підгруп А та Б поділялась на основну (осн.) та контрольну (конт.) підгрупи.

Оптимізація етіотропного лікування в осн. підгрупі 1 А проводилась шляхом включення в стандартну схему лікування ін'єкційних форм ін'єкційні форми ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу в/в краплинно 1 раз/день поряд з пероральним призначенням піразинаміду у стандартних дозах, в осн. підгрупі 2 А – ін'єкційних фторхінолонів (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) в/в краплинно 1 раз/день у стандартних дозах на фоні перорального прийому інших протитуберкульозних препаратів, які входять до стандартної схеми. АМБП вводились ін'єкційно до моменту підвищення ПКП до 6,0, який визначали щомісячно. Корекція патогенетичного лікування проводилась хворим усіх основних підгруп шляхом призначення комплексного пробіотика, який містить лактобацили та лактококи у кількості $5,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії – $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокіслі бактерії – $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокіслі бактерії – $1,0 \times 10^8$ по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів з

подальшим застосуванням пребіотика лактулози в дозуванні 10 мл двічі на добу повторними курсами по 10 днів на місяць до завершення інтенсивної фази лікування.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., USA) на персональному комп'ютері з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати досліджень та їх обговорення. За даними лактулозно-манітолового тесту (табл. 1) концентрація лактулози, виділеної із сечею після перорального прийому, порівняно з ПЗО була незначно зниженою у хворих на ВДТБ легень ($p > 0,05$), а при МРТБ та ВІЛ/ТБ – на 14,5 % та 27,8 % відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Концентрація лактулози та манітолу у сечі, показник кишкової проникності у хворих на туберкульоз

Показник	ПЗО n=30	Група 1 n=73	Група 2 n=71	Група 3 n=42
	медіана (інтерквартильний розмах)			
Концентрація лактулози у сечі (ммоль/л)	2,21 (1,7–3,2)	2,17 (1,44– 2,78)	1,93 (1,24– 2,42)*	1,73(1,13– 2,92)* #
Концентрація манітолу у сечі (ммоль/л)	4,99 (4,13– 5,91)	4,21 (1,98– 5,51)*	2,53 (0,67– 4,36)*#	2,17(0,92– 4,26)*#
Показник кишкової проникності	11,94(8,3– 12,91)	7,78(3,86– 12,53)	4,27(1,50– 10,29)	1,44(0,52– 4,21)*#

Примітки:

- * – показники достовірно відрізняються між основною групою та ПЗО ($p < 0,05$);
- # – показники достовірно відрізняються від групи 1 ($p < 0,05$).

Концентрація виділеного манітолу була значно нижчою порівняно з ПЗО в усіх групах: у 1,2 раза в гр. 1, у 2,0 рази в гр. 2 та у 2,3 раза у гр. 3 ($p < 0,05$ в усіх випадках). Порівняно з гр. 1 у хворих на МРТБ даний показник був у 1,7 раза нижчим та у хворих на ВІЛ/ТБ – у 1,9 раза ($p < 0,05$).

Медіана ПКП у гр. 1 була нижчою, ніж у ПЗО, у 1,5 раза ($p < 0,05$), при МРТБ – у 1,8 раза нижчою за показник ПЗО та у 2,8 раза – за показник гр. 1 ($p < 0,05$). У гр. 3 даний показник був нижчим порівняно з ПЗО та гр. 1 у 8,3 та 5,4 раза відповідно ($p < 0,05$).

У гр. 1 ПКП був зниженим у 58,9 % хворих, різні ступені зниження показника зустрічались з приблизно однаковою частотою ($p > 0,05$). У гр. 2 та гр. 3 зниження ПКП спостерігалось у 76,1 % та у 79 % хворих відповідно з домінуванням важкого ступеня зниження ПКП (у 42,3 % та у 42,9 % випадків відповідно ($p < 0,05$ в обох випадках)).

Аналіз результатів бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту ТвК у хворих на ТБ показав наявність дефіциту облигатних мікроорганізмів з надмірним розмноженням умовно-патогенної мікрофлори, серед якої домінували гриби роду *Candida*. Найбільш вираженими дані зміни були при МРТБ та ВІЛ/ТБ (рис. 1).

Нормобіоз було виявлено лише у 6,9 % хворих гр. 1, у решти пацієнтів було встановлено дисбіоз товстої кишки (ДТК). У гр. 1 ДТК спостерігався у 93,1 % хворих з домінуванням змін II та III ступеня важкості – у 41,1 % та у 30,1 %

випадків відповідно ($p < 0,05$). У гр. 2 у 90,2 % хворих встановлений ДТК II–III ступенів, у решти (9,8 %) – I ступеня. При ВІЛ/ТБ домінував ДТК II (35 %) та III ступенів (47,5 %), однак у 7,5 % хворих встановлено дисбіоз IV ступеня.

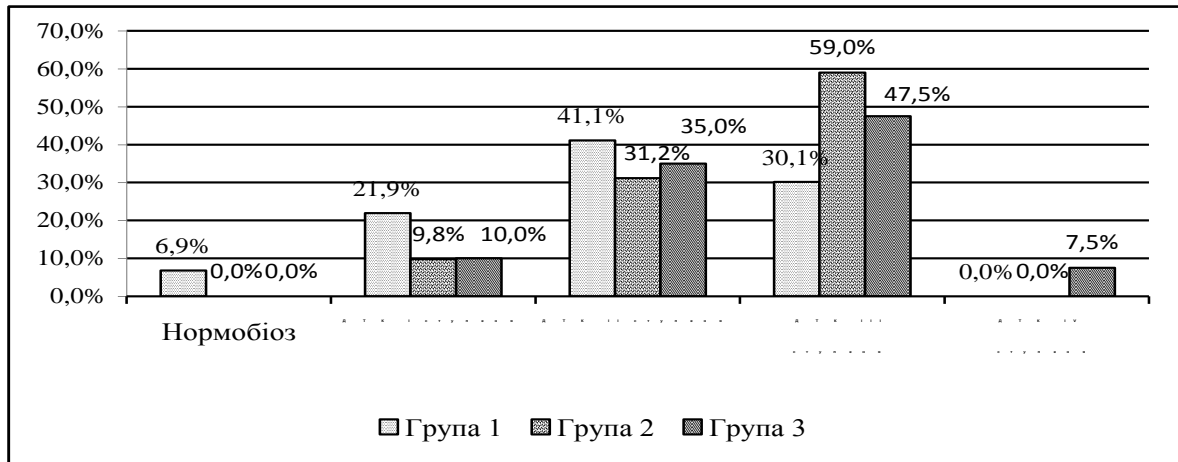


Рис. 1. Ступені дисбіотичних змін у товстій кишці при туберкульозі легень

Між ступенем зниження абсорбтивної функції ТнК та тяжкістю ДТК в усіх основних групах хворих встановлено зворотній зв'язок середньої сили: у гр. 1 – $r = -0,48$, у гр. 2 – $r = -0,45$, у гр. 3 – $r = -0,44$ ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Аналіз клінічних синдромів (інтоксикаційного (ІС) та бронхолегеневого (БЛС)) показав, що в усіх групах ІС наростав у міру поглиблення дисбіотичних змін. Кореляційний аналіз за Спірменом довів залежність тяжкості ІС у хворих на ТБ легень усіх груп від тяжкості ДТК: у гр. 1 – $r = 0,52$ ($p \leq 0,05$), у гр. 2 – $r = 0,57$ ($p \leq 0,05$) та у гр. 3 – $r = 0,48$ ($p \leq 0,05$). БЛС виявився менш залежним від дисбіотичних порушень, ніж ІС: у гр. 1 – $r = 0,21$ ($p \leq 0,05$), у гр. 2 – $r = 0,19$ ($p \leq 0,05$), у гр. 3 – $r = 0,16$ ($p \leq 0,05$).

Між тяжкістю синдрому мальабсорбції та вираженістю ІС встановлено зворотний зв'язок (за Спірменом): у гр. 1 – середньої сили ($r = -0,42$), у гр. 2 – середньої сили ($r = -0,44$), у гр. 3 – слабкий ($r = -0,29$) ($p < 0,05$ в усіх випадках). Зв'язок між тяжкістю порушення всмоктування та БЛС був зворотним слабким в усіх групах: у гр. 1 – $r = -0,23$, у гр. 2 – $r = -0,24$ та у гр. 3 – $r = -0,19$ ($p < 0,05$ в усіх випадках).

За результатами патоморфологічного дослідження аутопсійного матеріалу при мікроскопії стінки ТнК було виявлено наявність атрофічних та склеротичних змін у всіх підгрупах померлих хворих на ТБ легень. Мікроморфометричні показники тканини у хворих на чутливий ВДТБ достовірно не відрізнялись від показників групи порівняння ($p > 0,05$). Натомість у хворих на МРТБ/РРТБ та ВІЛ/ТБ спостерігалось достовірне зменшення товщини слизової оболонки з одночасним зменшенням середньої висоти та ширини ворсинок відповідно у 1,3 та у 1,2 рази у підгр. 2; у 1,51 та у 1,52 у підгр. 3 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Показник відносної площі сполучної тканини у підгр. 2 та 3 достовірно перевищував показник підгр. 1 та групи контролю ($p < 0,05$) та вказувало на виражене склерозування стінки ТнК. За рахунок вираженої колагенізації слизової оболонки ТнК у підгр. 2 та 3 відстань між базальною мембраною епітеліоцитів та стінкою капіляра збільшилась у 1,7 та 2,3 рази у відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз результатів застосування пре- та пробіотику показав, що у динаміці

через 2 місяці середній вміст біфідобактерій, лактобактерій та нормально функціонуючих ешерихій зріс відносно показника до лікування у осн. підгр. 1 А на 15,3 %, на 24,8 % та на 12,5 % відповідно та осн. підгр. 1 Б – на 18,3 %, 25,8 % та 12,5 % відповідно ($p < 0,05$ в усіх випадках). конт. підгр. 1 А – зменшився на 13 %, 10,6 %, 12,3 % відповідно ($p < 0,05$). У конт. підгрупах 1 А та Б спостерігалось прогресування дефіциту даних мікроорганізмів ($p < 0,05$).

До кінця інтенсивної фази (ІФ) в осн. підгр. 2 А середній вміст біфідобактерій, лактобактерій, кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю зріс на 18,3 %, 6,9 % та 5,1 % відповідно ($p < 0,05$), а в конт. підгр. 2 А – знизився на 14,7 %, 22,3 % та 9 % ($p < 0,05$). Таким чином, елімінація лактобацил була домінантною зміною складу облігатної мікрофлори.

Протягом ІФ в осн. підгр. 2 Б відбулось підвищення вмісту біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок до рівня, максимально наближеного до норми ($p < 0,05$). Вміст даних бактерій значно зменшився у підгрупі контролю ($p < 0,05$).

Запропонована схема корекції ДТК дозволила нормалізувати показники мікробіоценозу протягом ІФ у 23,5 % хворих осн. підгр. 1 А та 25 % хворих осн. підгр. 1 Б ($p < 0,05$ в обох випадках), а також попередити розвиток ДТК у 12,5 % осіб з нормобіозом. У осн. підгр. 1 А нормалізація бактеріологічних показників відбулась у 11,7 % хворих, у яких на початку лікування було встановлено ДТК I ступеня, та у 11,7 % хворих зі встановленим ДТК II ступеня. У 25 % хворих з ДТК II ступеня та 29,4 % хворих з ДТК III ступеня в кінці ІФ було встановлено I ступінь ДТК.

У осн. підгр. 1 Б до кінця 2 місяця лікування в 25 % хворих з ДТК I ступеня відбулась нормалізація показників, у 41,7 % випадків ДТК II ступеня та 8,3 % випадків ДТК III ступеня перейшли у ДТК I ступеня. У 8,3 % хворих із ДТК III ступеня до лікування покращення мікробіологічних показників дозволило встановити ДТК II ступеня у динаміці.

Подовження призначення корекції ДТК призвело до нормалізації стану мікрофлори ТвК до кінця 6 місяця лікування в 76,5 % осн. підгр. 1 А та 79,2 % хворих осн. підгр. 1 Б.

У конт. підгр. 1 А протягом ІФ лише в 7,7 % хворих ДТК I ступеня перейшов у ДТК II ступеня та в 7,7 % випадків ДТК II ступеню прогресував до ДТК III ступеня, у решти хворих, не зважаючи на прогресування дефіциту облігатних мікроорганізмів, дисбіотичні зміни залишались в межах тих же ступенів ДТК. У контрольній підгр. 1 Б у 10,5 % пацієнтів з нормобіозом до початку лікування в кінці ІФ було встановлено ДТК I ступеня, у 15,8 % випадків ДТК I ступеня прогресував до ДТК II ступеня, у 31,6 % випадків ДТК II ступеня – до ДТК III ступеня. До кінця 6 місяця лікування в обох контрольних підгрупах спостерігалось переважання дисбіотичних змін III ступеня ($p < 0,05$).

У динаміці лікування в осн. підгр. 2 А у 8,3 % хворих відбулась нормалізація показників мікробіоценозу до середини ІФ ХТ, 25 % випадків ДТК II ступеня та 4,2 % випадків ДТК III ступеня перейшли у ДТК I ступеня ($p < 0,05$). За рахунок покращення показників мікробіоценозу у хворих із ДТК III ступеня до початку лікування за 4 категорією, після 4 місяців терапії кількість випадків із ДТК II ступеню зросла в 1,7 раза ($p > 0,05$). Кількість випадків ДТК III ступеня за даний період часу зменшилась на 58,3 % ($p < 0,05$). До кінця 8 місяця лікування в осн.

підгр. 2 А переважав нормобіоз та ДТК I ступеню (у 25 % та 50 % випадків відповідно ($p < 0,05$)). ДТК II ступеня зберігався у 20,8 % випадків ($p > 0,05$), а ДТК III ступеня – у 4,2 % хворих ($p < 0,05$).

У конт. підгр. 2 А після 4 місяців прийому АМБП поглиблення дисбіотичних змін дозволило встановити IV ступінь ДТК у 22,7 % хворих ($p < 0,05$), до кінця ІФ ХТ співвідношення різних ступенів ДТК супроводжувалось зменшенням кількості хворих із ДТК II та III ступенів та зростанням частки ДТК IV ступеня до 31,8 % випадків ($p < 0,05$).

В осн. підгр. 2 Б прийом пре- та пробіотиків скоротив кількість хворих із ДТК III ступеня в 7 разів ($p < 0,05$) до середини ІФ. До кінця ІФ дисбіотичні зміни III ступеня було ліквідовано в усіх пацієнтів, кількість хворих із ДТК I ступеню зросла більш, ніж вдвічі, у 23,1 % хворих було досягнуто нормалізації показників мікрофлори ТвК ($p < 0,05$ в усіх випадках). У конт. підгр. 2 Б після 4 місяців з'явилися випадки ДТК IV ступеня, кількість яких зросла до кінця ІФ до 25 % ($p < 0,05$).

У результаті застосування оптимізованих схем лікування в осн. підгр. 1 А в кінці ІФ (2 місяці) бактеріовиділення припинилось у 1,8 раза більшої кількості хворих, ніж у конт. підгр. 1 А ($p < 0,05$). У цілому в осн. підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось у 88,2 % хворих, у конт. підгр. 1 А – у 61,5 % хворих ($p < 0,05$).

Аналіз результатів лікування за терміном припинення бактеріовиділення у підгр. 1 Б показав вагому роль корекції порушень складу мікрофлори ТвК у підвищенні ефективності лікування ТБ. В осн. підгр. 1 Б через 2 місяці ІФ бактеріовиділення припинилось у 75 % хворих, що було в 1,3 раза вище, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p < 0,05$). В осн. підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось на 0,22 міс. швидше, ніж у конт. підгр. 1 А ($p \square 0,05$), у осн. підгр. 1 Б – на 0,14 міс. швидше, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p \square 0,05$).

Порівнюючи динаміку припинення бактеріовиділення в осн. підгрупах 1 А та 1 Б, було встановлено, що парентеральне введення АМБП в хворих з вираженим порушенням всмоктування дозволяє досягти такого ж кінцевого результату лікування, як у випадках нормального стану кишкової проникності на фоні корекції ДТК.

Після завершення ІФ лікування у осн. підгр. 1 А частота позитивної рентген-динаміки склала 82,3 %, що було у 1,5 раза вище, ніж у конт. підгр. 1 А ($p < 0,05$). У осн. підгр. 1 Б відсоток осіб із позитивними рентгенологічними змінами становив 87,5 %, що на 13,8 % вище, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p > 0,05$).

При МРТБ в осн. підгр. 2 А протягом ІФ знебацелення відбулось у 1,5 раза частіше, ніж у конт. підгр. – у 66,7 % випадків проти 45,5 % відповідно ($p < 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення в осн. підгр. 2 А був у 1,9 раза коротшим, ніж у конт. підгр. – $3,13 \pm 1,71$ міс. проти $5,80 \pm 1,62$ міс. відповідно ($p < 0,05$), оскільки найбільша частка у структурі термінів припинення бактеріовиділення у осн. підгр. 2 А припадала на першу половину ІФ – 87,5 % з усіх випадків знебацелення, у конт. підгр. 2 А знебацелення найбільш часто відбувалось у другій половині ІФ – у 80 % випадків.

В осн. підгр. 2 Б протягом ІФ бактеріовиділення припинилось у 69,2 % випадків, у конт. підгр. 2 Б – у 58,3 %, проте різниця не була достовірною статистично через незначну кількість хворих ($p > 0,05$). Конверсія мокроти в осн.

підгр. 2 Б відбувалась протягом першої половини ІФ у 88,9 %, що у 1,6 раза частіше, ніж у конт. підгр. 2 Б – 57,1 % ($p > 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення в основній підгр. 2 Б становив $2,78 \pm 1,86$ міс. (95 % ДІ – 1,35–4,20 міс.) та був коротшим за показник контрольної підгрупи у 1,6 раза ($p < 0,05$).

Середній термін конверсії мокротиння в осн. підгр. 2 А був довшим, ніж в основній підгр. 2 Б у 1,1 раза, що пов'язано з неповним всмоктуванням пероральних форм АМБП ($p > 0,05$). У конт. підгр. 2 А термін конверсії мокроти був у 1,3 раза довшим, ніж у конт. підгр. 2 Б ($p < 0,05$).

Динаміка розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легеневій тканині була кращою в основних підгрупах хворих на МРТБ, проте більш вираженою різниця була між підгрупами А. До кінця ІФ ХТ в осн. підгр. 2 А відбулось повне розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у 33,3 % випадків та закриття порожнин розпаду в 29,2 % хворих відповідно, чого не спостерігалось у конт. підгр. ($p \leq 0,05$ в обох випадках). В осн. підгр. 2 А у 2,5 раза рідше, ніж у конт. підгр. 2 А, до кінця ІФ лікування не було динаміки інфільтративних та вогнищевих змін, у 2 рази частіше спостерігалась регресія порожнин розпаду та у 4 рази рідше порожнини розпаду зберігались у початковій кількості та вихідних розмірів ($p \leq 0,05$).

Між показниками осн. та конт. підгр. 2 Б різниця не була статистично значимою ($p \leq 0,05$). Позитивна рентген-динаміка до кінця ІФ спостерігалась у 83,3 % хворих осн. підгр. 2 А, що в 1,2 раза перевищувало частоту у конт. підгр. 2 А ($p \leq 0,05$) та не відрізнялось від показника осн. підгр. 2 Б, в якій даний показник становив 84,6 % ($p \leq 0,05$).

На кінець основного курсу лікування сумарний показник його ефективності при чутливому ВДТБ становив у осн. підгр. 1 А 88,2 % проти 53,9 % у конт. підгр. 1 А ($p < 0,05$), у осн. підгр. 1 Б – 91,7 % проти 68,4 % у конт. підгр. 1 Б ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі фтизіатрії – удосконалення режимів антимікобактеріальної та патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень з порушеннями мікробіоценозу та адсорбтивної функції кишечника.

1. У 58,9 % хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень, 76,1 % хворих на мультирезистентний туберкульоз та 78,6 % хворих на ко-інфекцію ВІЛ/туберкульоз виявлено зменшення показника кишкової проникності, середнє значення якого вірогідно нижче порівняно з практично здоровими особами у 1,5 раза, у 2,8 раза та у 8,3 раза відповідно ($p < 0,05$).

2. При вперше діагностованому туберкульозі зі збереженою чутливістю у 93,2 % хворих встановлено дисбіоз товстої кишки (переважно II ступеня тяжкості – у 41,1 %), при мультирезистентному туберкульозі та ВІЛ/туберкульозі дисбіоз виявлено у 100 % випадків з домінуванням змін III ступеня тяжкості (у 59 % та 47,5 % випадків відповідно). Між ступенем дисбіотичних змін у товстій кишці та тяжкістю порушення абсорбтивної функції тонкої кишки встановлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили.

3. Дисбіоз товстої кишки та порушення всмоктування у тонкій кишці

асоційовані з більш вираженою клінічною маніфестацією туберкульозу: встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ступенями дисбіозу та тяжкістю інтоксикаційного синдрому, зворотній кореляційний зв'язок середньої сили – між ступенем порушення всмоктування та тяжкістю інтоксикаційного синдрому.

4. Порушення всмоктування у тонкій кишці при мультирезистентному туберкульозі та ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз відбувається за рахунок зменшення всмоктувальної поверхні, що підтверджується результатами морфологічного дослідження, при якому виявлено зміни: атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки, збільшення питомої площі сполучної тканини та відстані від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра. Дисбіоз товстої кишки супроводжується атрофією власної слизової оболонки зі зменшенням її товщини, глибини крипт, питомої частки епітеліоцитів та келихоподібних клітин, порушенням диференціювання стовбурових клітин епітелію на тлі наростання процесів склерозу.

5. У хворих з важким та середнім ступенями порушення всмоктування у тонкій кишці застосування ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів та диференційованої схеми корекції дисбіозу товстої кишки дозволяє підвищити частоту припинення бактеріовиділення на 26,7 % при вперше діагностованому туберкульозі зі збереженою чутливістю та на 21,2 % – при мультирезистентному туберкульозі зі скороченням середнього терміну знебацелення у 1,8 рази при резистентній формі. При належній абсорбції у тонкій кишці схема корекції дисбіозу товстої кишки при вперше діагностованому туберкульозі зі збереженою чутливістю сприяє достовірному підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на кінець інтенсивної фази на 12,8 % та при мультирезистентному – скороченню середнього терміну припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази у 1,3 рази.

6. Застосування ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів та диференційованої схеми корекції дисбіозу товстої кишки у хворих з важким та середнім ступенями порушення всмоктування дозволяє підвищити ефективність лікування у 1,6 рази при вперше діагностованому туберкульозі зі збереженою чутливістю.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування туберкульозу легень не залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу рекомендовано діагностувати ступінь порушення функціональної активності тонкої кишки та визначати стан мікробіоценозу товстої кишки. До початку лікування хворим на туберкульоз легень необхідно проводити лактулозно-манітоловий тест за методикою Петрова В.І. та співавторів та бактеріологічний аналіз порожнинного вмісту товстої кишки за загальноприйнятою методикою, що дозволяє підібрати оптимальний шлях введення протитуберкульозних препаратів та оптимізувати схему корекції й профілактики дисбіозу товстої кишки.

2. З метою корекції дисбіотичних змін товстої кишки та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень рекомендовано хворим на туберкульоз призначати комплексний пробіотик, який містить лактобацили та лактококи у кількості $5,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії – $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії – $5,0 \times 10^{10}$,

оцтовокислі бактерії – $1,0 \times 10^8$ по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів, після чого застосовувати лактулозу в дозуванні 10 мл двічі на добу повторними курсами по 10 днів на місяць до завершення інтенсивної фази лікування.

3. Для підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на фоні порушення всмоктування у тонкій кишці рекомендовано призначати: хворим на вперше діагностований чутливий туберкульоз – ін'єкційні форми ізоніазиду по 5 мг/кг маси тіла в/в краплинно 1 раз/день, рифампіцину по 10 мг/кг маси тіла хворого в/в краплинно 1 раз/день та етамбутолу по 15 мг/кг маси тіла хворого в/в краплинно 1 раз/день поряд з пероральним призначенням піразинаміду у стандартних дозах до досягнення показником кишкової проникності 6,0; хворим на мультирезистентний туберкульоз легень – ін'єкційні форми одного з фторхінолонів залежно від результату тесту медикаментозної чутливості (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) до досягнення показником кишкової проникності 6,0 на фоні перорального прийому інших протитуберкульозних препаратів, які входять до стандартної схеми.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування : моногр. / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук, О. В. Підвербецька, І. О. Сем'янів, О. С. Денисов, Т. А. Спринсян, І. В. Сливка, А. В. Бойко. – Чернівці : БДМУ, 2015. – 280 с. *Дисертант: збір, обробка даних, написання розділу 6 монографії «Роль функціональної активності кишечника у формуванні хіміорезистентного туберкульозу легень та переносимості протитуберкульозних препаратів».*

2. Тодоріко Л. Д. Оцінка всмоктувальної здатності тонкої кишки у хворих на туберкульоз легень з різним профілем медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 3 (81). – С. 65–68. *Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Google Scholar, CrossRef, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.*

3. Тодоріко Л. Д. Мікробіоценоз кишечника у хворих на туберкульоз легень залежно від варіанту фармакорезистентності до початку лікування / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 4 (9). – С. 62–65. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал включений до наукометричної бази Science Index.*

4. Підвербецька О. В. Клінічна характеристика туберкульозу легень залежно від стану мікрофлори товстої кишки / О. В. Підвербецька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – № 2. – С. 124–130. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Журнал індексований у міжнародних наукометричних базах Google Scholar, Ukrainian Research & Academy Network (URAN), Academic Resource Index Research Bib, Index Copernicus International Scientific Indexing Services. Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory.*

5. Тодоріко Л. Д. Особливості функціонального стану кишечника у хворих на

туберкульоз легень залежно від спектра чутливості мікобактерій туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 2. – С. 191–193. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті.*

6. Тодоріко Л. Д. Особливості організації ядерного хроматину епітеліоцитів тонкого та товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька, О. В. Бесединська // Вісник морфології. – 2016. – № 1. – С. 68–70. *Дисертант: вибір теми, збір, обробка даних, написання статті.*

7. Тодоріко Л. Д. Оптимізація етіотропного та патогенетичного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз з урахуванням функціонального стану кишечника / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 2. – С. 56–62. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

8. Todoriko L. D. Clinical features of the drug susceptible, multi drug resistant and HIV-associated pulmonary tuberculosis depending on the degree of colon dysbiosis / L. D. Todoriko, O. V. Pidverbetska // «Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences». – 2016. – Vol. IV (9), Issue 83. – P. 64–67. *Дисертант: збір, обстеження пацієнтів, обробка даних, написання статті. Міжнародний журнал.*

9. Підвербецька О. В. Стан мікрофлори товстої кишки при туберкульозі легень / О. В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (18). – С. 109.

10. Todoriko L. D. State of the colon microbial population in patients with pulmonary tuberculosis depending on the culture sensitivity spectrum / L. D. Todoriko, O. V. Pidverbetska, O. Ya. Pidverbetskyi / Eur Respir J. (25th International Congress Amsterdam, Netherlands, 26-30 September). – 2015. – № 46, Suppl. 59. – P. 464.

11. Тодоріко Л. Д. Стан мікробіоценозу товстого кишечника при туберкульозі легень залежно від спектру чутливості мікобактерій туберкульозу та у хворих з коморбідністю ВІЛ/туберкульоз / Л. Д. Тодоріко, О. В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 37–42.

12. Chandarana N. D. Intestinal barrier function in patients with pulmonary tuberculosis / N. D. Chandarana, O. V. Pidverbetska // «Khyst». – 2015. – № 17. – P. 321.

13. Тодоріко Л. Д. Клиническая оценка дисбактериоза толстого кишечника у больных туберкулезом легких / Л. Д. Тодоріко, Е. В. Подвербецкая // Материали междунар. науч.-практ. конф. «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты», (Гродно, 29–30 октяб. 2015 г.). – Гродно, 2015. – С. 135.

14. Підвербецька О. В. Стан кишкової проникності при туберкульозі легень з різним профілем фармакорезистентності / О. В. Підвербецька // Матеріали 97-ї підсумкової науково-практичної конференції професорсько-викладацького персоналу БДМУ (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.). – Чернівці, 2016. – С. 296–297.

15. Підвербецька О. В. Місце пробіотиків у веденні хворих на туберкульоз легень : матеріали III Міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодих вчених ВІМСО 2016 «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», 6–8 квіт. 2016 р.) / О. В. Підвербецька, В. В. Лисенко, В. В. Неміш // Хист : Всеукраїнський

АНОТАЦІЯ

Підвербецька О. В. Режими протитуберкульозної та патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень з порушеннями мікробіоценозу та адсорбтивної функції кишечника. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання фтизіатрії – удосконаленню режимів антимікобактеріальної та патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень з порушеннями мікробіоценозу та адсорбтивної функції кишечника.

Установлені особливості функціонування кишечника при туберкульозі легень, у тому числі мультирезистентному та ВІЛ-асоційованому, що полягають у зниженні всмоктувальної здатності тонкої кишки та порушенні складу мікробіоценозу товстої кишки, визначено негативний вплив встановлених порушень на клінічний перебіг туберкульозу, виявлено особливості патоморфологічних змін тонкої та товстої кишки при туберкульозі за результатами проспективного патоморфологічного дослідження, що лягло в основу вибору схем оптимізації етіотропної та патогенетичної терапії. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень шляхом застосування ін'єкційних форм протитуберкульозних препаратів у хворих з важким та середнім ступенями порушення всмоктування в тонкій кишці, комплексного проботика та пребіотика лактулози з метою корекції та профілактики змін мікробіоценозу товстої кишки, що дозволяє підвищити ефективність лікування у хворих з порушенням абсорбтивної здатності тонкої кишки та дисбіотичними порушеннями у товстій кишці за основними показниками оцінки ефективності.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, мультирезистентний туберкульоз легень, ко-інфекція ВІЛ-інфекція/туберкульоз, синдром мальабсорбції, дисбактеріоз.

SUMMARY

Pidverbetska O. V. Regimens of antituberculous and pathogenic therapy in patients with pulmonary tuberculosis with violations of microbiocenosis and adsorptive function of the intestine. – Manuscript.

Thesis to obtain the academic degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.26 – Phthiology. – State Institution «F. G. Yanovskyi National Institute of Phthiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

The thesis deals with the solution of a topical issue of phthiology – improvement of regimens of antimycobacterial and pathogenic therapy in patients suffering from pulmonary tuberculosis with disorders of microbiocenosis and absorptive function of the intestines.

The peculiarities of intestinal functions in case of pulmonary tuberculosis have been determined including those with multidrug-resistant (MDR) and HIV-associated one, manifested by reduced absorptive ability of the small intestine and microbiocoenotic content disorders of the large intestine; a negative effect of the determined disorders on the clinical course of tuberculosis has been detected; the peculiarities of pathomorphological changes of the small and large intestines in case of tuberculosis by the results of prospective pathomorphological examination have been determined which form the basis for choosing a plan of optimization of etiotropic and pathogenic therapy. A new method of treatment of patients with first diagnosed sensitive, multidrug-resistant and HIV-associated tuberculosis has been elaborated and introduced into practice by means of giving injections of antituberculous medicines to patients with severe and moderate degrees of absorptive disorders in the small intestine, a complex probiotic and lactulose probiotic with the purpose of correction and prevention of microbiocoenotic changes in the large intestine which enables to enhance the efficacy of treatment in patients with disorders of absorptive ability of the small intestine and dysbiotic disorders in the large intestine according to the major indices of efficacy assessment.

Key words: first diagnosed pulmonary tuberculosis, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, co-infection, HIV-infection/tuberculosis, malabsorptive syndrome, dysbacteriosis.

АННОТАЦИЯ

Подвербецкая Е. В. Режимы противотуберкулезной и патогенетической терапии у больных туберкулезом легких с нарушениями микробиоценоза и адсорбтивной функции кишечника. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – усовершенствованию режимов антимикобактериальной и патогенетической терапии у больных туберкулезом легких с нарушениями микробиоценоза и адсорбтивной функции кишечника.

Обследовано 186 больных туберкулезом легких (73 больных впервые диагностированным чувствительным туберкулезом (ВДТБ), 71 больной мультирезистентным туберкулезом (МРТБ), 42 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ВИЧ/ТБ)) и 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Использовали клинические, биохимические, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, иммуноферментные, рентгенологические, статистические методы исследования.

Также провели проспективное патоморфологическое исследование 13 летальных случаев ВДТБ, 11 случаев МРТБ и 14 случаев ВИЧ/ТБ. Использовали общие и специальные гистохимические и морфометрические методы.

Проведенный анализ показал снижение концентрации экскретированных с мочой лактулозы после перорального приема при МРТБ и ВИЧ/ТБ и маннитола во всех основных группах по сравнению с ПЗЛ, что свидетельствует о нарушении

пара- и трансцеллюлярного транспорта в энтероцитах. Показатель кишечной проницаемости был сниженным у 59 % больных ВДТБ, 76 % больных МРТБ и 79 % больных ВИЧ/ТБ. При ВДТБ разные степени снижения показателя встречались с одинаковой частотой, при МРТБ и ВИЧ/ТБ доминировала тяжелая и средняя степень.

Установлено снижение уровней персистенции в естественном биотопе толстой кишки облигатных микроорганизмов на фоне существенного роста уровней персистенции условно-патогенных бактерий, среди которых грибы рода кандиды входили в группу доминирующих микроорганизмов во всех группах больных, с превалированием более тяжелых изменений при МРТБ и ВИЧ/ТБ. В основных группах нормобиоз наблюдался лишь у 7 % больных ВДТБ, в остальных случаях установлен дисбиоз/дисбактериоз (ДТК). При ВДТБ доминировали изменения II степени, при МРТБ и ВИЧ/ТБ – III степени тяжести. У 7,5 % больных ВИЧ/ТБ был диагностирован ДТК IV степени.

Патоморфологическое исследование кишечника показало, что у больных туберкулезом легких в стенке тонкой кишки наблюдались атрофические изменения в виде истончения слизистой оболочки, изменения формы и густоты ворсинок, уменьшения их высоты и ширины, и склеротические изменения, которые сопровождалось увеличением расстояния от базальной мембраны к стенке капилляра. Морфологическое исследование толстой кишки позволило установить наличие атрофических и склеротических изменений слизистой оболочки, а также формирования очаговых воспалительных инфильтратов в поверхностных слоях слизистой оболочки и подслизистом слое.

Проведенный сравнительный анализ показал, что применение пре- и пробиотиков в течение интенсивной фазы лечения в основных подгруппах привело к повышению роста и степени доминирования облигатной микрофлоры с элиминацией условно-патогенных микроорганизмов, что привело к росту числа больных с нормобиозом и более легкой степенью нарушения микробиоценоза.

Применение усовершенствованного этиотропного и патогенетического лечения при ВДТБ позволило к концу 2 месяца химиотерапии достоверно сократить сроки и повысить частоту положительной клинической динамики, повысить частоту прекращения бактериовыделения у лиц с выраженным нарушением всасывания вдвое, а у лиц с достаточной абсорбцией – в 1,4 раза. При МРТБ с существенным нарушением всасывания применение инъекционных фторхинолонов и коррекции дисбиоза привело к прекращению бактериовыделения в 1,5 раза чаще и сокращению срока конверсии мокроты в 1,9 раза по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, мультирезистентный туберкулез легких, ко-инфекция, синдром мальабсорбции, дисбактериоз.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВДТБ	–	вперше діагностований туберкульоз легень
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВІЛ/ТБ	–	ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз
ДТК	–	дисбіоз/дисбактеріоз товстої кишки

ІФ	–	інтенсивна фаза
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз
ПКП	–	показник кишкової проникності
ПТП	–	протитуберкульозні препарати
РРТБ	–	туберкульоз із розширеною резистентністю
ТБ	–	туберкульоз
ТвК	–	товста кишка
ТнК	–	тонка кишка
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт

Підписано до друку 14.09.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 73.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua