

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Тодоріко Лілія Дмитрівна
доктор медичних наук, професор



Чернівці – 2016

ЗМІСТ

	Сторінки
Перелік умовних позначень.....	5
Вступ.....	7
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури та вибір напрямків досліджень.....	15
1.1. Сучасний стан епідеміологічної ситуації по туберкульозу та ефективність лікування даного захворювання у світі та в Україні	15
1.2. Роль порушення функціонування органів шлунково-кишкового тракту в патоморфозі туберкульозу легень та вплив на ефективність лікування	19
1.3. Шляхи підвищення ефективності етіотропного та патогенетичного лікування туберкульозу легень з порушенням всмоктувальної функції тонкої кишки та стану мікробіоценозу товстої кишки	31
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	40
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	40
2.2. Методи обстеження.....	44
2.3. Методи статистичного аналізу.....	57
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	58
РОЗДІЛ 3. Стан всмоктувальної функції тонкого кишечника при туберкульозі легень залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу.....	59
3.1. Стан всмоктувальної функції тонкої кишки у хворих на вперше діагностований чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень.....	59
3.2. Стан всмоктувальної функції тонкої кишки у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз легень.....	63
РОЗДІЛ 4. Стан мікробіоценозу товстого кишечника при туберкульозі залежно від варіанту фармакорезистентності та ВІЛ-статусу.....	68

4.1. Таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень.....	69
4.2. Ступінь порушень мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.....	74
4.3. Ступінь порушень мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки у хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією.....	78
4.4. Взаємозв'язок порушення всмоктування у тонкій кишці та дисбіотичних змін у товстій кишці у хворих на чутливий вперше діагностований, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень.....	82
РОЗДІЛ 5. Клінічні особливості перебігу чутливого і хіміорезистентного туберкульозу легень та коморбідності ВІЛ-інфекція/туберкульоз залежно від всмоктувальної функції тонкої та ступеня дисбіозу товстої кишки.....	89
РОЗДІЛ 6. Морфологічні зміни тонкого та товстого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень.....	98
6.1. Результати мікроскопічного дослідження тонкого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та віл-асоційований туберкульоз легень.....	99
6.2. Оцінка результатів мікроскопічного дослідження товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу	103
6.3. Патогенетичне обґрунтування механізмів формування морфологічних змін слизової оболонки кишечника при ТБ легень за результатами оцінки організації ядерного хроматину та ступеня окиснювальної модифікації білків і обмеженого протеолізу в епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника.....	108

РОЗДІЛ 7. Ефективність застосування удосконаленої протитуберкульозної та патогенетичної терапії залежно від функціональної активності тонкої та ступеня дисбіозу товстої кишки при чутливому та резистентному туберкульозі легень.....	114
7.1. Оцінка ефективності корекції дисбіозу товстого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень	118
7.2. Оцінка ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів та мультирезистентного туберкульозу легень за оптимізованими схемами етіотропної та патогенетичної терапії.....	130
РОЗДІЛ 8. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	140
Висновки.....	160
Практичні рекомендації.....	162
Список використаних джерел.....	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМБП	—	антимікобактеріальні препарати
АРТ	—	антиретровірусна терапія
ВДТБ	—	вперше діагностований туберкульоз легень
ВІЛ	—	вірус імунодефіциту людини
ВН	—	вірусне навантаження
ДТК	—	дисбіоз товстої кишки
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІФ	—	інтенсивна фаза
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я
МРТБ	—	мультирезистентний туберкульоз
ОКХТ	—	основний курс хіміотерапії
ПКП	—	показник кишкової проникності
ПТП	—	протитуберкульозні препарати
ПТТ	—	протитуберкульозна терапія
ПФ	—	підтримуюча фаза
РРТБ	—	туберкульоз із розширеною резистентністю
СМ	—	синдром мальабсорбції
СНІД	—	синдром набутого імунодефіциту
ТБ	—	туберкульоз
ТМЧ	—	тест медикаментозної чутливості
ХРТБ	—	хіміорезистентний туберкульоз
ХТ	—	хіміотерапія
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт
Am	—	амікацин
CD	—	cluster of differentiation (кластери диференціювання)
Cm	—	капреоміцин
Cs	—	циклосерин

E	—	етамбутол
Et	—	етіонамід
H	—	ізоніазид
Km	—	канаміцин
Lfx	—	левофлоксацин
lg КУО/г	—	десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць на грам
PAS	—	парааміносаліцилова кислота
Pt	—	протіонамід
R	—	рифампіцин
Z	—	піразинамід
95 % ДІ	—	95 % довірчий інтервал

ВСТУП

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) [73, 85]. Важливим компонентом подолання ТБ є висока ефективність лікування даної недуги. Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБ) в Україні не перевищує 70 % при цільовому показнику Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 85 % [219], а хіміорезистентного, зокрема мультирезистентного ТБ (МРТБ), та ВІЛ/ТБ є ще нижчою [2, 118, 129], що сприяє підтриманню резервуару тубінфекції та її подальшому поширенню. Отже, головним завданням сучасної фтизіатрії є всебічний пошук шляхів оптимізації етіотропного та патогенетичного лікування ТБ. Враховуючи, що на сьогодні у світі розробляються та клінічно тестуються лише кілька нових протитуберкульозних препаратів (ПТП) [94, 147, 159, 170-172, 196, 215, 216, 227], 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. Роль нормальної функціональної активності кишечника у перебігу ТБ та результативності його лікування є значною як з боку тонкої, так і товстої кишки [82, 97, 120, 121].

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 [53, 164, 177]. 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 [36, 41, 165]. Порушення в системі мікробіоценозу товстої кишки призводить до втрати або зниження вищевказаних функцій та, за результатами ряду досліджень [61, 80, 84, 87, 206], сприяє підтриманню та посиленню запального процесу в інших органах і тканинах, зокрема, і в легеневій тканині, поглибленню імунодефіциту, підвищенню навантаження на печінку внаслідок зниження детоксикаційної функції мікробіоти, погіршує процес травлення, а у складних випадках може бути причиною транслокації умовно-патогенних бактерій у тонку кишку, спричиняючи місцеву запальну відповідь, що може призводити до порушення всмоктування у тонкій кишці.

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: клінічні (збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження пацієнтів), загальноклінічні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), біохімічні (біохімічний аналіз крові, лактулозно-манітоловий тест), мікробіологічні (бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження мокроти з проведенням тесту медикаментозної чутливості на твердих та рідких живильних середовищах; бактеріологічне дослідження порожнинного вмісту товстої кишки), молекулярно-генетичні (аналіз мокроти на визначення комплексу *M. tuberculosis* (GeneXpert MTB/RIF), визначення вірусного навантаження вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)), імунологічні (визначення кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові ВІЛ-позитивних хворих), імуноферментні (визначення титру антитіл до ВІЛ в сироватці крові), інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної клітки), загальні та спеціальні гістохімічні та морфометричні (цифрова комп'ютерна гістометрія, мікроденситометрія та мікроспектрометрія), статистичні методи.

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 фібробластів.

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 пробіотика та пребіотика 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-Францівський 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 “Институт Фтизиопульмонологии “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 симпозіумі 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 року), науково-практичній конференції «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты» (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).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

1.1. Сучасний стан епідеміологічної ситуації по туберкульозу та ефективність лікування даного захворювання у світі та в Україні

На сьогодні ТБ продовжує залишатись актуальною проблемою сучасної медицини та другою провідною причиною смерті у світі серед інфекційних захворювань після ВІЛ-інфекції [2, 34, 58, 112, 113, 217]. За звітом ВООЗ, представленим у 2015 році, захворюваність на ТБ у світі, починаючи з 2000 року, поступово зменшувалась до 2014 року в цілому на 18 % [161, 176, 222]. Однак, не зважаючи на досягнуті успіхи в боротьбі з даним захворюванням, щорічно спостерігається поява доволі великої кількості нових випадків ТБ та смерті від нього [114, 118, 187]. Зокрема, у 2014 році за оцінкою ВООЗ у світі з'явилося біля 9,6 млн. нових випадків ТБ та 1,5 млн. померло від даного захворювання [112, 161, 219].

В Україні, починаючи з 2006 року, також спостерігається загальносвітова тенденція до зниження епідеміологічних показників по ТБ, однак, епідеміологічна ситуації в нашій країні на даний час усе ще є складною, враховуючи, що за тягарем ТБ Україна посідає друге місце серед країн Європейського регіону [107, 110, 112, 118, 219] та входить до числа 36 країн світу із високою захворюваністю на ТБ, 27 країн з високим рівнем поширення МРТБ та 18 держав Єврорегіону з найвищим рівнем захворюваності на МРТБ [92, 109, 224]. Протягом останніх років в Україні спостерігається зміна епідеміологічного профілю захворюваності на ТБ у бік зростання кількості хворих на хіміорезистентні та поєднані з ВІЛ-інфекцією форми даного захворювання [137, 148, 186, 188, 189, 192, 198, 208, 209, 214], зростає кількість випадків паліативного лікування [79]. Відсутність безперебійного постачання ПТП та достатньої контрольованості лікування ТБ, випадки низької прихильності хворих до лікування, несвоєчасне виявлення туберкульозного

процесу, поліморбідність сучасних пацієнтів призвели до поступового формування резистентності збудника ТБ до ПТП [144, 145, 162, 163, 180, 201], а зміна соціально-економічного стану країни, поширення безробіття, наркоманії та алкоголізму серед молоді призвели до сплеску епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу [18], що веде за собою зростання кількості хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ [90, 131, 138, 140, 142, 193, 198]. Як результат, на фоні поступового зниження загальних показників захворюваності та поширеності ТБ в Україні, вказані фактори призвели до стрімкого розростання двох нових гілок сучасної епідемії ТБ – хіморезистентного (ХРТБ) та ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу [42, 59, 139, 144, 155, 160, 184, 205, 209], які сприяють постійному підтриманню епідемії ТБ та стимулюють її подальший патоморфоз.

Тенденція до зростання кількості хіморезистентного та ВІЛ-асоційованого ТБ є світовою [202, 208]. За розрахунками експертів ВООЗ, у 2014 році в світі з'явилося 480000 випадків мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), а близько 50 млн. людей було інфіковано резистентними до ПТП штамами мікобактерій туберкульозу (МБТ) [161]. У 2014 році, як вважають експерти, мультирезистентними були 3,3% нових та 20 % повторних випадків ТБ, а 9,7 % випадків МРТБ були із розширеною резистентністю. У цілому протягом 2014 року 111000 осіб розпочали лікування з приводу МРТБ, що на 14 % вище порівняно з 2013 роком [161]. Кількість випадків МРТБ у світі протягом 2012-2014 рр. зросла на 23 %, при чому тенденція до збільшення захворюваності на дану форму ТБ прогнозується на найближчі роки [161, 223].

Розвиток резистентності МБТ до ПТП є проблемою світового масштабу [191]. Matteo Zignol, Masoud Dara, Anna S. Dean (2013 р.) та інші провели аналіз даних щодо захворюваності на МРТБ за 15 років (з 1997 по 2012 роки) у Європейському регіоні [151, 152]. Дослідники встановили, що у Європейському регіоні серед вперше виявлених випадків ТБ 15,7% є мультирезистентними, а серед повторно лікованих – 45,3%. Туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) було виявлено у 38 з 53 країн (72%) даного регіону. Відсоток випадків

МРТБ серед вперше діагностованих хворих коливався у різних країнах від 0% до 34,8% (в Україні 14,4% у 2012 році), а серед повторно лікованих – від 0% до 68,6% [151, 152].

Варто відмітити, що частота вторинної хіміорезистентності МБТ в Україні у кілька разів перевищує середній показник ВООЗ [112-114, 205, 221]. Протягом останніх років значно погіршилася структура лікарської стійкості ТБ – на фоні низької частоти монорезистентності основне місце у структурі ХРТБ займає МРТБ та РРТБ [111, 182, 185, 205, 219-222]. У 2013 році із загальної кількості хворих на МРТБ 13 % склали хворі на РРТБ [221]. На даний час Україна входить до числа трьох країн світу із найвищими темпами зростання кількості випадків МРТБ, поряд з Індією та Узбекистаном [225]. За даними ВООЗ частка випадків МРТБ серед ВДТБ в Україні складає 14 % та серед повторно лікованих випадків – 32 % [205], а темпи поширення МРТБ стали загрозливими – кількість випадків зросла з 3329 у 2009 р. до 9035 у 2013 р., тобто у 2,7 рази [219-222]. У 2014 році кількість даних випадків зменшилась до 7855 за рахунок зниження виявлення МРТБ у Донецькій та Луганській областях [114, 226].

Як показує цілий ряд досліджень [19, 59, 64, 71, 85, 89, 143, 146], ТБ, спричинений стійкими штамми, має значно тяжчий перебіг, характеризується тривалим бактеріовиділенням, чим зумовлює значну епідеміологічну небезпеку, та дороговартісністю етіотропного лікування. Стійкість збудника туберкульозу до ПТП призводить до зниження ефективності лікування ТБ та рівня виживання хворих [34]. За даними доповіді ВООЗ [89, 151], у 2014 році в світі лікування МРТБ було ефективним лише в половині випадків.

Дані офіційної статистики, представлені у 2015 році, свідчать, що в Україні ефективність лікування вперше діагностованих випадків, у яких було підтверджено діагноз МРТБ, у 2012 році становила 49,5 %, а серед хворих із рецидивами з підтвердженням мультирезистентності – 29,4 % [112, 219]. У

цілому лише у 34,4 % випадків МРТБ результати лікування були класифіковані як «Виліковано» та «Лікування завершено».

Як показав аналіз літературних джерел, основними чинниками, які знижують ефективність лікування ТБ та створюють умови для розвитку й поширення ХРТБ є недостатнє та несвоєчасне виявлення хворих на ТБ [212, 213], відсутність якісного контрольованого лікування, низька прихильність хворих до лікування, перебої в постачанні ПТП, а також ряд медичних чинників [34, 35, 61, 179, 201, 229]. Усі вказані фактори, окрім медичних, можуть бути ліквідованими за допомогою адміністративних заходів та покращення фінансування. Медичні чинники, натомість, є саме тими факторами, які потребують найбільш ретельного вивчення та дослідження, оскільки їх ліквідація є значно важчим завданням.

Розвиток лікарської стійкості МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини. Медикаментозна стійкість збудника ТБ розвивається у результаті однієї або декількох мутацій у генах МБТ під впливом недостатньої концентрації ПТП у крові внаслідок призначення низьких доз ПТП, їх нерегулярного прийому, наявності супутніх захворювань, які знижують концентрацію ПТП у крові (синдром мальабсорбції), підвищують частоту побічних реакцій на ПТП, знижують імунну відповідь тощо [201, 210, 229].

Значно погіршує епідситуацію щодо ТБ епідемія ВІЛ-інфекції [90, 189, 228]. Понад 30% ВІЛ-інфікованих хворіють на ТБ і близько 40% із них помирає від цієї недуги [117]. З 9,7 млн. нових випадків ТБ у світі, виявлених у 2014 р., біля 13 % були ВІЛ-позитивними, а з 1,5 млн. померлих – 360 тис. [223]. У Європейському регіоні Україна займає друге місце за тягарем та темпами поширення ВІЛ/ТБ [224-226]. Захворюваність на активний ТБ у поєднанні зі СНІДом за даними офіційних джерел статистики залишається високою протягом останніх 3 років та становить 10,4 на 100 тис. населення у 2014 році, що на 19,5 % перевищує показник 2010 року [224, 226].

Побутує думка, що зростання кількості випадків ВІЛ/ТБ сприяє постійному підтриманню епідемії ТБ в цілому. ТБ у ВІЛ-інфікованих має атиповий клінічний перебіг, рідко супроводжується бактеріовиділенням та деструкцією легеневої тканини, що потребує іншого алгоритму діагностики захворювання [72, 74, 91, 106, 130, 131, 209]. Ризик летальності серед хворих на ВІЛ-асоційований ТБ є набагато вищим, ніж серед ВІЛ-негативних пацієнтів, а ефективність лікування – нижчою [81, 91, 130, 140].

Таким чином, поширення хіміорезистентного та ВІЛ-асоційованого ТБ значно знижує показники ефективності лікування ТБ у цілому та сприяє підтриманню резервуару тубінфекції. Поряд з тим, варто зазначити, що ефективність лікування хіміочутливого ТБ серед ВІЛ-негативних хворих в Україні є також недостатньою та сягає максимум до 70 %, що є значно нижчим за цільовий показник ВООЗ [112-114]. За останніми даними, у 11,3 % хворих встановлюється діагноз «неефективного лікування» (при цільовому показнику 3-5 %), а 12,1 % хворих помирають [112]. Дані факти є вагомим аргументом для встановлення причин низької ефективності лікування ТБ та пошуку можливих шляхів підвищення результативності протитуберкульозної терапії.

Таким чином, сучасний стан епідемії ТБ в Україні характеризується недостатньою ефективністю лікування даного захворювання, стрімким поширенням хіміорезистентного та ВІЛ-асоційованого ТБ. Тому дана проблема потребує всебічного дослідження з метою пошуків різних шляхів удосконалення протитуберкульозного й патогенетичного лікування та підвищення його ефективності.

1.2. Роль порушення функціонування органів шлунково-кишкового тракту в патоморфозі туберкульозу легень та вплив на ефективність лікування

Один із найважливіших компонентів боротьби з ТБ є забезпечення високої результативності лікування даного захворювання, оскільки саме це

дозволяє найбільш ефективно переривати епідемічний ланцюг. Щоденно світові та вітчизняні дослідники [7, 20, 29, 33, 78, 105, 119] проводять пошук причин та шляхів підвищення ефективності протитуберкульозної терапії (ПТТ). Проте, властивості збудника ТБ, ряд медичних та соціальних чинників стають на перешкоді досягнення цільової мети. В Україні темпи підвищення ефективності лікування ТБ залишаються найнижчими серед країн Європейського регіону [225], особливо серед осіб, які страждають на ВІЛ/ТБ та ХРТБ, а відсоток ефективного лікування залишається нижчим за цільовий показник ВООЗ [23, 33, 72, 219-222].

На сьогодні встановлено, що зниження ефективності лікування ТБ та розвиток резистентності МБТ значною мірою пов'язані зі зниженням концентрації антимікобактеріальних препаратів (АМБП) у крові нижче терапевтичної [96, 166, 173, 174]. Найбільш частими причинами цього є недостатнє дозування ПТП та їх нерегулярний прийом внаслідок низької прихильності хворих до лікування [54, 95, 139, 153, 168, 169, 194]. Однак, як свідчать численні дослідження [96, 166, 199, 204, 211], ефективність лікування ТБ залежить не лише від якості проведення етіотропної терапії, але й від функціонального стану органів, які забезпечують повноцінну фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських препаратів, а також наявності супутніх захворювань та патологічних станів, які поглиблюють дизрегуляцію імунної системи, сприяють підтриманню та посиленню запальної реакції [41, 49, 102, 195, 203]. Зокрема, на особливу увагу в даному аспекті заслуговує патологія ШКТ, яка за своєю частотою займає друге місце у структурі супутніх захворювань при ТБ [109, 164, 174]. Вагома роль в успішному лікуванні ТБ належить нормальному функціональному стану тонкої кишки (ТнК), в якій відбувається всмоктування ПТП, та товстої кишки (ТвК), що містить потужну систему мікробіоценозу, від стану якого у значній мірі залежить активність імунної системи, детоксикаційні можливості організму тощо. На даний час функціональному стану кишечника та ролі його порушень в перебігу та

ефективності лікування ТБ приділяється недостатньо уваги, дані питання є малодослідженими у фтизіатричних хворих. У сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі зустрічається доволі мало робіт, присвячених діагностиці синдрому мальабсорбції (СМ), визначенню його місця в ефективності лікування та тактиці ведення хворих на ТБ.

В нормі АМБП мають властивість добре всмоктуватись у ШКТ, досягаючи максимальної концентрації протягом 2 годин після перорального прийому [173, 174, 183, 190, 207]. Тому МС пероральних ПТП рідко приймається до уваги, як чинник порушення їх біодоступності [177, 178]. Проте, оскільки переважна кількість ПТП має пероральний шлях введення, стан всмоктувальної функції слизової оболонки ТнК є одним із вирішальних факторів ефективності лікування ТБ. При СМ всмоктування ПТП може бути неповним та займати більше часу [174], сприяючи створенню невідповідних концентрацій ліків у крові. Окремі дослідники доводять, що невдачу лікування у хворих з адекватною схемою хіміотерапії, відповідним дозуванням ПТП та високою прихильністю до лікування можна пояснити лише з позиції наявності СМ [173, 174, 177, 178].

Синдром порушення або недостатності всмоктування у кишечнику, який називають СМ, – це клінічний симптомокомплекс, який виникає внаслідок порушення транспортно-травної функції ТнК та характеризується порушенням всмоктування поживних речовин, вітамінів, мікроелементів та лікарських засобів слизовою оболонкою відділів тонкої кишки, що призводить до метаболічних розладів та зниження ефективності лікування різних захворювань внаслідок порушення всмоктування лікарських засобів [166, 179].

Аналіз сучасних джерел літератури показав, що при ТБ зустрічається вторинний СМ, який є набутим та виникає внаслідок пошкодження структури слизової оболонки ТнК при різних патологічних станах не лише з боку ШКТ, але й інших органів та систем [31, 108]. Патологічні стани, при яких виникають дистрофічні, атрофічні та склеротичні зміни епітелію слизової оболонки ТнК,

призводять до вкорочення ворсин та крипт, зменшення їх кількості, а відтак і зменшення площі всмоктувальної поверхні кишечника. Локальне порушення крово- та лімфообігу сприяють розвитку фіброзної тканини у стінці тонкої кишки, що також є причиною зменшення поверхні всмоктування [37, 176].

Доведено, що порушення процесів всмоктування призводить до дефіциту білків, жирів та вуглеводів, вітамінів та мінералів [37]. У той же час постійне оновлення кишкового епітелію потребує певної кількості поживних речовин, тому їх недостатнє надходження у організм стає перешкодою до репарації слизової оболонки та замикає «вадне коло». Слизова оболонка стає тонкою, порушується процес транспортування речовин, верхні відділи ТнК заселяються бактеріями, підвищується проникність слизової оболонки для макромолекул.

При туберкульозі СМ розвивається внаслідок тривалої ендогенної інтоксикації, низького нутритивного статусу хворих, токсичної дії ПТП на слизову оболонку ТнК, наявності джерела хронічної інфекції та цитотоксичної гіпоксії, а при супутньому алкоголізмі – внаслідок токсичного впливу алкоголю на ентероцити [37, 78].

Особлива роль у формуванні СМ відводиться впливу вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ) на функціонування ШКТ при ко-інфекції ВІЛ/ТБ [142, 150, 178]. Дослідники найбільш часто виділяють ВІЛ-інфекцію, як передумову для розвитку порушення всмоктування ПТП у хворих на ТБ. Тому випадки мальабсорбції АМБП вперше були описані саме серед ВІЛ-інфікованих хворих. Gordon S. одним із перших описав ВІЛ-позитивного хворого на стадії СНІД з опортуністичною інфекцією *M. tuberculosis* та 26 випадків СНІДу з ко-інфекцією *M. avium* [164]. Згодом група дослідників (Charles A. Peloquin, Allan A. MacPhee, Shaun E. Berning (1993 р.)) представила 31 випадок СНІД-асоційованого ТБ, серед яких концентрація ліків була нижче норми у середньому на 75% у кожного хворого [177]. Дослідники дійшли висновку, що ВІЛ-позитивний статус та низький рівень CD4+-лімфоцитів є вагомими факторами ризику розвитку мальабсорбції ПТП [177]. За даними Його

Bento та ін. у ВІЛ-позитивних хворих можливе порушення всмоктування кількох АМБП навіть за відсутності клінічних проявів СМ [177]. Окремі автори стверджують, що у ВІЛ-позитивних осіб порушення всмоктування лактулози, як діагностичний критерій СМ, зустрічається до 70% випадків [164].

Вірус імунодефіциту людини спричиняє прямий цитотоксичний вплив на ентероцити ТнК та викликає порушення їх нормальної диференціації, протеїн Tat інгібує поглинання ентероцитами глюкози, а білок gp120 спричиняє зростання кальцію в ентероцитах, що призводить до деполямеризації тубуліну та зниження спроможності ентероцитів підтримувати іонний баланс [150], внаслідок чого порушується проникність слизової оболонки. Важливу роль у розвитку ВІЛ-асоційованої ентеропатії відіграє активація місцевого імунітету, яка проявляється високими рівнями прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6, -10, інтерферону- γ у власній пластинці кишечника, що корелює з вірусним навантаженням ВІЛ [124, 150]. ВІЛ-опосередкована втрата Th-17 з лімфоїдної тканини ШКТ порушує захист слизової оболонки та її цілісність через порушення усіх процесів, у яких дані клітини беруть участь: процеси регенерації, стимуляція синтезу муцину та індукція синтезу компонентів щільних контактів.

Роль кишкової проникності ПТП у хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції досліджена мало. Проте протягом останніх років усе частіше з'являються повідомлення про випадки мальабсорбції ПТП у пацієнтів без будь-яких захворювань-предикторів порушення всмоктування [166]. Окремі дослідники стверджують, що порушення всмоктування ПТП спостерігається у 2-5% хворих на ТБ [176].

Пояснити причину розвитку цього патологічного стану доволі важко, а літературні дані по даному питанню практично відсутні. Дослідження, проведене у Вірджинії (Scott K. Heysell, Jane L. Moore, Suzanne J. Keller, and Eric R. Houpt), показало, що у більшості хворих з поганою відповіддю на протитуберкульозне лікування спостерігається значне зниження пікової

концентрації ізоніазиду та рифампіцину у крові, дещо рідше – етамбутолу [207], в основі чого лежало порушення функціонального стану кишечника. Існують думки, що причиною поганого всмоктування ліків може бути гіпоальбумінемія у хворих зі зниженим живленням [173].

Імовірною причиною СМ може бути зниження функціональної всмоктувальної площі кишечника, викликане втратою ваги, гіпоальбумінемією, зловживанням алкоголю та тютюнопалінням тощо. Саме цим Valéria G. F. Pinheiro та ін. у своєму дослідженні пояснюють зниження біодоступності ізоніазиду та рифампіцину у 88,9 % обстежуваних хворих на ТБ [164, 166]. Ми не знайшли даних в літературних джерелах щодо зворотності вказаних змін, тобто результатів дослідження всмоктувальної здатності тонкої кишки у динаміці. Залишається відкритим питання щодо тактики ведення таких випадків.

Чимало авторів притримуються тієї думки, що синдром мальабсорбції можна розглядати як фактор ризику розвитку медикаментозної стійкості до ПТП [166, 168, 176]. Було відмічено, що порушення всмоктування більш виражене у хворих на ХРТБ – за даними Elizabeth C. Baroso та ін. у хворих на МРТБ екскреція манітолу значно нижча, ніж у хворих на чутливий ВДТБ [166]. За даними Mônica C. Façanha та колег, найбільш вагомим є порушення всмоктування рифампіцину [164]. У проведених ними дослідженнях спостерігалось зниження пікової концентрації одного ПТП у 27% випадків ТБ, двох ПТП – у 73%, при чому, що у порівнянні зі здоровими особами дослідники не знайшли вірогідної різниці у концентрації ізоніазиду, проте зниження пікової концентрації рифампіцину вірогідно частіше спостерігалось у хворих на ТБ, а концентрація піразинаміду у всіх пацієнтів була нормальною.

Протилежним до мальабсорбції порушенням всмоктувальної функції кишечника є підвищення його проникності, або, так званий «синдром дірявого кишечника». За такого варіанту порушень спостерігається проникнення в організм бактеріальних і метаболічних токсинів з хімусу у кровотік, що

спричиняє тотальний токсичний вплив на організм [149]. Існують літературні дані щодо наявності зв'язку між підвищенням кишкової проникності та синдромом системної запальної відповіді (K. Nagpal та Manik Sharma) [157].

Враховуючи ці дані, не виключено, що при важкому перебігу ТБ легень може бути зв'язок із підвищенням кишкової проникності, проте дане питання є недослідженим. Окрім того, одним із факторів підвищення проникності кишкового бар'єру є алкоголь, який через перетворення на ацетальдегід викликає пошкодження епітелію кишечника, що призводить до активації тучних клітин [37]. Тому, зважаючи на високу частоту супутнього алкоголізму у хворих на ТБ, можна припустити наявність синдрому «дірявого кишечника» в окремих пацієнтів, що може бути фактором більш тривалого підтримання інтоксикації та є вагомою причиною неефективності лікування цієї соціальної групи.

Для визначення всмоктувальної функції кишечника використовують декілька неінвазивних методів дослідження, проте на сьогодні у світі не існує «золотого стандарту» лабораторної діагностики мальабсорбції. Найбільш часто з метою вимірювання параклітинної кишкової проникності застосовують тести абсорбції водорозчинних неіонізованих сполук, таких, як манітол, лактулоза, Д-ксилоза і $^{51}\text{CrEDTA}$ (етилендіамінтетраоцтова кислота) [37, 166, 177].

У фтизіатрії для встановлення ймовірності порушення всмоктування ПТП була доведена ефективність Д-ксилозного та лактулозно-манітолового тестів. Так, Choudhri S.H. та співавтори показали прямий кореляційний зв'язок між проникністю Д-ксилози та біодоступністю ізоніазиду та рифампіцину, а Valéria G. F. Pinheiro, Lysiane M.A. Ramos, Helena S. A. Monteiro виявили, що у хворих на ТБ, у яких визначалось зниження екскреції лактулози та манітолу із сечею, спостерігалось зниження концентрації ізоніазиду та рифампіцину у крові.

Найбільш часто у літературі [166, 168, 176, 207] зустрічається застосування лактулозно-манітолового тесту, суть якого полягає у визначенні співвідношення вмісту екскретованих лактулози та манітолу у сечі після їх

перорального вживання. Даний тест заснований на тому, що лактулоза та манітол мають різні шляхи всмоктування. Лактулоза, будучи великою молекулою, всмоктується шляхом параклітинної абсорбції через більш проникні міжклітинні щільні контакти. Манітол є молекулою малого розміру та всмоктується через водні пори ентероцитів, тобто шляхом черзклітинної абсорбції. Зниження екскреції манітолу із сечею свідчить про порушення абсорбції малих молекул у зв'язку зі зменшенням всмоктуючої поверхні слизової оболонки тонкої кишки. Знижений рівень лактулози в сечі відображує зниження проникності щільних контактів між ентероцитами. Збільшення екскреції лактулози із сечею є ознакою того, що через слизову оболонку тонкої кишки проходить велика кількість макромолекул. Підвищення проникності слизової оболонки для великих молекул пов'язане з порушенням функціонування щільних контактів між ентероцитами, що свідчить про порушення селективного бар'єру слизової оболонки кишки.

Таким чином, всмоктувальна функція кишкового бар'єру та абсорбтивна площа ТнК мають прямий вплив на всмоктування ПТП та їх пікові концентрації у крові. Порушення функціонування слизової оболонки тонкої кишки може ставати причиною зниження ефективності лікування та навіть формування хіміорезистентності в окремих хворих на ТБ [176, 207].

Ще одним важливим компонентом функціонування кишечника є мікрофлора, яка функціонує як важливий «екстракорпоральний орган» та містить у своєму складі до 500 різних видів мікроорганізмів, видовий склад яких є генетично детермінованим та в нормі відносно стабільним. На ШКТ припадає близько 60% усієї мікрофлори організму, при чому найбільш висока колонізація мікроорганізмів спостерігається у товстій кишці (10^{11-12} КУО/г), тому саме ТвК несе найбільше функціональне навантаження [22, 36, 165].

Нормальна мікрофлора кишечника (мікробіота) виконує цілий ряд життєво важливих функцій в організмі людини. У процесі життєдіяльності біфідо- та лактобактерії виділяють молочну, оцтову, янтарну, мурашину

кислоти, які забезпечують підтримання кислого рН у кишечнику [4]. Кисле середовище є несприятливим для росту та розмноження патогенних мікроорганізмів та гнилісних бактерій, що забезпечує стійкість ШКТ до колонізації умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів [24, 47, 52, 70]. Окрім того, у процесі бродіння молочної кислоти утворюються лактолін, лактоцидин та ацидофілін, які володіють антибактеріальними властивостями [69].

Мікроорганізми нормофлори підвищують активність залоз травного каналу, беруть участь в гідролізі продуктів метаболізму поживних речовин (білків, жирів та вуглеводів) та кон'югації і рециркуляції жовчних кислот, метаболізмі жирних кислот і білірубіну, моносахаридів і електролітів, водно-електролітному обміні [22, 30, 50, 121].

Доведено, що представники мікрофлори ШКТ синтезують вітаміни В, К, Е, РР, Н, ряд амінокислот, летючі жирні кислоти, біоаміни, гормонально-активні речовини (норепінефрин, стероїди), сприяють всмоктуванню вітамінів та мікроелементів, зокрема заліза і кальцію, що забезпечує антианемічну та антирахітичну функції [47].

Встановлено, що мікроорганізми, які входять до складу кишкової мікрофлори здатні інактивувати ентерокіназу і лужну фосфатазу, впливати на синтез токсичних амінів, аміаку, синтезують вітамін Е та глутатіон, виконуючи таким чином дезінтоксикаційну та антиоксидантну функції [3, 8]. Нормофлора забезпечує також антимуtagenну та антиканцерогенну функції, так як здійснює гідроліз канцерогенів, проканцерогенів та ксенобіотиків. Серед найбільш важливих функцій мікробіоти кишечника варто відзначити імунну функцію – у результаті антигенної стимуляції мікроорганізмами імунокомпетентних клітин створюється загальний пул імуноглобулінів, індукується синтез інтерферону та лізоциму, стимулюється система локального імунітету, що дозволяє підвищувати противірусний та антибактеріальний захист [3, 6, 120], зв'язуються та виводяться токсини [88, 133]. Доведено, що біфідобактерії та

окремі штами лактобактерій підвищують проліферацію клітин у регіональних лімфатичних вузлах, забезпечуючи підтримання нормального стану імунної системи. У той же час ацидофільні лактобацили та біфідобактерії здатні стимулювати пригнічений імунітет, що підтверджує вагомість значення корекції дисбактеріозу товстої кишки (ДТК) у хворих на ТБ [10, 12, 14, 126, 127].

Оскільки характер запального процесу при ТБ легень передбачає застосування тривалої хіміотерапії, то закономірним є розвиток глибоких дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника. Хіміопрепарати пошкоджують епітелій ШКТ, руйнують структуру кишкового мікробіоценозу, пригнічуючи життєдіяльність нормальної мікрофлори кишечника та змінюючи її кількісний склад, створюють сприятливі умови для колонізації та посиленого розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів [29, 41, 55, 56, 66, 128].

Як свідчать дані досліджень, після 2-3 місяців застосування стандартної схеми хіміотерапії чутливого туберкульозу розвиваються стійкі патологічні зрушення у складі мікробіоценозу кишечника у вигляді зменшення або повної відсутності облигатних представників кишкової мікрофлори, зменшення кількості типових кишкових паличок та появи гемолітичних, лактозодефективних кишкових паличок та, як наслідок, зростання кількості гнилісних бактерій та грибків. За даними Дугіної Н. І. після завершення інтенсивної фази хіміотерапії дисбактеріоз як мінімум 1 та 2 ступенів спостерігається у 100 % випадків [36]. Формування дисбактеріозу в перші місяці лікування відбувається, на думку З. Е. Ліневої, у результаті зриву адаптаційних, захисних та компенсаторних механізмів, коли в умовах безперервної поліхіміотерапії макроорганізм не встигає адаптувати захисні механізми до дії токсичних субстратів, у результаті чого розвиваються виражені дисбіотичні порушення кишечника [41].

Провідне значення у формуванні дисбактеріозу кишечника при туберкульозі відіграє дефіцит біфідофлори, на тлі якого знижується

колонізаційна резистентність слизової оболонки та створюються умови для заселення умовно-патогенних мікроорганізмів та реалізації їх патогенних властивостей, при цьому дефіцит біфідобактерій виступає в ролі патогенетичної ланки, а умовнопатогенна флора – у якості етіологічного фактора ДТК. Проліферація алохтонної мікрофлори найчастіше відбувається за рахунок представників грибів роду *Candida* [16, 39, 40, 41, 125].

Результати, отриманні у дослідженні С. Н. Шугаєвої [128], показали, що у значної кількості хворих на ТБ легень ще до початку ПТТ реєструється ДТК, що проявляється інверсією захисної флори і проліферацією умовно-патогенної, переважно за рахунок грибів роду *Candida*. При цьому автор встановила, що найбільш виражені зміни мікробіоценозу кишечника реєструються у хворих з поширеними процесами, з деструктивними змінами в легеневій тканині і у бактеріовиділювачів.

Г. С. Ключкова встановила, що порушення ферментативної діяльності кишкової флори залежить від важкості інтоксикації і тривалості перебігу туберкульозного процесу.

Зниження детоксикаційної функції мікрофлори травного тракту призводить до більшого функціонального навантаження на печінку. Відмічено, що при виражених дисбіотичних порушеннях значно зростає частота гепатотоксичних реакцій у відповідь на проведення лікування. За даними Ліневої З. Е. їх частота зростає до 25 % при дисбактеріозі 3-4 ступенів і у 5-7 % випадків навіть потребує відміни хіміотерапії, а за даними Дугіної Н. І. – навіть до 66,7 % [128]. Причиною цього є не лише порушення антитоксичної функції печінки внаслідок застосування АМБП, але й той факт, що у процесах дезінтоксикації різних сполук, які потрапляють ззовні або утворюються у травному тракті, поряд з печінкою велику участь бере мікрофлора травного тракту, яка, будучи у складі біоплівки, першою вступає у взаємодію з усіма субстанціями, що потрапляють в організм природним шляхом [78].

У дослідженні, проведеному А. С. Свистуною і Г. В. Клімовим було встановлено зв'язок між наявністю ДТК і переносимістю хіміотерапії при ХРТБ. С. Н. Шугаєва показала, що корекція дисбіотичних порушень кишечника із застосуванням еубіотиків, що містять біфідобактерії, дозволяє поліпшити переносимість основних ПТП більш ніж в 3 рази на стаціонарному етапі лікування [128].

Симптоматика ДТК, висока частота побічних дій ПТП можуть призводити до необхідності тимчасового переривання лікування та зниження прихильності хворих до лікування, що створює передумови до зниження ефективності лікування ТБ та формування хіміорезистентності МБТ.

При аналізі вітчизняної наукової літератури ми не знайшли жодних даних щодо дослідження стану мікробіоценозу ТвК у хворих на ТБ на теренах України. Не зважаючи на наявний певний обсяг зарубіжних досліджень мікрофлори товстої кишки при ТБ, на сьогодні залишається недослідженим дане питання у хворих на ВІЛ-асоційований ТБ, відсутні чіткі рекомендації щодо кратності обстеження хворих на дисбіоз, контингенту осіб, які потребують проведення даного обстеження, відсутні дані щодо визначення груп ризику розвитку дисбіотичних змін. Важливим моментом є те, що в усіх вищевказаних дослідженнях не було жодного разу розглянуто проблему порушення функціонування тонкої та товстої кишки в комплексі, не визначено їх взаємозв'язок та взаємовплив.

Таким чином, вивченню таких коморбідних станів, як СМ та ДТК, у хворих на ТБ до теперішнього часу було приділено недостатньо уваги, не зважаючи на те, що саме ці фактори можуть бути причиною зниження ефективності лікування ТБ та розвитку медикаментозної стійкості МБТ. На даний час не повністю з'ясовано роль дисбіотичних порушень товстої кишки та СМ у зниженні ефективності лікування, формуванні резистентності МБТ, і не досліджено взаємозв'язок дисбіотичних порушень із формуванням синдрому мальабсорбції у хворих на ТБ.

1.3. Шляхи підвищення ефективності етіотропного та патогенетичного лікування туберкульозу легень з порушенням всмоктувальної функції тонкої кишки та стану мікробіоценозу товстої кишки

Оскільки ТБ є інфекційним захворюванням, провідне місце у лікуванні займає етіотропна терапія, яка на сьогодні базується на засадах доказової медицини та регламентується Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» [65]. З часу відкриття перших ПТП і до сьогодні, застосовуючи регламентовані наказами режими хіміотерапії, вдалося досягти певного успіху та зменшити поширеність, захворюваність ТБ та смертність [73, 77]. Проте, навіть при потужному розвитку сучасної медичної науки, до сьогодні ще не розроблені схеми лікування, які б дозволяли подолати ТБ та досягти 100-відсоткової ефективності лікування ТБ [21, 44, 79].

Ефективність лікування ТБ в Україні та багатьох країнах світу не досягає цільового показника ВООЗ [112-114, 224], що робить удосконалення тактики та схем лікування ТБ актуальним завданням сучасної фтизіатрії.

Вибір напрямку оптимізації ПТТ залежить від провідної причини зниження ефективності лікування. СМ у хворих на ТБ легень, як вже згадувалось, призводить до неповного всмоктування ПТП, що, як свідчать Gurumurthy M. та співавтори [178], супроводжується зниженням пікових концентрацій ПТП в крові та осередках специфічного запалення. З вищенаведеного можемо зробити висновок, що оптимізація етіотропного лікування у хворих із порушеним всмоктуванням у ТнК повинна бути спрямованою на підвищення концентрації ПТП у вогнищах специфічного запалення.

Аналіз сучасних літературних джерел показав [25, 53, 65], що багатьма вітчизняними та зарубіжними дослідниками в галузі фтизіатрії пропонувались та досліджувались численні методи підвищення концентрації ПТП у зонах,

уражених туберкульозним процесом [93, 197, 200]. Одним із таких наукових напрямів було дослідження режимів ПТТ із застосуванням високих доз ПТП. Найбільш широко в даному аспекті вивчався ізоніазид, оскільки даний препарат в минулому застосовувався залежно від швидкості ацетилювання та призначався навіть у дозі 900 мг [167]. Katiyar S. K. та співдослідники, будучи прихильниками застосування високодозованих схем етіотропного лікування, досліджували ефективність ізоніазиду в дозі 16-18 мг/кг у схемах лікування МРТБ у рамках подвійного сліпого контрольованого дослідження [167]. Результати, отримані дослідниками, показали значно кращу мікробіологічну та рентгенологічну динаміку етіотропного лікування, однак даний метод лікування супроводжувався підвищенням частоти токсичних ефектів ізоніазиду [174].

A. H. Diacon, R. F. Patientia, A. Venter [154] та співавтори досліджували застосування рифампіцину в дозі 20 мг/кг та показали, що даний режим дозування дозволяє підвищити бактерицидну активність препарату як у крові, так і харкотинні хворих. Аналогічно, в дослідженні на чолі з Rovina Ruslami, проведеному того ж року в Нідерландах, було показано вищу бактеріостатичну активність крові при застосуванні рифампіцину в дозі 13 мг/кг порівняно зі стандартною дозою 10 мг/кг [156]. Проте позитивний вплив таких високих доз даного препарату нівелюються підвищенням частоти побічних дій, зокрема гепатотоксичних реакції легкого та середнього ступеню важкості, нудоти та інших диспепсичних розладів. Jakko van Ingen, Rob E. Aarnoutse, Peter R. Donald та ін., проаналізувавши результати цілого ряду аналогічних досліджень, дійшли висновку, що підвищення дози рифампіцину може підвищити ефективність лікування ТБ, однак потребує тестування у великих рандомізованих клінічних дослідженнях для визначення оптимально високої дози даного препарату, яка б не підвищувала частоту побічних реакцій [218]. Тому на даний час ряд масштабних досліджень визначив світову тактику застосування стандартної

доза рифампіцину 10 мг/кг (8-12 мг/кг), яка забезпечує безпечне використання препарату [65].

Існує дослідження, яке встановило, що режим ПТТ із застосуванням комбінації високої дози рифапентину та моксифлоксацину 1-2 рази на тиждень характеризувався такою ж ефективністю лікування як і стандартний режим ПТТ за категоріями 1-3 [141], але водночас – високим відсотком рецидивів ТБ.

Інша дослідницька гілка, спрямована на підвищення концентрації ПТП у зоні запалення, представляє собою застосування різних способів доставки ПТП. Одна з варіацій альтернативних способів введення ПТП – це лімфотропна ендолімфатична терапія. Різні варіації даного методу застосовували А. В. Захаров, Б. С. Кибрик, Л. В. Піддубна, А. В. Єлькін, демонструючи позитивні результати застосування методу у вигляді прискорення зникнення клінічних симптомів, скорочення термінів знебацилення та закриття порожнин розпаду. Даний метод дозволяє підвищити концентрацію ПТП безпосередньо у зоні специфічного запалення, що може дати позитивні результати у хворих із СМ та зменшити частоту побічних реакції у вигляді ДТК. Однак, негативним фактором є те, що дана методика є інвазивною та потребує щоденного ендолімфатичного втручання, що часто ускладнюється лімфостазом та відповідними вторинними ускладненнями, що значно обмежує використання даної методики [64, 106,107].

До достатньо широко вивчених альтернативних методів введення ПТП відносяться інгаляційне, ендобронхіальне та внутрішньокавернозне введення АМБП. Щодо внутрішньокавернозного введення ПТП, то варто зазначити, що даний метод дає доволі непогані результати у вигляді загоєння та санації великих каверн, однак мають місце значні труднощі у виконанні методики, яка може ускладнюватись пневмотораксом та не може виконуватись рутинно [63]. Окрім того, даний метод дозволяє обробити ПТП лише окрему ділянку легеневої тканини, тому, на нашу думку, методика показана лише окремим

пацієнтам, які відмовляються від оперативного видалення великих каверн, які тривало не знебацилюються.

Інгаляційне введення ПТП через небулайзер дозволяє доставляти їх безпосередньо до легеневої тканини, а також досягти високої пікової концентрації в крові [25]. Проте, як показав у своєму дослідженні Д. З. Мухтаров, тривалість збереження належної концентрації препаратів у крові є достовірно меншою порівняно з пероральним прийомом, тому ми вважаємо, що даний метод не може застосовуватись як самостійний, але може бути однією зі складових комплексної етіотропної терапії.

Гаврильєв С.С. та співавтори [18] наводять у своїх роботах запатентовані методики ректального введення ПТП, що дозволяє забезпечити достатньо швидке їх всмоктування зі створенням високих концентрацій. Водночас застосування таких схем лікування обмежується дуже вузьким вибором ПТП у вигляді ректальних свічок. Окрім того, часткове витікання свічки, яке періодично може спостерігатись, зменшує введену дозу препарату.

Враховуючи проаналізовані дані літератури, на нашу думку, найбільш оптимальним методом введення ПТП у хворих на ТБ легень зі зниженою абсорбтивною здатністю слизової оболонки тонкої кишки є внутрішньовенний шлях, який дозволяє досягти 100 %-ї біодоступності АМБП, створити високі максимальні пікові концентрації препаратів як у крові, так і в усіх тканинах організму та повністю контролювати процес лікування [53, 62, 166, 177]. Звісно, внутрішньовенне введення ПТП має ряд своїх недоліків, таких як ймовірність розвитку ускладнення у вигляді флебіту, однак, як показують авторитетні науковці [62], дотримання усіх необхідних правил виконання внутрішньовенних маніпуляцій та високопрофесійність середнього медичного персоналу дозволяють легко уникнути даних ускладнень.

Про високу ефективність внутрішньовенного введення ПТП свідчать результати доклінічних досліджень, які слугували підґрунтям для подальшого вивчення ефективності парентеральної хіміотерапії протягом інтенсивної фази

лікування в рамках клінічних досліджень [62]. Результати, отримані Й. Б. Бяликом та співавторами, продемонстрували, що внутрішньовенне введення парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) підвищує ефективність лікування хіміорезистентного деструктивного ТБ легень та знижує частоту розвитку диспепсичних розладів [95].

Черенько С. О. та співавтори [106], досліджуючи концентрацію ПТП та бактеріостатичну активність крові залежно від форми введення ПТП, встановили, що середнє значення максимальної концентрації рифампіцину натрієвої солі після внутрішньовенного введення в дозі 450-600 мг вірогідно перевищує концентрацію рифампіцину в разі прийому в капсулах у 2,6 раза, а інгібуюча концентрація ін'єкційного рифампіцину в 10 разів менша за аналогічний показник рифампіцину в капсулах. Дослідники показали, що у всіх пацієнтів, які отримували ізоніазид, рифампіцин та етамбутол ін'єкційно було досягнуто високих рівнів бактеріостатичної активності крові, а у хворих, які отримували таблетовані форми даних препаратів, переважали середні та низькі рівні даного показника.

Павлова К. С. для лікування лікарсько-чутливого ТБ застосовувала схему парентеральної терапії, яка включала внутрішньовенне введення ізоніазиду, рифампіцину, внутрішньом'язеве введення канаміцину в поєднанні з пероральним прийомом піразинаміду в комплексі з фітотерапією [78]. Застосована схема хіміотерапії дозволила скоротити термін припинення бактеріовиділення до $1,4 \pm 0,1$ міс. у 91,1% хворих та скоротити термін закриття порожнин розпаду на 1 міс. та середні терміни тривалості стаціонарного етапу лікування – на 2,3 міс. На нашу думку, не зважаючи на такі високі результати, застосування даної схеми підвищує ризик зростання частоти розвитку стійкості до аміноглікозидів, які є резервними ПТП, та повинні застосовуватись лише у випадку ХРТБ.

Окремими дослідженнями [209] доведено ефективність та перспективність застосування такого напрямку внутрішньовенного введення

ПТП, як ступінчата терапія. Дана методика включає 2 етапи (2 сходинки) доставки АМБП, перший з яких передбачає парентеральний шлях введення ПТП, другий – перехід на пероральний шлях. Основний дискусабельний момент даної методики – це тривалість першого етапу [95, 209]. У хворих 1-3 категорії, в основному, застосовують ін'єкційні препарати протягом інтенсивної фази з переходом на таблетовані форми у фазу продовження.

Особливу складність представляють випадки МРТБ, ефективність лікування якого залишається низькою та складає за даними різних джерел від 14,7 % до 88,2 % [149, 154, 157, 160]. У випадку МРТБ окремі автори застосовували ПТП II ряду внутрішньовенно протягом 1 місяця [157, 188], інші – протягом 2 місяців [149]. Переважна більшість авторів, які застосовували дану методику, визначають час переходу на пероральний прийом ПТП за клінічним станом пацієнтів. Проте, в жодній з проаналізованих нами робіт не було враховано стан абсорбтивної здатності тонкої кишки для визначення тривалості парентерального введення ПТП, а випадки СМ можуть вимагати більш тривалого введення ПТП парентеральним шляхом, що потребує подальшого вивчення та дослідження. Тому, на нашу думку, доцільним було б визначати стан кишкової проникності не лише до лікування, але й у динаміці для встановлення зворотності змін слизової оболонки тонкої кишки. У випадку незворотності змін варто продовжувати парентеральне введення ПТП до стійкого знебацилення. Лише за умови зворотності зниження всмоктування може здійснюватись перехід на таблетований прийом.

Орієнтирами для вибору ПТП для парентерального введення є наявність 2 лікарських форм ПТП – таблетованої та ін'єкційної, а також протитуберкульозна активність препарату. Враховуючи дані моменти, у якості базового препарату для ступінчатої терапії найбільш часто використовуються фторхінолони [43, 47, 91, 127, 143]. На думку Черенько С.О. та співдослідників [95] ступінчаста терапія парентерального і перорального застосування фторхінолонів є оптимальною для ведення хворих на МРТБ.

Парентеральний шлях введення ПТП володіє рядом переваг – можливість точного дозування, швидке створення пікових концентрацій, підтримання високих концентрацій ПТП та їх абсолютна біодоступність не залежно від абсорбтивної здатності тонкої кишки [20, 28, 29].

Важливо зазначити, що одним із основних принципів лікування ТБ є комплексність, тобто поєднання етіотропного лікування з іншими видами терапії, зокрема патогенетичною. Патогенетичне лікування може бути дуже різноспрямованим, проте найчастіше кінцевою метою є підвищення імунної реактивності організму, дезінтоксикація, зменшення запальної реакції та зниження частоти розвитку побічних реакцій. Одним із варіантів патогенетичної терапії, який спрямований на досягнення даних цілей є корекція складу мікрофлори товстої кишки та підтримання її нормального складу.

На сьогодні в Україні немає нормативних документів, наказів чи протоколів ведення хворих на дисбактеріоз, проте найчастіше авторами рекомендуються наступні шляхи корекції дисбіотичних порушень та їх поєднання: усунення захворювань-предикторів розвитку дисбактеріозу, призначення пре- та пробіотиків, імунокоректорів, застосування пероральних бактеріальних вакцин, дієтичне харчування, ентеросорбція [11, 13, 15, 97].

Однією із ключових та найбільш фізіологічних ланок лікування ДТК будь-якого походження є призначення препаратів живих бактерій нормальної мікрофлори кишечника – пробіотиків [15, 17, 56, 63, 75, 99-101]. Дані препарати володіють вираженою антагоністичною дією по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, стимулюють репаративні процеси у слизовій оболонці кишечника, сприяють підвищенню імунологічної реактивності та загальної неспецифічної резистентності організму [30, 32, 38, 115, 116, 122].

Пробіотики (еубіотики) представляють собою живі штами нормальної мікрофлори кишечника, які при пероральному прийомі заселяють його, або мікроорганізми, які є транзиторними, тимчасово перебувають у кишечнику та потім елімінуються, проте володіють високою антагоністичною дією по

відношенню до патогенної мікрофлори та сприяють створенню сприятливих умов для розмноження представників нормальної мікробіоти кишечника [51, 103-104, 123, 134].

Корекцію ДТК найчастіше проводять препаратами, які містять лакто- та біфідобактерії [76, 80, 82, 97, 135]. Ефективність різних штамів даних бактерій була доведена також у фтизіатрії. У дослідженнях було продемонстровано, що штами В379М біфідобактерій *Bifidobacterium adolescentis* МС-42 та *Bifidobacterium bifidum* 792 у рідкому вигляді дозволяють частково відновити мікрофлору ШКТ протягом 2-6 місяців у хворих на МРТБ та усунути клінічну симптоматику ДТК [128].

Юсубова Н. І. застосовувала рідкі пробіотики з вмістом штаму *Bifidobacterium longum* або *Lactobacillus acidophilus* NK-1, що сприяло відновленню мікробіоценозу товстої кишки до 90% випадків чутливого ТБ [49].

Останнім часом почали доволі широко використовувати бактерії *Bacillus subtilis*, які виділяють антибактеріальні речовини широкого спектру дії, пригнічуючи ряд патогенних і умовно-патогенних бактерій, продукують такі біологічно активні речовини, як протеолітичні ферменти, лізоцим, ліпазу, амілазу тощо, які сприяють розщепленню вуглеводів, жирів і білків, приймаючи участь у процесі травлення, мають імуномодулюючий ефект. Одне із досліджень із включенням даного препарату продемонструвало його високу ефективність у ВІЛ-позитивних хворих [50].

Також вагомим компонентом лікування ДТК є пребіотичні препарати, які забезпечують створення сприятливих умов для росту та розмноження «корисних» мікроорганізмів та стримують розвиток умовно-патогенної й патогенної мікрофлори [58, 175]. Одним із найбільш ефективним пребіотиком на сьогодні є лактулоза, що доведено багатьма дослідженнями [57, 58, 175].

Як показала велика кількість дослідників, корекція дисбіотичних порушень підвищує ефективність лікування основного захворювання. За даними Цигіної Т. Ю. [128] застосування рідких пробіотиків у хворих на ХРТБ

із супутнім дисбактеріозом товстого кишечника дозволяє скоротити терміни та підвищити частоту загоєння деструкцій. Автор встановила, що серед хворих, які отримували комплексне лікування, закриття порожнин розпаду через 2 місяці відбулось у 44,6%, у той час, як у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію – у 8,7%. Дугіна Н. І. встановила, що корекція дисбіотичних змін покращує переносимість ПТП, що може підвищити прихильність хворих до лікування.

Як показав аналіз літературних джерел [43], у випадках, коли кількість умовно-патогенної мікрофлори значно перевищує межі норми, необхідною є селективна деконтамінація за даними антибіотикограми.

Таким чином, корекція дисбіотичних змін є важливим компонентом патогенетичного лікування ТБ легень.

Отже, вищевикладені дані свідчать, що найбільш оптимальними шляхами удосконалення лікування ТБ залежно від функціонального стану тонкої та товстої кишки є парентеральне введення ПТП та нормалізація кількісного і якісного складу мікробіоценозу товстої кишки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Робота виконана на базі Чернівецького обласного клінічного та Чернівецького міського протитуберкульозних диспансерів протягом 2014-2016 років. Для досягнення поставленої мети було обстежено 186 хворих на туберкульоз легень та 30 практично здорових осіб (ПЗО). Критерії включення та виключення у дослідження представлені у таблиці 2.1.1.

Таблиця 2.1.1

Критерії включення та виключення у дослідження

Групи	Критерії включення у дослідження	Критерії виключення із дослідження
Основні	випадок захворювання на ТБ, підтверджений бактеріологічно; проведення тесту медикаментозної чутливості; вік більше 18 років та молодше 60 років; відсутність гострих захворювань органів шлунково-кишкового тракту або хронічних захворювань у стадії загострення; проходження тесту на ВІЛ-інфекцію; письмова згода пацієнта щодо прийняття участі у даному дослідженні.	клінічно діагностований випадок ТБ; вік молодше 18 років та старше 60 років; наявність гострих захворювань органів шлунково-кишкового тракту або хронічних захворювань у стадії загострення; цукровий діабет; відмова від тестування на ВІЛ; порушення функції нирок; відмова від участі в дослідженні; вживання алкоголю чи наркотиків під час проведення дослідження.
Контрольна	вік більше 18 років та молодше 60 років; відсутність гострих захворювань органів шлунково-кишкового тракту або хронічних захворювань у стадії загострення; відсутність супутнього алкоголізму чи наркозалежності; відсутність патологічних змін на оглядовій рентгенограмі та відсутність позалегеневих форм туберкульозу; проходження тесту на ВІЛ-інфекцію; відсутність прийому антибіотиків протягом останніх 3 місяців.	вік молодше 18 років та старше 60 років; наявність гострих захворювань органів шлунково-кишкового тракту або хронічних захворювань у стадії загострення; цукровий діабет; відмова від тестування на ВІЛ; порушення функції нирок; відмова від участі в дослідженні; прийому антибіотиків протягом останніх 3 місяців; відмова від участі в дослідженні; вживання алкоголю чи наркотиків під час проведення дослідження.

На основі фармакорезистентності та ВІЛ-статусу хворі були поділені на 3 групи: група 1(гр. 1) – 73 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП, група 2 (гр. 2) – 71 хворий на МРТБ легень, встановлений вперше, група 3 (гр. 3) – 42 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (рис. 2.1.1).

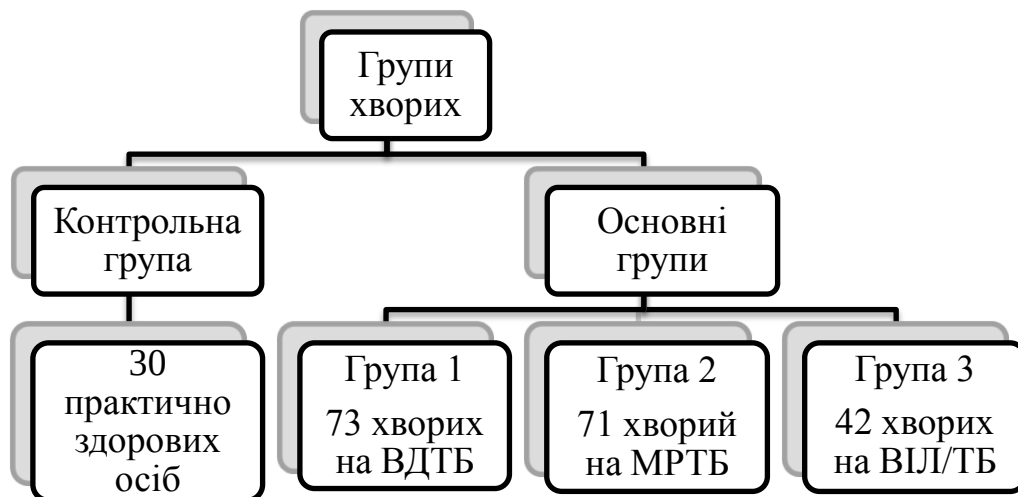


Рис. 2.1.1. Розподіл груп хворих

В основних групах переважали особи чоловічої статі, тому група ПЗО була підібрана за гендерним складом із переважанням чоловіків (таблиця 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Гендерний розподіл хворих

Стать		ПЗО n=30	Гр. 1 n=73	Гр. 2 n=71	Гр. 3 n=42
Чоловіки	абс.	21	58	60	31
	%	70 %	79,5 %	84,5 %	73,8 %
Жінки	абс.	9	15	11	11
	%	30 %	20,5 %	15,5 %	26,2 %

За віковою градацією згідно з класифікацією ВООЗ (1998 р.) [209] в усіх досліджуваних групах спостерігалось переважання хворих зрілого та середнього віку (рис. 2.1.2).

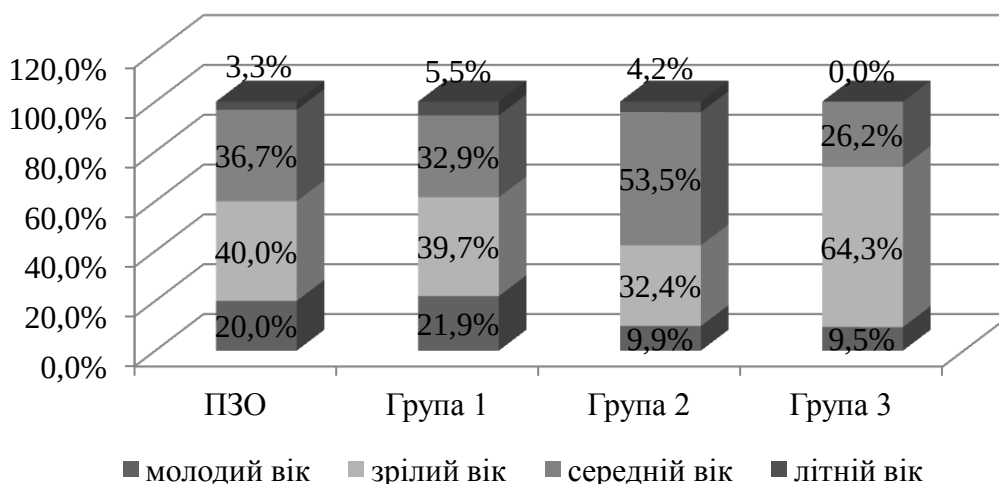


Рис. 2.1.2. Розподіл груп хворих за віком

Середній вік хворих не відрізнявся між групами та становив $38,4 \pm 9,7$ років у гр. ПЗО, $39,7 \pm 12,2$ років у гр. 1, $44,4 \pm 11,1$ років у гр. 2 та $40,4 \pm 7,6$ років у гр. 3 ($p > 0,05$).

Таким чином, усі групи були рівнозначними та співставимими за віковою та гендерною характеристикою.

Середня маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) хворих основних груп були вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі (таблиця 2.1.3).

Таблиця 2.1.3

Антропометричні показники хворих основних та контрольної груп

Показники	ПЗО n=30	Гр. 1 n=73	Гр. 2 n=71	Гр. 3 n=42
Середня маса тіла, кг	$74,2 \pm 12,8$	$57,8 \pm 9,2$	$55,4 \pm 10,4$	$46,9 \pm 8,3$
ІМТ	$24,9 \pm 2,3$	$20,6 \pm 3,7$	$18,8 \pm 2,1$	$17,6 \pm 2,4$

Розподіл за клінічно-рентгенологічними формами ТБ продемонстрував переважання дисемінованої форми в усіх групах (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.4

Розподіл груп за клініко-рентгенологічними формами туберкульозу

Клініко-рентгенологічна форма ТБ	Група 1 n=73		Група 2 n=71		Група 3 n=42	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Інфільтративний	30	41,1	21	29,6	13	31
Дисемінований	43	58,9	50	70,4	29	69

Розподіл випадків ТБ за варіантами фармакорезистентності у хворих гр. 2 представлений на рис. 2.1.3.

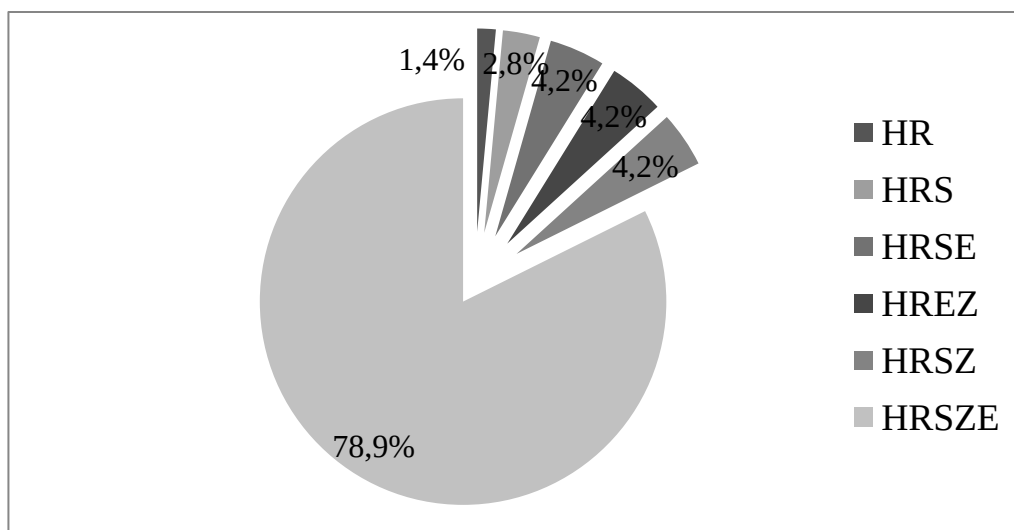


Рис. 2.1.3. Розподіл випадків мультирезистентного туберкульозу за варіантами фармакорезистентності

Як показано на рисунку, у групі хворих на МРТБ достовірно переважала стійкість до усіх ПТП I ряду ($p < 0,05$).

За історією попереднього лікування випадки ТБ у гр. 2 розподілились наступним чином: нові випадки спостерігались у 56,3 % хворих (ВДТБ), повторні випадки (рецидив туберкульозу (РТБ), неефективне лікування, перерване лікування) – у 43,7% хворих. У гр. 3 90,5 % випадків припадало на ВДТБ, 9,5 % – на РТБ.

У табл. 2.1.5 представлена характеристика гр. 3 за абсолютною та відотною кількістю CD4+-лімфоцитів, вірусним навантаженням (ВН).

Таблиця 2.1.5

Характеристика хворих на ко-інфекцію ВІЛ/туберкульоз за кількістю CD4+-лімфоцитів та вірусним навантаженням

Показник	Середнє значення	Медіана	Інтерквартильний розмах
CD4+-лімфоцити, кл/мкл (абс.)	282,8	241,5	95-365
CD4+-лімфоцити (%)	19,5	20,9	10,4-27,6
ВН, РНК-копії/мл	462529	52778	931-331877

У 33,3 % хворих гр. 3 кількість CD4+-лімфоцитів була меншою 200 кл/мкл (у 26,2% хворих – менше 100 кл/мкл), 200-350 кл/мкл було встановлено у 35,7 % випадків, у решти хворих (31 %) кількість Т-хелперів перевищувала 350 кл/мкл. Частка хворих із кількістю CD4+-лімфоцитів більше 500 кл/мкл становила 11,9 %.

ВН було визначено у 33 хворих. Значення ВН коливались від 49 до 5214668 РНК-копій/мл. У 15,2 % випадків ВН складало до 100 РНК-копій/мл, у 3 % випадків – від 100 до 500 РНК-копій/мл, у 12,1 % хворих – від 500 до 1000 РНК-копій/мл, у 18,2 % – від 1000 до 10000 РНК-копій/мл, у 21,2 % – від 10000 до 100000 РНК-копій/мл, у 18,2 % – від 100000 до 1000000 РНК-копій/мл та в 12,1 % хворих ВН перевищувало 1000000 РНК-копій/мл.

Для проведення проспективного патоморфологічного дослідження було відібрано 38 випадків смерті хворих, що померли від різних причин, у яких в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного захворювання фігурував ТБ легень. Дані випадки склали основну групу. На основі фармакорезистентності та ВІЛ-статусу основна група була поділена на три підгрупи. Так, підгр. 1 основної групи склали 13 випадків, у яких клінічно та бактеріологічно прижиттєво був встановлений діагноз ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП. До підгр. 2 увійшли 11 випадків хворих на МРТБ легень та на РРТБ легень. Підгр. 3 склали 14 секційних випадків хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Групу порівняння склали 20 осіб без патології ШКТ та морфологічних ознак туберкульозної інфекції.

2.2. Методи обстеження

Комплексне обстеження хворих проводилось в умовах Чернівецького обласного клінічного та Чернівецького міського протитуберкульозних диспансерів за обов'язковим переліком діагностичних процедур згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» (наказ МОЗ України від 4.09.2014 р. № 620) [65].

При поступленні хворим проводились наступні методи дослідження: клінічні методи (визначення скарг, збір анамнезу, фізикальне обстеження); променева діагностика (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної порожнини, томографія легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини за показаннями); дворазове дослідження мокротиння на кислото-стійкі бактерії методом мікроскопії мазка, зафарбованого за методом Ціля-Нільсена; бактеріологічне дослідження мокротиння на рідкому середовищі (ВАСТЕС) – 1 зразок і на щільному середовищі (Левенштейна-Йєнсена) – 1 зразок з проведенням тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) на рідкому середовищі до ПТП I ряду; ТМЧ до препаратів II ряду при встановленні резистентності до рифампіцину або МРТБ на рідке або щільне середовище; однократне дослідження мокротиння молекулярно-генетичним діагностичним тестом GeneXpert MTB/Rif для визначення наявності комплексу *M. tuberculosis* та стійкості до рифампіцину; консультування та тестування на ВІЛ.

Усім пацієнтам проводились такі загально-клінічні обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білок та фракції, загальний білірубін, рівень аланінової та аспарагінової трансаміназ, тимолова проба, сулемова проба, креатинін, сечовина).

Додатково за показами проводили фібробронхоскопію. Інструментальне обстеження хворих включало також ультразвукове дослідження внутрішніх органів.

Результати лікування оцінювались клінічно, бактеріоскопічно, бактеріологічно та рентгенологічно. Огляд хворих та опитування на предмет клінічних проявів ТБ та ДТК проводили щотижня. Моніторинг результатів лікування у хворих на ВДТБ та ко-інфекцію ВІЛ/ТБ здійснювали шляхом дослідження мазка мокротиння у кінці 60 доз лікування, а у разі збереження

бактеріовиділення у кінці 90 доз лікування проводили дворазове мікроскопічне дослідження мокротиння та культуральне дослідження (1 зразок – на рідке та 1 зразок на тверде живильне середовище) з проведення ТМЧ до I ряду та до II ряду при резистентності до R або встановленні МРТБ. У хворих з позитивним мазком мокротиння на 90 дозі або від'ємною рентгенологічною динамікою проводили молекулярно-генетичне дослідження мокротиння, якщо ТМЧ від початку лікування був негативний. Після прийому 120 доз ПТП проводили мікроскопічне дослідження мокротиння, а в кінці лікування – мікроскопічне та культуральне дослідження (на твердому живильному середовищі). Аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові та рентгенологічне дослідження у динаміці у хворих на ВДТБ та ВІЛ/ТБ здійснювався наприкінці ІФ.

Моніторинг результатів лікування у хворих на МРТБ здійснювався протягом ІФ лікування шляхом щомісячного мікроскопічного дослідження мокротиння та культурального дослідження на щільному середовищі з виконанням ТМЧ кожні 4 місяці, а при позитивних мазках мокротиння протягом ІФ проводили дослідження на рідкому середовищі. Рентгенологічне дослідження проводили раз у 4 місяці. Аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові проводили щомісячно.

ВІЛ-інфікованим пацієнтам проводилась оцінка Т-клітинного імунітету шляхом визначення абсолютного та відсоткового числа субпопуляції Т-лімфоцитів з хелперною активністю (CD4⁺-лімфоцити) методом проточної цитометрії з використанням планшет моноклональних антитіл.

У роботі використана класифікація туберкульозу відповідно до наказу МОЗ України № 620 від 4.09.2014 р. [65] та переглянута ВООЗ клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (наказ № 551 МОЗ України від 12.07.2010 р.).

Для оцінки інтоксикаційного синдрому (ІС) враховували такі симптоми, як фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, підвищена пітливість та загальна слабкість. Для оцінки бронхолегеневого синдрому (БЛС)

враховували наявність кашлю, задишки, болю в грудній клітці, пов'язаного з диханням, кровохаркання, легеневої кровотечі. Для визначення вираженості ІС та БЛС скарги хворих кількісно оцінювались за розробленими шкалами (таблиці 2.2.1 та 2.2.2).

Таблиця 2.2.1

Шкала оцінки вираженості інтоксикаційного синдрому

Бали	Характеристика інтоксикаційного синдрому			
	Температура тіла, °С	Схуднення, % від початкової маси тіла протягом останніх 6 місяців	Підвищена пітливість	Загальна слабкість
1	37,1-38	До 5	Незначно	Незначна втомлюваність
2	38,1-39	5-10	Помірно	Обмеження рухомості
3	39,1 і вище	Більше 10	Профузні поти	Лежаче положення, утруднення активних рухів

Шкала оцінки вираженості ІС передбачала оцінку кожного симптому від 1 до 3 балів. ІС розцінювався, як легкий при сумі балів від 1 до 4, помірним – при сумі 5-8 балів, важким – при сумі 9-12 балів.

Таблиця 2.2.2

Шкала оцінки вираженості бронхолегеневого синдрому

Бали	Характеристика бронхолегеневого синдрому			
	Кашель	Задуха	Біль в грудній клітці	Кровохаркання/ легенева кровотеча
1	Періодичний незначний кашель чи покашлювання, що не погіршує якість життя та не порушує сон	При значному фізичному навантаженні	Незначний, що виникає при кашлі, русі тощо	Кровохаркання
2	Постійний кашель, помірно виражений, що може дещо порушувати якість життя та турбувати вночі	При незначному фізичному навантаженні, ході	Помірний, постійний, посилюється при кашлі, русі тощо	Легенева кровотеча легкого ступеню важкості
3	Постійний кашель, інтенсивний, погіршує якість життя та сон	У спокої, при розмові	Виражений, постійний	Легенева кровотеча середнього та важкого ступенів важкості

При визначенні БЛС за шкалою оцінки його вираженості ми брали до уваги основні, найбільш часті симптоми – кашель, задуху та біль в грудній клітці, а кровохаркання/легеневу кровотечу розцінювали, як додаткові симптоми. Тому БЛС розцінювався як легкий при сумі балів від 1 до 3, як помірний – при сумі 4-6 балів та важкий – більше 7 балів.

Стан всмоктувальної функції кишечника визначався за допомогою проведення лактулозно-манітолового тесту, який проводився за методикою, розробленою та запатентованою Петровим В. І., Новочадовим В. В., Смоленовим І. В., Дьогтевою Н. В. (Патент на винахід №: 2202794) [83]. Для проведення даного тесту пацієнтів просили випорожнити сечовий міхур перед пероральним прийомом 200 мл суміші, яка містила 8 мл 0,025 М лактулози (використовували препарат «Лактувіт» виробництва «Юрія-Фарм», Україна) та 12 мл 15% розчину маніту (виробництва «Юрія-Фарм», Україна). Протягом 3 годин після перорального прийому суміші проводився забір сечі хворих. Протягом вказаного часу пацієнти повинні були утримуватись від прийому їжі, пиття та вживання медикаментів.

Визначення вмісту відновлювальних цукрів проводилось шляхом додавання до 2 мл сечі 1 мл 2 н. розчину NaOH і 1 мл 0,3% водного розчину 2.3.5-трифенілтетразолію. Проба витримувалась 5 хвилин при кімнатній температурі, після чого її забарвлення закріплювали додаванням 1 мл 2М розчину оцтової кислоти. Для визначення вмісту поліспиртів (переважну частину яких в умовах проведеної проби навантаження становить маніт) паралельно, в іншій пробірці, до 2 мл сечі додавали 0,1 мл 0,03М розчину метаперіодату натрію, залишали на 5 хвилин, а потім проводили реакцію, як з пробою лактулози.

Обидві проби спектрофотометрували проти розведеної фізіологічним розчином (1:1) сечі при довжині хвилі 485 нм. Показник проникності кишкової стінки обчислюють як відношення різниці екстинкції проби із манітолом і

проби з лактулозою до екстинкції проби з лактулозою. Нормальними вважались показники від 11 до 15.

Для встановлення стану мікробіоценозу порожнини ТвК у хворих вранці проводили забір порожнинного вмісту ТвК та негайно відправляли в бактеріологічну лабораторію Чернівецької обласної санітарно-епідеміологічної станції, де одразу розпочинали бактеріологічне і мікологічне дослідження матеріалу. Матеріал, доставлений пізніше 2 годин з моменту забору, дослідженню не піддавався, оскільки за цей період відбувається інактивація облигатних анаеробних бактерій та швидко починається швидке розмноження умовно-патогенних ентеробактерій та інших мікроорганізмів.

У стерильних умовах із середньої порції вмісту відбирали частину (1-2 г) вмісту, зважували і розводили в стерильному фізрозчині. Матеріал із розрахунку 1:10 (10^{-1}), ретельно гомогенізували до однорідного завису. З цієї суміші готували серійний десятикратний титраційний ряд пробірок з концентрацією вихідної суміші від 10^{-2} до 10^{-10} . Стерильними мікропіпетками відбирали з кожної пробірки по 0,01 мл і наносили на відповідні сектори чашки Петрі з твердими поживними середовищами, оптимальними для кожного виду (роду) мікроба: на регенероване середовище Блаурокка для виділення біфідобактерій, на середовище МРС-1 для виділення лактобактерій, на середовища Ендо, Плоскірева та вісмут-сульфітний агар для виділення бактерій сімейства ентеробактерії, на 5% кров'яний агар для виділення ентеробактерій та мікроорганізмів кокової групи із гемолітичними властивостями, на жовчно-соляний агар для виділення стафілококів, середовище Кітта-Тароцці для виділення спороносних анаеробних паличок (клостридії), на середовище Сабуро з додаванням антибіотиків (пеніциліну і стрептоміцину по 500 МО) для виділення дріжджеподібних грибів; для визначення лактозонегативних кишкових паличок проводиться оцінка ферментації лактози за зміною забарвлення скошеної частини комбінованого лактозо-глюкозного середовища. Спочатку виконували

дослідження олігатних анаеробних бактерій, а після – факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Нанесені краплі матеріалу на секторі поживних середовищ за допомогою стерильного скляного шпателя здійснювали посів на секторах.

Посіви облигатних анаеробних бактерій вирощували у стаціонарному анаеростаті «CO₂-incubator T-125» (Sveden) протягом 5-7 діб (за появою росту), інколи посіви витримували до 14 діб. Посіви факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів культивували в термостаті (37 °C) протягом 24-48 год, дріжджеподібні гриби роду *Candida* – при температурі 23 °C протягом 48-72 год. Після цього вивчали отримані однотипові колонії для кожного мікроорганізму, підраховували кількість однотипових колоній. Із колоній отримували чисті культури мікроорганізмів, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. За необхідності вивчали ознаки патогенності або антигенну структуру.

Враховуючи те, що число бактерій і дріжджеподібних грибів роду *Candida* на одиницю маси досліджуваного матеріалу сягає мільйонів-мільярдів, для зручності визначення популяційного рівня використовували десяткові логарифми кількісного показника кожного таксону (lg КУО/г) мікробного угруповання (асоціації).

У роботі використали загальноприйняту класифікацію дисбіотичних змін мікробіоти кишечника (В.М. Бондаренко, А.А. Воробйов) [134]:

I ступінь – переважають анаеробні бактерії зі зменшенням на 1-2 порядки кількості автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*.

II ступінь – зменшення автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і факультативних анаеробних бактерій роду *Enterococcus*, та зростання кількості умовно-патогенних ентеробактерій, бактерій роду *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Peptococcus*.

III ступінь – фаза агресії аеробної та факультативної анаеробної умовно-патогенної мікрофлори. Кількість автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* знижена до 5,0 lg КУО/г. Кількість аеробних мікроорганізмів переважає над анаеробними, збільшена кількість умовно-патогенних ентеробактерій до 7,0 lg КУО/г, а також бактерій роду *Staphylococcus*, *Peptococcus* та ін. Появляються ентеротоксигенні та ентеропатогенні ешерихії і дріжджеподібні гриби роду *Candida*.

IV ступінь – фаза асоціативного дисбактеріозу/дисбіозу – автохтонні облигатні анаеробні бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* та факультативні анаеробні бактерії роду *Enterococcus* елімінуються з кишечника або виявляються у мінімальних кількостях. Значно зростає кількість умовно-патогенних ентеробактерій (бактерії роду *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Serratia*, *Pantoea* та ін.), *Staphylococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium* та ін.. Кишкова паличка представлена атиповими і патогенними штамми. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляються у великих (більше 5 lg КУО/г) кількостях. Глибокі зміни мікробіоти супроводжуються явними симптомами дисфункції шлунково-кишкового тракту.

Для розкриття механізмів контамінації, колонізації порожнини ТК мікробіотою використаний екологічний метод, який дозволив здійснити характеристику асоціативного співіснування представників екологічної системи «макроорганізм-мікробіота» і прослідкувати спрямованість змін мікроекології порожнини ТК хворих на різні форми легеневого туберкульозу при дестабілізації мікробіоценозу порожнини ТК.

Визначення домінантних мікроорганізмів проводили на підставі визначення індексу постійності за формулою:

$$C = p/P \times 100 \%,$$

де p – кількість вибірок, в яких був ідентифікований мікроорганізм,

P – загальна кількість обстежених хворих,

C – індекс постійності (%).

Домінуючими (провідними) мікроорганізмами мікробіоценозу біотопу вважалися мікроорганізми з індексами постійності 50 % і вище, додатковими – від 25 % до 50 % і випадковими – за значення показника менше 25 %.

Для визначення ступеня домінування кожного виду мікроорганізмів у біотопі (порожнині ТК) вираховували індекс домінування за Бергером-Паркером.

Аналіз калу на ДТК у групах 1 та 3 проводився до початку прийому ПТП та у динаміці після 2 місяців та 6 місяців лікування за схемою категорії 1, у групах 2 – до початку курсу хіміотерапії за схемою категорії 4 та у динаміці через 4 (половина інтенсивної фази) та 8 місяців (кінець інтенсивної фази). У динаміці лікування зразок випорожнень забирався після 3 днів перерви прийому ПТП, які гальмують ріст неспецифічної мікрофлори. У хворих, яким проводилась корекція ДТК, зразок випорожнень для бактеріологічного дослідження забирався не раніше, ніж через 5 днів після закінчення прийому пробіотики.

У групі ПЗО бактеріологічний аналіз порожнинного вмісту товстої кишки проводився однократно.

Ефективність програми корекції ДТК оцінювалась за динамікою клінічної картини та показників бактеріологічного дослідження випорожнень.

При проведенні патоморфологічного дослідження вивчалась первинна медична облікова документація: медичні карти стаціонарного хворого (ф. № 003/о) та протоколи патологоанатомічних досліджень (ф. № 103/о).

Забір автопсійного матеріалу (груп порівняння та основної групи) проводився на базі ОКМУ «Патологоанатомічне бюро», м Чернівці за 2013-2015 рр. з урахуванням «Закону України про поховання та похоронну справу із змінами внесеними згідно Закону №2246-IV від 16.02.2004, ВВР, 2005, №4, ст. 105».

Методи, які були використані при проведенні патоморфологічного дослідження:

1. Препарування. Для ретельного дослідження стану слизової оболонки тонкого та товстого кишечника проводили наскрізний розріз органа кишечними ножицями справа від лінії прикріплення кишечної трубки до брижейки. Проводили огляд слизової кишечника з урахуванням кольору, вологості, набрякання, наявності ділянок потовщень або стоншень, нашарувань, крововиливів та виразкових дефектів. Оцінювали товщину стінки та її прошарків, стан підслизового, м'язового та серозного прошарків, зовнішній вигляд поперечних складок, фолікулів та пєсрових бляшок тонкої кишки, а також фолікулів товстої кишки [1]. Для проведення гістологічного дослідження у кожному випадку забиралось 10 зразків тканини кишечника (по 5 з різних ділянок тонкого та товстого кишечника). Забір матеріалу для дослідження проводився не пізніше ніж через 5-6 годин після настання біологічної смерті за умов зберігання тіл у холодильній камері.

2. Загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження. Матеріал фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та проводили парафінову заливку при температурі 54⁰С (для збереження параметрів ядра). На санному мікроскопі МС-2 робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм.

Після депарафінізації зрізів застосовували наступні методи забарвлення: гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), пікрофуксином за van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для з'ясування ступеня розвитку склеропластичних процесів), хромотропом-водним блакитним за методикою Н. З. Слінченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента стромы) [9], залізним гематоксиліном за Гейденгайном (для контрастного забарвлення ядерного хроматину) [98], гістохімічне визначення основних білків проводили за Мікель-Кальво [45] та вільних аміногруп білків – за А. Yasuma та Т. Ichikava [55]. При постановці

гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю.

При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED; збільшення x40, x100, x400, x600, x1000 (окуляр x10; об'єктиви x4, x10, x40, x60, x100). Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від мети аналізу.

3. Оцінка стану сполучної тканини у структурах тонкого та товстого кишечника. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм зафарбують за методикою Н.З. Слінченко («хромотроп 2В»-«водний блакитний» після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою). Вказане забарвлення відповідає методиці Маллорі, але на відміну від останньої дозволяє адекватно зафарбувати тканини, фіксовані звичайним способом у формаліні. Після фарбування візуалізуються волокна сполучної тканини (по чистому блакитному забарвленню різної інтенсивності), фібрин (малиновий колір), еритроцити – яскраво червоні, різні клітини: їх ядра та цитоплазма забарвлюються у відтінки кольорів від блакитного до пурпурового. Оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (формат цифрових даних – RAW – прямі показники матриці фотокамери, без алгоритму стискання), а останні аналізували у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) [46, 158]. У подальшому визначали площу займану сполучнотканинними волокнами – показник питомої площі сполучної тканини, %.

4. Оцінка організації ядерного хроматину у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника. Для візуалізації та кількісної оцінки ядерного хроматину епітеліоцитів тонкого та товстого кишечника був використаний спосіб забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном, який сприяє

контрастному забарвленню ядерного хроматину (ядро клітини з добре вираженими хроматиною структурою та ядерцем, цитоплазма блідо-сіра).

Цифрові копії оптичного зображення у форматі RAW отримували з використанням об'єктива мікроскопа 60^x при водній імерсії, з метою забезпечення деталізації ядерного хроматину. В ядрах епітеліоцитів тонкого та товстого кишечника вимірювали середню арифметичну оптичної густини забарвлення ядра (у відносних одиницях оптичної густини у діапазоні від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість) та показник середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення ядра (у відносних одиницях оптичної густини) із використанням комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015). Обрахування коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядра (вираженого у відсотках) здійснювали шляхом ділення величини середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення ядра на середню арифметичну оптичної густини забарвлення із множенням на 100.

За величиною цього показника судили про ступінь організації ядерного хроматину. Так, збільшення величини показника коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра відповідало гетерогенному забарвленню і гетерохроматичній організації хроматину, відповідно зниження – вказувало на збільшення гомогенності забарвлення ядра та еухроматичну організацію хроматину.

5. Вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника. Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів у гепатоцитах нами була використана методика, розроблена Давиденко І. С., 2003 р. [86], яка поєднує давно розроблений метод фарбування Мікель-Кальво з бромфеноловим синім для візуальної оцінки співвідношення "кислих" (з переважанням карбонільних груп) та "основних" (з переважанням аміногруп) білків та комп'ютерний спектральний аналіз

цифрової копії оптичного зображення. Методику застосовували наступним чином. Гістологічні зрізи фарбували бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Потім оптичні зображення за допомогою цифрової фотокамери переводили у цифрові (формат цифрових даних – RAW), а останні аналізували за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) шляхом зондової комп'ютерної мікроспектрометрії у системі аналізу кольору "RGB" (від англ.- Red, Green, Blue) з дотриманням стандартного протоколу дослідження [26, 27, 28]. Згідно до вказаної системи аналізу кольору оцінювали інтенсивність червоного та синього кольору у забарвленні. Оскільки червоне забарвлення при методиці Мікель-Кальво відповідає карбонільним групам, а синє – аміногрупам білків, то шляхом виявлення співвідношення між інтенсивністю забарвлення в обидва кольори (ділянки спектра) можна оцінити ступінь ОМБ.

6. Оцінка обмеженого протеолізу у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника. Для верифікації та кількісної оцінки вільних аміногруп білків була використана стехіометрична нінгідриново-шиффовська реакція за А. Yasuma та Т. Ichikawa, яка дозволяє оцінити ступінь обмеженого протеолізу, внаслідок якого частково «відкриваються» приховані аміногрупи білків. Кількісною мірою обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини у відносних одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість), яку вимірювали на цифрових монохромних копіях зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії у середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

7. Мікроморфометричні методи дослідження. З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та гістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних

об'єктів мікроскопа залежно від мети аналізу. Морфометричний аналіз цифрових копій зображення проводили в 10 полях зору з використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

При проведенні мікроморфометричного дослідження тонкої кишки визначали: товщину слизової оболонки, мкм; висоту ворсинок (від основи до верхівки), мкм; ширину ворсинок, мкм; глибину крипт, мкм; питому площу сполучної тканини, %; відстань від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, мкм; обраховували співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт.

При проведенні мікроморфометричного дослідження товстого кишечника ми визначали: товщину слизової оболонки, мкм; глибину крипт, мкм; число келихоподібних клітин (на 100 епітеліоцитів); питому площу сполучної тканин, %, та питому частку епітеліальних клітин, келихоподібних клітин, лімфоцитів, плазматичних клітин, нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів та фібробластів, %.

2.3. Методи аналізу

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.

Нормальність розподілу кількісних даних визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

Для представлення статистичних даних використовували описову статистику з визначенням середнього значення, медіани, мінімального та максимального значень, стандартного відхилення та 95%-го довірчого інтервалу. Імовірність можливої помилки кожного показника розраховували за статистичним параметричним критерієм Стюдента (при нормальному розподілі вибірки) та непараметричного критерію Манна-Уїтні (при розподілі

вибірки, яке відмінне від нормального). Відмінності між результатами вважались достовірними при $p < 0,05$.

Для характеристики ступеню взаємозв'язку між перемінними величинами застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона (при нормальному розподілі вибірки) та коефіцієнт кореляції Спірмена (при розподілі вибірки, яке відмінне від нормального).

2.4. Вимоги біоетики

Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), у яких людина виступає їх об'єктом та наступних її переглядів (Сеул, 2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) за позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 18 грудня 2014 р.).

Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди пацієнта, оцінки ризику шкоди та користі, принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії та пульмонології (зав. – професор, д.мед.н. Тодоріко Л.Д.) Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М.). Дослідження проводили у Чернівецькому обласному клінічному протитуберкульозному диспансері (головний лікар – Гавриш І. І.), Чернівецькому міському протитуберкульозному диспансері (головний лікар – Мороз А. М.).

РОЗДІЛ 3

СТАН ВСМОКТУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ВІЛ-СТАТУСУ

Важливу роль в ефективності ПТТ відіграє стан всмоктувальної здатності ТнК, тому дане питання на сьогодні набуває все більшої актуальності. Ряд досліджень у цьому напрямку вже були проведеними [163, 174, 175, 176], проте до сьогодні так і не сформовано єдиної думки щодо ролі СМ у ефективності лікування ТБ. Практично відсутні відомості щодо стану кишкової проникності залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу.

Тому першим етапом нашої роботи стало дослідження стану всмоктувальної здатності ТнК у хворих на чутливий ВДТБ, МРТБ та ВІЛ/ТБ.

У рандомізоване проспективне дослідження включено 73 хворих на чутливий ВДТБ легень, 71 хворий на МРТБ легень та 42 хворих на ВІЛ/ТБ. У якості контрольної групи було обстежено 30 ПЗО.

Обстежуваним особам проводили лактулозно-манітоловий тест з визначенням концентрації лактулози та манітолу, виділених із сечею після їх перорального прийому, та показника кишкової проникності (ПКП).

3.1. Стан всмоктувальної функції тонкої кишки у хворих на чутливий вперше діагностований та мультирезистентний туберкульоз легень

Для встановлення порушення трансклітинного транспорту ентероцитів проаналізовано вміст манітолу у сечі, для оцінки стану транспорту молекул через щільні контакти між ентероцитами проведено аналіз вмісту лактулози у сечі обстежуваних осіб через 3 години після прийому суміші «лактулоза + манітол» (таблиця 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Концентрація лактулози та манітолу у сечі хворих на вперше діагностований хіміочутливий та мультирезистентний туберкульоз легень

Показник	ПЗО n=30	Група 1 n=73	Група 2 n=71
	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)*
Концентрація манітолу у сечі (ммоль/л)	4,99 (4,13-5,91)	4,21 (1,98-5,51)*	2,53 (0,67-4,36)*#

Примітки.

1. * – значення показників достовірно відрізняється між основною групою та ПЗО ($p < 0,05$);
2. # – значення показників достовірно відрізняється між основними групами ($p < 0,05$).

Установлено, що концентрація лактулози у сечі обстежуваних хворих була дещо нижчою у хворих на ВДТБ легень порівняно з ПЗО, проте ця відмінність не була статистично достовірною – у гр. 1 медіана (інтерквартильний розмах) лактулози у сечі становила 2,17 (1,44-2,78) ммоль/л проти 2,21 (1,7-3,2) ммоль/л у ПЗО ($p > 0,05$). Вміст лактулози у сечі у гр. 2 не був відмінним від показника гр. 1 ($p > 0,05$), проте був на 14,5 % нижчим, ніж у ПЗО, ($p < 0,05$) – 1,93 (1,24-2,42) ммоль/л.

Концентрація манітолу у сечі хворих на ТБ легень обох груп була вірогідно нижчою, ніж у ПЗО: на 18,5 % у гр. 1 та в 2 рази в гр. 2 ($p < 0,05$ в обох випадках). Як видно з даних табл. 3.1.1, найнижчим даний показник був у хворих на МРТБ та становив 2,53 (0,67-4,36) ммоль/л, що було менше за показник гр. 1 у 1,7 рази ($p < 0,05$). Варто зазначити, що найнижчі показники концентрації екскретованого манітолу в сечі спостерігались у 12,7 % хворих гр. 2, у яких хіміорезистентність було діагностовано в результаті неефективного І курсу ХТ за 2 категорією. Цей факт дає підстави вважати, що синдром порушеного всмоктування в хворих на ТБ легень є важливим предиктором розвитку резистентності МБТ внаслідок неповного всмоктування ПТП.

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати про зниження трансцелюлярного транспорту епітеліоцитів тонкої кишки або зменшення площі всмоктуючої поверхні кишечника у хворих на ТБ легень порівняно з ПЗО. Низькі концентрації екскретованого манітолу спостерігались у хворих із первинною резистентністю, що визначає необхідність визначення додаткових факторів, які сприяють зниженню площі всмоктування слизової оболонки тонкої кишки. За даними літератури [175], на стан всмоктування ТнК може впливати ряд зовнішніх та внутрішніх чинників – зловживання алкоголем, паління, неповноцінне харчування, зокрема дефіцит білкової їжі, гіпо- та авітаміноз, синдром надлишкового бактеріального росту тощо.

За результатами співвідношення екстинкцій лактулози та манітолу, виділених з сечею, нами було встановлено показник кишкової проникності у кожного обстежуваного пацієнта, який дозволив оцінити стан всмоктування у ТнК в цілому в групах хворих (рис. 3.1.1).

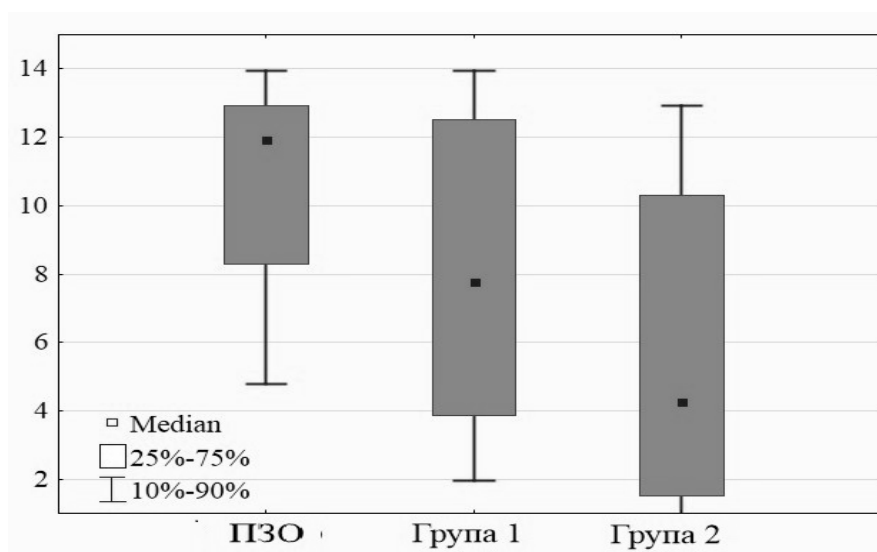


Рис. 3.1.1. Показник кишкової проникності у хворих на вперше діагностований чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень (медіана/інтерквартильний діапазон)

Як видно з рисунку, в основних групах ПКП був значно нижчим за значення гр. ПЗО ($p < 0,05$ в обох випадках). Найменш вираженими зміни були при чутливому ВДТБ – ПКП у гр. 1 становив 7,78/3,86-12,53 проти 11,94/8,3-

12,91 у ПЗО ($p<0,05$). У хворих на МРТБ легень був у 1,8 раза нижчим за показник ПЗО та у 2,8 раза за показник гр. 1 становив 4,27/1,50-10,29 ($p<0,05$).

Проаналізувавши усі показники, ми визначили ступені важкості порушення всмоктування за наступною шкалою: ПКП в межах 0-3 – важкий ступінь, в межах 3,1-6,0 – середній ступінь, 6,1-10,9 – легкий ступінь. ПКП більше 11 був прийнятий за норму [81]. Відсоткове співвідношення важкості порушення всмоктування у тонкому кишечнику представлено на рис. 3.1.2.

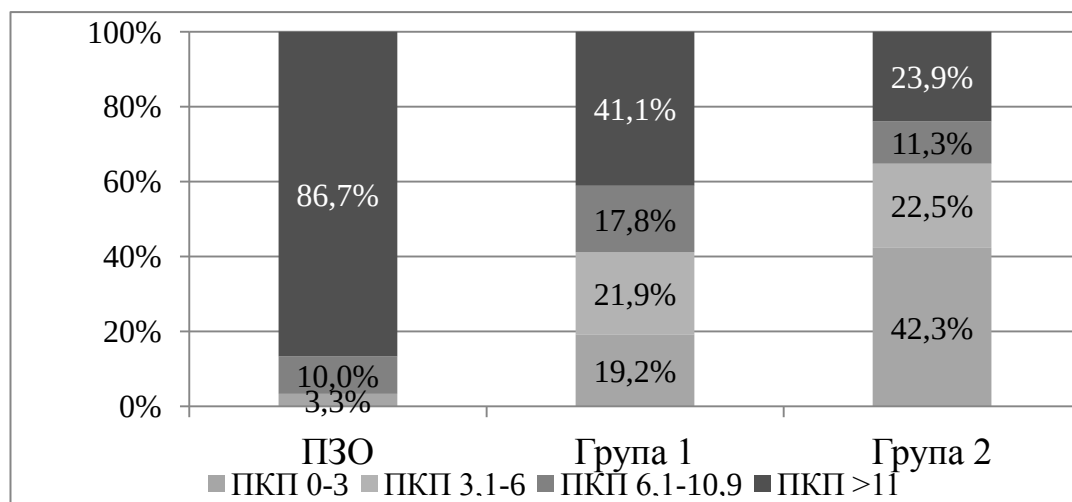


Рис. 3.1.2. Відсоткове співвідношення важкості порушення всмоктування у тонкій кишці хворих на вперше діагностований чутливий та мультирезистентний туберкульоз легень

Як продемонстровано на рис. 3.1.2, у всіх групах хворих на ТБ легень спостерігались відхилення ПКП від референтних значень. Результати дослідження показали, що у невеликого відсотку практично здорового населення показник кишкової проникності може бути нижчим за норму: у 10 % хворих гр. ПЗО ПКП знаходився в межах від 6,1 до 10,9 та у 3,3 % був менше 3.

Найменш вираженими зміни були у хворих гр. 1, у якій ПКП у межах норми спостерігався у 2 рази частіше, ніж у гр. 2 – у 41,1 % хворих гр. 1 проти 23,9 % випадків у гр. 2 ($p<0,05$). У гр. 1 різні ступені відхилення ПКП від нормальних показників зустрічались з приблизно однаковою частотою – ПКП в межах 6,1-10,9 спостерігався у 17,8 % хворих, ПКП від 3,1 до 6 – у 21,9 %, ПКП від 0 до 3 – у 19,2 % хворих ($p>0,05$). У 8,2 % хворих гр. 1 ПКП був менше 1.

У гр. 2 переважало виражене зменшення ПКП, який знаходився в межах 0-3 у 42,3 % хворих, що було вдвічі частіше, ніж у гр. 1 ($p < 0,05$). Серед даних хворих у 16,9 % випадків ПКП складав 0-1. ПКП від 3,1 до 6 зустрічався у 22,5 % хворих гр. 2, а ПКП від 6,1 до 10,9 – у 11,3 % випадків, що не відрізнялось від гр. 1 ($p > 0,05$).

Таким чином, аналіз першого фрагменту дослідження показав, що зниження всмоктувальної здатності ТнК спостерігається у 58,9 % при ВДТБ, при якому різні ступені порушення всмоктування зустрічаються з однаковою частотою, та 76,1 % хворих на МРТБ з переважанням важкого ступеню зниження абсорбції (у 42,3 %). Установлено, що у хворих обох груп спостерігається порушення як пара-, так і трансцелюлярного транспорту порівняно з ПЗО.

3.2. Стан всмоктувальної функції тонкої кишки у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Визначення стану кишкової проникності у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз є особливо важливим, оскільки роль ВІЛ у зміні абсорбтивної здатності слизової оболонки тонкої кишки є винятковою. На сьогодні дослідниками відкриті численні складні механізми патологічного впливу ВІЛ на ентероцити [140, 148]. Враховуючи щорічне зростання кількості випадків ВІЛ/ТБ, які супроводжуються низькою ефективністю лікування, визначення стану всмоктувальної функції ТнК стало наступним етапом дослідження.

У таблиці 3.2.1 наведені результати дослідження концентрації лактулози та манітолу, виділених із сечею через 3 години після перорального прийому, ПКП у хворих на ВІЛ/ТБ у порівнянні з ПЗО та ВІЛ-негативними хворими на ВДТБ.

Таблиця 3.2.1

Концентрація лактулози та манітолу у сечі, показник кишкової проникності у хворих на ко-інфекцію ВІЛ-інфекція/туберкульоз

Показник	ПЗО n=30	Група 1 n=73	Група 3 n=42
	медіана (інтерквартильний розмах)		
Концентрація лактулози у сечі (ммоль/л)	2,21 (1,70-3,20)	2,17 (1,44-2,78)	1,73 (1,13-2,92)* #
Концентрація манітолу у сечі (ммоль/л)	4,99 (4,13-5,91)	4,21 (1,98-5,51)	2,17 (0,92-4,26)*#
ПКП	11,94 (8,3-12,91)	7,78 (3,86-12,53)	1,44 (0,52-4,21) *#

Примітки:

1. * – показники достовірно відрізняються між основною групою та ПЗО ($p < 0,05$);
2. # – показники достовірно відрізняються між основними групами ($p < 0,05$).

Результати, наведені у табл. 3.2.1, засвідчили достовірно нижчу абсорбтивну здатність ТнК у хворих на ВІЛ/ТБ по відношенню як до макро-, так і мікромолекул, порівняно з ПЗО. Концентрація лактулози у сечі у гр. 3 була на 27,8 % нижчою, ніж у ПЗО, та на 25,4% – порівняно з хворими на ВДТБ ($p < 0,05$ в обох випадках). Концентрація манітолу була у 2,3 раза нижчою порівняно з ПЗО та у 1,9 раза нижчою, ніж у хворих на ВДТБ без ВІЛ-інфекції ($p < 0,05$ в обох випадках). ПКП у гр. 3 був нижчим порівняно з ПЗО та ВІЛ-негативними хворими у 8,3 та 5,4 раза відповідно ($p < 0,05$).

На рис. 3.2.1 представлене співвідношення ступенів порушення всмоктування в ТнК при ВІЛ/ТБ порівняно з хворими на ВДТБ та ПЗО.

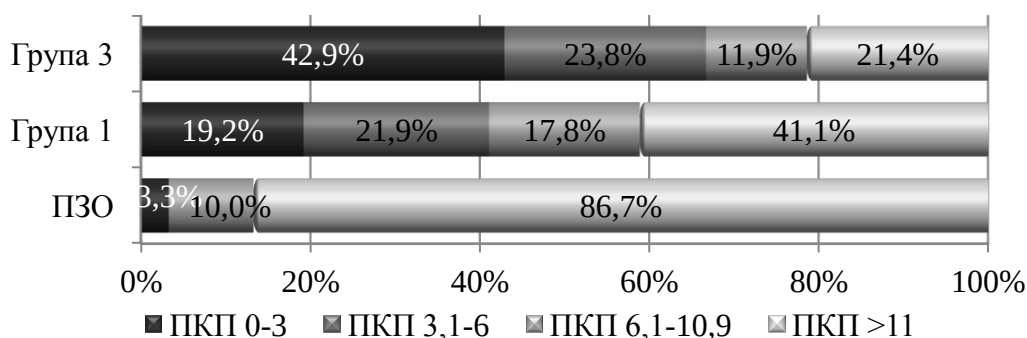


Рис. 3.2.1. Відсоткове співвідношення важкості порушення всмоктування у тонкій кишці хворих на ко-інфекцію ВІЛ-інфекція/туберкульоз

Як представлено на діаграмі, у 78,6 % хворих гр. 3 спостерігалось відхилення ПКП від референтних значень, тобто в 1,3 раза частіше, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів ($p<0,05$). Структура порушення всмоктувальної здатності ТнК у 3 гр. характеризувалась переважанням важкого ступеня СМ, який було виявлено майже вдвічі частіше, ніж порушення всмоктування середнього ступеня, та в 3,6 раза, ніж легке порушення, а саме – у 42,9 % хворих ($p<0,05$). Порівнюючи отримані дані з результатами, отриманими в гр. 1, ми встановили, що ПКП нижче 3 було виявлено в гр. 3 вдвічі частіше, ніж у гр. 1 ($p<0,05$).

Окрім того, у 2,4 % хворих із ПКП більше 11 та в 4,8 % хворих із ПКП 3,1-6 концентрація екскретованого з сечею манітолу була значно нижчою порівняно зі значеннями гр. ПЗО, однак, внаслідок низької концентрації виділеної із сечею лактулозою, ПКП у даних хворих не були дуже низькими.

Ранговий кореляційний аналіз за Спірменом показав сильну пряму залежність ($r=0,66$, $p<0,05$) між ПКП та кількістю CD4+-лімфоцитів (рис. 3.2.2).

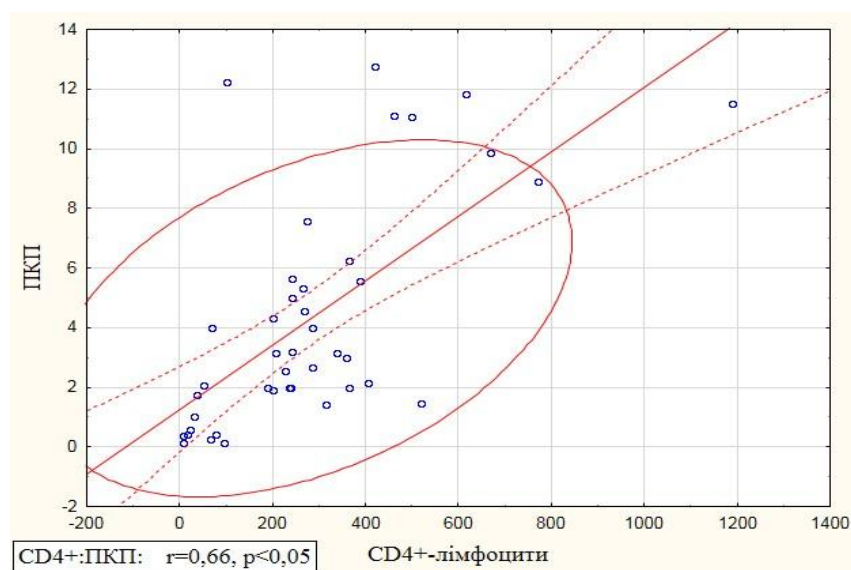


Рис. 3.2.2. Залежність показника кишкової проникності від кількості CD4+-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз

Враховуючи дані літератури, які свідчать, що ВІЛ спричиняє як прямий, так і опосередкований негативний вплив на ентероцити, ми вважаємо, що рівень ВН може відігравати навіть більшу роль у зниженні ПКП, ніж кількість Т-хелперів. Кореляційний аналіз за методом Спірмена показав наявність

зворотного кореляційного зв'язку середньої сили між ВН та ПКП ($r=0,49$, $p<0,05$). Сила кореляції між кількістю CD4+-лімфоцитів та ПКП була вищою, ніж між рівнем ВН та ПКП, проте це може бути пов'язане з меншою кількістю показників ВН, оскільки даний аналіз був проведений 78,6 % хворим при поступленні (вміст Т-хелперів встановлений у 100 % хворих при госпіталізації), а також дуже високим коливанням показників (від 49 до 5214668 копій РНК).

Отже, аналіз результатів дослідження всмоктувальної здатності тонкої кишки у хворих на ко-інфекцію показав, що ВІЛ/ ТБ супроводжується більш тяжким порушенням всмоктування у ТнК порівняно з ВІЛ-негативними хворими на ВДТБ з переважанням тяжкої мальабсорбції (42,9 % випадків), про що свідчать достовірно нижчі показники концентрації екскретованих лактулози та манітолу, ПКП. Вказані зміни є залежними від рівня імуносупресії та ВН.

Узагальнення результатів даного розділу наукового дослідження зводяться до наступних положень:

1. При ТБ легень порушується стан всмоктуючої функції кишечника. Ступінь зниження всмоктування у тонкій кишці залежить від фармакорезистентності ТБ та ВІЛ-статусу.

2. У 58,9 % хворих на ВДТБ достовірно знижується всмоктувальна здатність ТнК з переважним зменшенням ПКП від 3,1 до 6 (у 21,9 % випадків).

3. При МРТБ зниження абсорбтивної функції ТнК спостерігається у 76,1% випадків з переважанням важкого ступеня порушення (у 42,3 % хворих).

4. При ВІЛ/ТБ у 42,9 % випадків наявний СМ з низьким значенням ПКП (0-3). Виявлено наявність сильної прямої сильної кореляційної залежності між ПКП та кількістю CD4+-лімфоцитів ($r=0,66$, $p<0,05$) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між ПКП та ВН ($r=0,49$, $p<0,05$).

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. Патогенетичні особливості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень у поєднанні із захворюваннями органів травлення, оптимізація програми лікування: монографія / 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.

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.

3. Підвербецька О.В. Роль патологічного впливу ВІЛ на шлунково-кишковий тракт у хворих на туберкульоз / О.В. Підвербецька, О.Я. Підвербецький, Т.І. Ільчишин // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3 (18). – С. 110.

4. Тодоріко Л.Д. Обґрунтування застосування ін'єкційних протитуберкульозних препаратів при туберкульозі легень із синдромом мальабсорбції / Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 109.

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

6. Підвербецька О.В. Синдром мальабсорбції у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз легень / О.В. Підвербецька, Д.Е. Волкова, О.В. Дибель // «Хист». – 2016. – № 18. – С. 478.

7. 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 (15, 17, 22 лютого 2016 р., м. Чернівці). – 2016. – С. 296-297.

РОЗДІЛ 4

СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ВІЛ-СТАТУСУ

Проблема ДТК як супутнього захворювання та як побічної дії ПТТ у перебігу ТБ на сьогодні залишається розкритою не до кінця. У літературі мало даних щодо взаємовпливу ДТК та специфічного туберкульозного процесу, відсутні стандарти та рекомендації щодо діагностики ДТК у хворих на ТБ, не розроблені алгоритми моніторингу розвитку дисбіотичних змін, не створені стандарти профілактики та лікування ДТК при ТБ, що обґрунтовує важливість дослідження даного питання.

Метою фрагменту наукового дослідження стало вивчення стану мікрофлори ТвК у хворих на чутливий ВДТБ, МРТБ та ВІЛ/ТБ легень.

Для проведення дослідження було обстежено 73 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю (гр. 1), 71 хворий на МРТБ легень (гр. 2) та 42 хворих на ВІЛ/ТБ (гр. 3), 30 ПЗО у якості контрольної групи (група ПЗО).

Шляхом проведення бактеріологічного аналізу порожнинного вмісту ТвК вивчали таксономічний склад і популяційний рівень (ПР) мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на ВДТБ, МРТБ та ВІЛ/ТБ, на основі чого аналізували характеристики мікробіоти та визначали ступінь тяжкості виявлених порушень.

Порожнинна мікрофлора ТвК у ПЗО була представлена достатньою кількістю автохтонних облигатних анаеробних та аеробних бактерій, за виключенням 4 осіб, у яких було виявлено зміни І ступеня, що супроводжувалось незначним зниженням (на 1-2 порядки) кількості біфідо- та лактобактерій. Основу вмісту анаеробної мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у практично здорових осіб контрольної групи складали біфідо- та лактобактерії, які було виділено у середній кількості $9,73 \pm 0,72$ та $8,75 \pm 0,63$ lg КУО/г відповідно. Аеробна мікрофлора товстої кишки у ПЗО була

представлена в основному кишковими паличками з нормальною ферментативною активністю у середній кількості по групі $6,82 \pm 0,44 \lg \text{ КУО/г}$. У 4 осіб було виділено епідермальний стафілокок та у 3 осіб – гриби роду *Candida* у клінічно незначимих кількостях (менше $3 \lg \text{ КУО/г}$).

4.1. Таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень

Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на ВДТБ легень наведені у табл. 4.1.1.

Як продемонстровано у таблиці 4.1.1, за індексом постійності і домінування, а також за значенням частоти зустрічання головна (домінуюча) мікробіота вмісту порожнини ТвК хворих на ВДТБ легень представлена бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia* і дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*, *C. kruzei*). До додаткової мікробіоти порожнини вмісту ТвК хворих на ВДТБ належать *P. niger*, бактерії роду *Clostridium*, *Staphylococcus* і *Peptostreptococcus*. Умовно-патогенні *E. coli* Hly+, *E. coli* Lac–, кишкові палички з пониженою ферментативною активністю, бактерії роду *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* і *S. aureus* відносяться до випадкових представників мікробіоти порожнинного вмісту ТвК хворих на ВДТБ легень.

Таблиця 4.1.1

**Таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки
хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень**

Мікроорганізми	Обстежено хворих	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс домінування Бергера-Паркера
Облігатні анаеробні бактерії					
<i>Bifidobacterium</i> spp.	73	73	100,00	0,13	0,127
<i>Lactobacillus</i> spp.	73	68	93,15	0,12	0,118
<i>Bacteroides</i> spp.	73	73	100,00	0,13	0,127
<i>Peptococcus niger</i>	73	31	42,47	0,05	0,054
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	73	18	24,66	0,03	0,031
<i>Clostridium</i> spp.	73	23	31,51	0,04	0,040
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми					
<i>Escherichia coli</i>	73	50	68,49	0,09	0,087
<i>E. coli</i> Lac-	73	9	12,33	0,02	0,016
<i>E. coli</i> Hly+	73	10	13,70	0,02	0,017
<i>E. coli</i> з пониженою ферментативною активністю	73	13	17,81	0,02	0,023
<i>Proteus vulgaris</i>	73	9	12,33	0,02	0,016
<i>P. mirabilis</i>	73	8	10,96	0,01	0,014
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73	8	10,96	0,01	0,014
<i>K. oxytoca</i>	73	8	10,96	0,01	0,014
<i>Citrobacter diversus</i>	73	9	12,33	0,02	0,016
<i>Enterobacter cloacae</i>	73	8	10,96	0,01	0,014
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73	10	13,70	0,02	0,017
<i>Enterococci</i> spp.	73	58	79,45	0,10	0,101
<i>Staphylococcus aureus</i>	73	8	10,96	0,01	0,014
<i>Staphylococcus</i> spp.	73	27	36,99	0,05	0,047
<i>Candida albicans</i>	73	50	68,49	0,09	0,087
<i>C. kruzei</i>	73	4	5,48	0,01	0,007

Про стан мікробіоти більшу інформацію надає ПР мікробіоти. За допомогою цього показника з врахуванням таксономічного складу можливо встановити ступінь дестабілізації мікробіоти. Результати дослідження ПР мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на ВДТБ наведені у табл. 4.1.2.

Таблиця 4.1.2

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих
на вперше діагностований туберкульоз легень (n=73)**

Мікроорганізми	Популяційний рівень в lg КУО/г, M±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості
Облігатні анаеробні бактерії			
Bifidobacterium spp.	6,88±0,48	112,23	0,146
Lactobacillus spp.	5,27±0,37	80,08	0,103
Bacteroides spp.	7,38±0,52	120,39	0,157
Peptococcus niger	6,57±0,47	45,52	0,054
Peptostreptococcus spp.	5,00±0,25	20,11	0,024
Clostridium spp.	4,20±0,18	21,59	0,027
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми			
Escherichia coli	5,27±0,27	58,88	0,077
E. coli Lac-	5,50±0,24	11,06	0,018
E. coli Hly+	5,00±0,27	11,17	0,016
E. coli з пониженою ферментативною активністю	6,93±0,31	20,13	0,023
Proteus vulgaris	6,95±0,30	13,98	0,023
P. mirabilis	5,39±0,29	9,64	0,009
Klebsiella pneumoniae	9,00±0,37	16,09	0,015
K. oxytoca	7,95±0,41	14,21	0,013
Citrobacter diversus	6,65±0,47	13,38	0,022
Enterobacter cloacae	6,67±0,81	11,93	0,011
Pseudomonas aeruginosa	6,19±0,27	13,83	0,020
Enterococcus spp.	5,57±0,24	72,19	0,091
Staphylococcus aureus	7,10±0,19	12,69	0,012
Staphylococcus spp.	4,58±0,17	27,64	0,037
Candida albicans	5,59±0,22	62,46	0,082
C. kruzei	5,30±0,19	4,74	0,009

Серед бактерій, що персистують у вмісті порожнини ТвК хворих на ВДТБ, найвищий ПР мають K. pneumoniae (вищий від середнього загального (6,13 lg КУО/г) на 46,82 %), K. oxytoca – на 24,69 %, бактерії роду Bacteroides – на 20,39 %, S. aureus – на 15,82 %, P. vulgaris – на 13,38 %, E. coli з пониженою ферментативною активністю – на 12,89 % та інші. Високий популяційний

рівень перерахованих вище бактерій в асоціативному мікробіоценозі обумовлений, з нашої точки зору, що саме їм притаманна висока резистентність. Не дивлячись на це, їх домінуючий вплив на регуляцію мікробіоценозу мінімальна. Значна регулююча роль у мікробіоценозі порожнини ТвК хворих на ВДТБ належить представникам головної мікробіоти.

За коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості провідну роль у регуляції функціонування мікробіоценозу порожнини ТвК хворих на ВДТБ відіграють бактерії роду *Bacteroides* і *Bifidobacterium*. Саме ці бактерії мають найвищі показники коефіцієнту кількісного домінування і коефіцієнту значущості їх у мікробіоценозі порожнини ТвК хворих на ВДТБ.

Певна роль у регуляції функціонування мікробіоценозу належить бактеріям роду *Lactobacillus*, коефіцієнт кількісного домінування (ККД) у яких нижче, ніж у біфідобактерій, на 40,15%, а коефіцієнт значущості (КЗ) – на 41,75 %, бактеріям роду *Enterococcus* – на 55,46 % і на 60,44 % відповідно. Негативним є також і те, що умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, ПР яких підвищується у випадку постійного використання етіотропної антибіотикотерапії або ж при зниженні функції автохтонних облигатних бактерій у біотопі, беруть активну участь в регуляції мікробіоценозу біотопу і їх роль нижча від ролі біфідобактерій лише на 67,01 %, у той час як у нормально функціонуючому біоценозі їх роль нижча у десятки/сотні разів або ж вони не відіграють жодної ролі. Роль дріжджеподібних грибів у даних хворих виявилась вищою, ніж роль кишкових паличок на 14,13 %, у той час як в нормально функціонуючому мікробіоценозі їх роль у сотні разів нижча.

Таким чином, за ПР, ККД і КЗ провідних мікроорганізмів, що формують мікробіологічну систему «макроорганізм людини і мікробіота», провідними у формуванні мікроекологічної системи є бактерії роду *Bacteroides* (перевищують біфідобактерії на 7,27 %) і *Bifidobacterium*. У хворих на ВДТБ у формуванні мікробіоценозу порожнини ТвК беруть також участь бактерії роду *Lactobacillus*,

Enterococcus, а також, що є негативним, умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, ПР яких зростає на 2 порядки (у 100 разів).

На підставі отриманих даних про таксономічний склад мікроорганізмів, їх індексів постійності, домінування за Бергером-Паркером, частотою зустрічання, ПР, ККД і КЗ встановлений ступінь порушень при чутливому ВДТБ. Враховуючи те, що у мікробіоценозі порожнини ТвК беруть участь дріжджоподібні гриби роду *Candida* у 54 хворих на ВДТБ (73,97 %), то у цих хворих встановлений дисбіоз, а у 19 хворих (26,03 %) – дисбактеріоз. За результатами узагальнень та аналізу мікробіограми (мікробіоти) вмісту порожнини ТвК хворих на ВДТБ у всіх хворих встановлено дисбактеріоз/дисбіоз. Результати узагальнення стану мікробіоти за ступенем дисбіозу наведені на рис. 4.1.1.

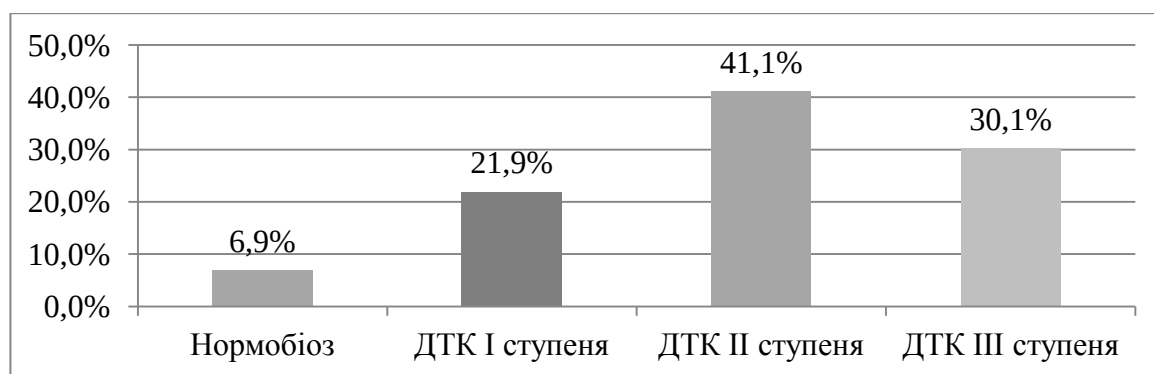


Рис. 4.1.1. Ступінь дисбіотичних порушень мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на чутливий вперше діагностований туберкульоз легень

Лише у незначної (6,85 %) кількості хворих на ВДТБ мікробіота вмісту порожнини ТвК знаходиться у нормальному таксономічному складі та в ПР, що забезпечує нормально функціонуючу систему «мікробіота-макроорганізм» у більшості (71,24 %) хворих на ВДТБ сформовані дисбіоз II і III ступенів, що визначає необхідність проведення деконтамінації патогенних (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенних ентеробактерій (протейів, клебсієл, цитробактера та ін.), пептострептокока, клостридій, стафілокока, псевдомонад, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та корекції мікробіоценозу з використанням пребіотиків та пробіотиків.

Отже, у 93,1 % хворих на чутливий ВДТБ легень ще до початку ПТТ спостерігається зміна якісного та кількісного складу мікробіоценозу товстої кишки з домінуванням змін II та III ступеня, що супроводжувалось зниженням вмісту облігатних бактерій та підвищенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких домінували гриби роду *Candida*.

4.2. Ступінь порушень мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень

Результати дослідження таксономічного складу мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на МРТБ легень наведені у таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (n=61)

Мікроорганізми	Обстеже-но хворих	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійнос-ті (%)	Частота зустрічання	Індекс домінування Бергера-Паркера
Облігатні анаеробні бактерії					
<i>Bifidobacterium</i> spp.	61	54	88,52	0,12	0,116
<i>Lactobacillus</i> spp.	61	33	54,10	0,07	0,071
<i>Bacteroides</i> spp.	61	61	100,0	0,13	0,131
<i>Peptococcus niger</i>	61	22	36,07	0,05	0,047
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	61	4	6,56	0,01	0,009
<i>Clostridium</i> spp.	61	21	34,43	0,04	0,045
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми					
<i>Escherichia coli</i>	61	61	100,00	0,13	0,131
<i>E. coli</i> Hly+	61	10	16,39	0,02	0,021
<i>E. coli</i> Lac-	61	8	13,11	0,02	0,017
<i>E. coli</i> з пониж. фермент. акт.	61	30	49,18	0,06	0,064
<i>C. diversus</i>		5	8,20	0,01	0,011
<i>Proteus vulgaris</i>	61	8	13,11	0,02	0,017
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61	19	31,15	0,04	0,041
<i>Enterococcus</i> spp.	61	57	93,44	0,12	0,122
<i>Staphylococcus aureus</i>	61	4	6,56	0,01	0,009
<i>Staphylococcus</i> spp.	61	20	32,79	0,04	0,043
<i>Candida albicans</i>	61	50	81,97	0,11	0,107

Оскільки хворі гр. 2 отримували ПТП до проведення бактеріологічного аналізу порожнинного вмісту товстої кишки, мікроорганізми було виділено у 61 хворого з 71 обстежуваного пацієнта. У мікробіоті порожнини ТвК хворих на МРТБ виявлені суттєві порушення таксономічного складу за індексами постійності, домінування і частотою ізоляції. Низький рівень персистенції у природному біотопі встановлено для лактобактерій, пептострептококів, кишкових паличок з нормальними ферментативними властивостями. Натомість суттєво зростає рівень персистенції умовно-патогенних ентеробактерій, пептокока, бактероїдів, бактерій роду *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* та особливий ріст дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Результати дослідження ПР мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на МРТБ легень наведені в табл. 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (n=61)

Мікроорганізми	Популяційний рівень в lg КУО/г, M±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості
Облігатні анаеробні бактерії			
<i>Bifidobacterium</i> spp.	7,00±0,43	100,10	0,136
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,80±0,39	59,43	0,077
<i>Bacteroides</i> spp.	7,60±0,47	122,78	0,160
<i>Peptococcus niger</i>	7,33±0,45	42,71	0,059
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5,00±0,37	5,30	0,008
<i>Clostridium</i> spp.	6,50±0,35	36,15	0,042
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми			
<i>Escherichia coli</i>	5,82±0,39	94,02	0,122
<i>E. coli</i> Hly+	5,37±0,27	14,22	0,017
<i>E. coli</i> Lac-	5,71±0,24	12,09	0,018
<i>E. coli</i> з пониж. ферментат. активністю	6,00±0,21	47,67	0,058
<i>C. diversus</i>	6,61±0,37	8,76	0,011
<i>Proteus vulgaris</i>	5,91±0,29	12,52	0,019
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,45±0,22	27,43	0,035
<i>Enterococcus</i> spp.	5,83±0,18	88,01	0,113
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,07±0,21	7,49	0,011
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,65±0,18	29,93	0,037
<i>Candida albicans</i>	5,58±0,27	73,89	0,099

При аналізі ПР кожного таксона звертає увагу значне зниження ПР всіх представників мікробного угруповання у хворих на МРТБ. Особливе зниження ПР встановлено у найважливіших за представництвом у складі товстокишкового мікробіоценозу людини та мультифункціональною роллю у підтримці мікроекологічного гомеостазу представників бактерій роду *Bifidubacterium* і *Lactobacillus*. При зменшенні у кишковому мікробіоценозі популяції бактерій роду *Bifidubacterium* і *Lactobacillus* та їх біологічної активності порушуються процеси всмоктування поживних речовин, засвоєння заліза, кальцію, вітаміну D; синтезу та абсорбції ендogenous вітамінів; знижується активність ряду ферментів і біологічно активних речовин; розвивається гіпопторотеїнемія, авітаміноз і бактеріємія [175]. Дефіцит цих таксонів мікробіоти у ТвК призводить до зниження стійкості травного тракту до заселення його умовно-патогенними мікроорганізмами, сприяє розвитку інфекційно-запальних захворювань. Зростання кількості (табл. 4.2.2) умовно-патогенних мікроорганізмів, що здатні продукувати токсини, які знижують детоксикаційну здатність печінки, порушують проникність кишкової стінки, може сприяти транслокації умовно-патогенної мікрофлори у внутрішні органи, лімітувати регенерацію слизового шару кишки і призводити до розвитку диспепсії, діареї та інших морфо-функціональних порушень і клінічної маніфестації основних і супутніх захворювань.

За ПР, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості провідних представників асоційованого мікробіоценозу є бактероїди і біфідобактерії. Останні за ПР у хворих на МРТБ уступають бактероїдам на 8,57%, а за коефіцієнтом кількісного домінування на 22,66 % і за значістю у мікробіоценозі – на 17,65 %. До числа активних учасників мікробного угруповання порожнини ТвК хворих на МРТБ відносяться кишкові палички з нормальними ферментативними властивостями. Їх ПР, ККД і КЗ нижчі, ніж у біфідобактерій на 20,27%, на 6,47 % та на 11,48% відповідно, ентерококи також

мають важливе значення у мікробіоценозі, але їх ПР, ККД та КЗ нижче, ніж у біфідобактерій на 20,07%, на 13,71% та на 20,35% відповідно.

Особливе значення у мікробіоценозі порожнини ТвК хворих на МРТБ легень мають дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*C. albicans*), які за ПР поступаються біфідобактеріям лише на 25,45 %, тобто на 2,5 порядки (в нормі у 3-4 рази менше), за ККД – на 35,47 % і за КЗ – на 37,37 %.

Установлено, що у хворих на МРТБ суттєво зростає роль патогенних (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенних ентеробактерій (*C. diversus*, *E. coli* Lac-, *E. coli* з пониженою ферментативною активністю, *P. vulgaris*), псевдомонад, стафілококів, пептокока, клостридій та бактероїдів. Перераховане вище свідчить про значне порушення таксономічного складу та ПР автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів та приєднання до мікробіозу алохтонних представників мікробіоти інших біотопів та зовнішнього середовища.

Узагальнення та аналіз таксономічного складу і ПР представників мікробіоти в кожному конкретному випадку дало можливість встановити ступінь дисбіозу в кожного хворого на МРТБ. Із 61 хворого обстеженого хворого бактеріологічним і мікологічним методом встановлений дисбіоз у 50 пацієнтів (81,97%), в інших 11 хворих (18,03%) – дисбактеріоз.

Результати дослідження ступенів дисбіозу в хворих на МРТБ наведені на рис. 4.2.1.

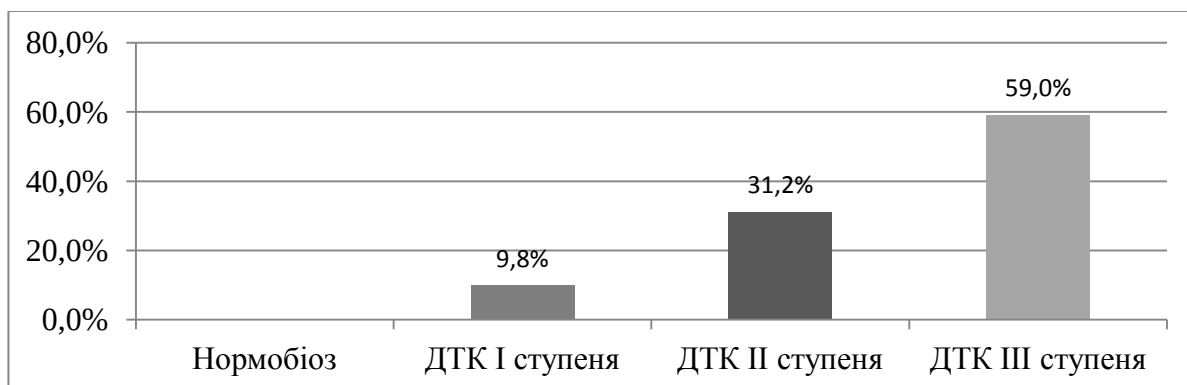


Рис. 4.2.1. Ступінь дисбіотичних порушень мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на мультирезистентних туберкульоз легень

Як показано на діаграмі, у жодного хворого на МРТБ не виявлена нормофлора. За результатами бактеріологічного аналізу порожнинного вмісту ТвК у більшості (90,2 %) хворих встановлений дисбіоз II-III ступенів, у решти (9,8 %) – I ступеня.

4.3. Ступінь порушень мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки у хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією

Нами також проведені мікробіологічні дослідження вмісту порожнини ТвК у 42 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ. Варто зазначити, що у 4,8 % хворих при трьохкратному бактеріологічному дослідженні росту в пробі не було.

Результати дослідження таксономічного складу мікробіоти порожнини ТвК хворих на ВІЛ-асоційований ТБ легень наведені в таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією

Мікроорганізми	Обстежено хворих	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс домінування Бергера-Паркера
Облігатні анаеробні бактерії					
<i>Bifidobacterium</i> spp.	40	29	72,50	0,09	0,091
<i>Lactobacillus</i> spp.	40	31	77,50	0,10	0,097
<i>Bacteroides</i> spp.	40	40	100,00	0,13	0,126
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	40	7	17,50	0,02	0,022
<i>Clostridium</i> spp.	40	21	52,50	0,07	0,066
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми					
<i>Escherichia coli</i>	40	33	82,50	0,10	0,104
<i>E. coli</i> Hly+	40	17	42,50	0,05	0,053
<i>E. coli</i> Lac-	40	11	27,50	0,03	0,035
<i>E. coli</i> з пониж. фермент. акт.	40	19	47,50	0,06	0,060
<i>Proteus vulgaris</i>	40	9	22,50	0,03	0,028
<i>K. pneumoniae</i>	40	7	17,50	0,02	0,022
<i>Enterobacter cloacae</i>	40	4	10,00	0,01	0,013
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	12	30,00	0,04	0,038
<i>Enterococcus</i> spp.	40	19	47,50	0,06	0,060
<i>Staphylococcus</i> spp.	40	27	67,50	0,08	0,085
<i>Candida albicans</i>	40	32	80,00	0,10	0,101

За індексом постійності, частотою зустрічання та індексом видового домінування головну мікробіоту у хворих на ВІЛ/ТБ представляють бактерії роду *Bacteroides*, умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus* та кишкові палички з пониженою ферментативною активністю. Патогенні ешерихії (ентеропатогенні *E. coli* Hly+) за своїми показниками таксономічного складу, індексу постійності, частоти зустрічання та індекси домінування Бергера-Паркера посідають у групі додаткової мікробіоти. До додаткової мікробіоти за показниками, наведеними у табл. 7, також відносяться *E. coli* Lac-, *P. aeruginosa*, усі інші – відносяться до випадкових мікроорганізмів.

Показано, що у вмісті ТвК хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ легень настає контамінація і колонізація порожнини ТвК патогенними (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенними ентеробактеріями, стафілококами, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, а також пептококами та клостридіями.

Бактероїди виділялись у всіх хворих на ВІЛ/ТБ через їх високу резистентність, у тому числі до антибактеріальних препаратів. Оскільки бактероїди є умовно-патогенними бактеріями, у хворих з імунodefітом вони можуть брати участь у виникненні гнійно-запальних процесів в асоціації з факультативними анаеробними та аеробними мікроорганізмами, лімітувати функцію фагоцитуючих клітин, продукувати ряд ферментів (нейрамінідазу, фібринолізину, гепатинази та ін.), які сприяють інвазії і транслокації їх через стінку кишки, викликаючи гнійно-запальні захворювання різної локалізації [3, 131]. Тому таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на ВІЛ/ТБ є потенційно небезпечним для тяжкості перебігу основного захворювання та виникнення різноманітних ускладнень різної тяжкості.

Результати дослідження ПР мікробіоти вмісту порожнини ТвК хворих на ВІЛ/ТБ наведені у табл. 4.3.2.

Таблиця 4.3.2

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих
на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією (n=40)**

Мікроорганізми	Популяційний рівень в lg КУО/г, M±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості
Облігатні анаеробні бактерії			
<i>Bifidobacterium</i> spp.	4,91±0,49	69,47	0,080
<i>Lactobacillus</i> spp.	4,18±0,37	63,21	0,075
<i>Bacteroides</i> spp.	6,11±0,34	110,29	0,132
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	5,09±0,27	17,38	0,018
<i>Clostridium</i> spp.	6,87±0,39	70,39	0,087
Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми			
<i>Escherichia coli</i>	4,98±0,71	80,17	0,090
<i>E. coli</i> Hly+	5,11±0,21	42,38	0,046
<i>E. coli</i> Lac-	4,78±0,22	25,65	0,026
<i>E. coli</i> з пониж. фермент. активністю	5,02±0,32	46,53	0,054
<i>Proteus vulgaris</i>	6,11±0,25	26,82	0,033
<i>K. pneumoniae</i>	6,97±0,29	23,80	0,025
<i>E. cloacae</i>	4,27±0,18	8,33	0,008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,02±0,31	41,09	0,051
<i>Enterococcus</i> spp.	5,17±0,36	47,92	0,056
<i>Staphylococcus</i> spp.	5,29±0,33	69,68	0,082
<i>Candida albicans</i>	6,79±0,36	106,00	0,123

Найвищий ПР виявлений у *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *C. albicans*, бактерій роду *Clostridium*, *Bacteroides*, *Proteus*. Найнижчий ПР встановлений в автохтонних облігатних бактерій роду *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Порівнюючи ПР автохтонних облігатних та умовно-патогенних ентеробактерій, слід зауважити значну перевагу других над першими, що межує з патологією ШКТ або глибокими порушеннями мікробіоти ТвК.

Провідну роль у формуванні мікробіоценозу ТвК хворих на ВІЛ/ТБ відіграють умовно-патогенні бактерії та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, які вірогідно переважають роль біфідобактерій за ПР на 24,44 % та на 38,29 %, за ККД – на 58,76 % та на 52,58 %, за КЗ – на 65 % та на 53,75 % відповідно.

Таким чином, якість формування таксономічного складу і ПР бактеріями та *C. albicans* мікробіозу порожнини ТвК має негативне значення.

Кількісна перевага за ПР, ККД і КЗ патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, псевдомонад, стафілококів, клостридій, бактероїдів та інших над анаеробними облігатними автохтонними бактеріями є свідченням того, що у порожнині ТвК сформований стійкий дисбіоз у 80,1 % хворих, який можна кваліфікувати як супутнє захворювання ШКТ змішаної етіології.

Значення ПР, ККД, КЗ та індексу постійності, частоти зустрічання та індексу видового домінування (табл. 4.2.2) послужили підставою для встановлення ступенів порушень мікробіоти у хворих на ВІЛ/ТБ. Результати встановлення ступеня ДТК у хворих на ВІЛ/ТБ, наведені на рис. 4.3.1.

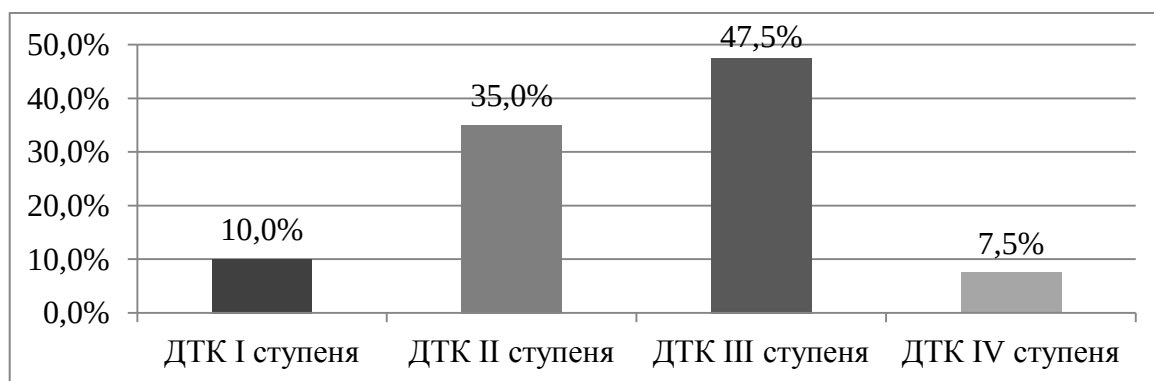


Рис. 4.3.1. Ступінь дисбіотичних порушень мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією

У хворих на ВІЛ/ТБ нормофлори не виявлено в жодному випадку. У 3 із 4 хворих з I ступенем порушень виявили дисбактеріоз (7,5 %). Дисбактеріоз II ступеня виявлений у 5 хворих (12,5 %). У решти хворих виявили дисбіоз: I ступеня – в 1 хворого (2,5 %), II ступеня – у 9 хворих (22,5 %), дисбіоз III ступеня – у 19 пацієнтів (47,5 %) та ще у 3 хворих – дисбіоз IV ступеня (7,5 %).

III ступінь ДТК достовірно частіше діагностувався у хворих з кількістю CD4⁺-лімфоцитів менше 200 кл/мкл ($p < 0,05$), а ДТК IV ступеня мав місце лише у хворих з вмістом Т-хелперів менше 100 кл/мкл. Кореляційний аналіз за методом Спірмена показав наявність зворотного зв'язку середньої сили між кількістю CD4⁺-лімфоцитів та ступенем ДТК ($r = 0,52$, $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ВІЛ/ТБ було встановлено глибокі порушення таксономічного складу і ПР анаеробної облігатної мікробіоти та зростання

показників патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, умовно-патогенних бактерій роду *Bacteroides*, *Clostridium* та особливо факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів – дріжджоподібних грибів роду *Candida*, бактерій роду *Pseudomonas*, *Staphylococcus*.

4.4. Взаємозв'язок виявлених порушень всмоктування у тонкій кишці та дисбіотичних змін у товстій кишці у хворих на чутливий вперше діагностований, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Результати дослідження стану всмоктувальної здатності ТнК та стану мікробіоценозу ТвК у хворих на ТБ легень показали високу поширеність зниження абсорбтивної функції слизової оболонки ТнК та високу частоту ДТК. У значної частини хворих спостерігається поєднання даних порушень, що може бути підставою вважати, що між виявленими змінами є взаємозв'язок.

Тому ми провели аналіз співвідношення тяжкості ДТК у хворих з різним рівнем всмоктувальної здатності тонкої кишки (таблиці 4.4.1-4.4.3).

Таблиця 4.4.1

Тяжкість дисбіозу товстої кишки у хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень з різним станом всмоктувальної функції тонкої кишки

ДТК	Показник кишкової проникності			
	0-3 n=14	3,1-6 n=16	6,1-10,9 n=13	>11 n=30
ДТК відсутній	–	–	–	16,67%#
ДТК I ступеня	7,1%	18,75%	30,8%	26,67%
ДТК II ступеня	28,6%	43,75%*	46,2%*	43,33%*
ДТК III ступеня	64,3%*#	37,50%	23,1%	13,33%

Примітки:

1. * – внутрішньогрупове значення показників достовірно відрізняється ($p < 0,05$);
2. # – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється ($p < 0,05$).

Як продемонстровано у таблиці 4.4.1, у хворих на ВДТБ з середнім та легким ступенями порушення всмоктування та нормальною абсорбцією переважав ДТК II ступеня ($p<0,05$), натомість, у осіб з ПКП від 0 до 3 домінував ДТК III ступеня ($p<0,05$). Нормобіоз спостерігався лише у хворих з нормальною абсорбтивною здатністю тонкої кишки ($p<0,05$).

У таблиці 4.4.2 наведені результати даного аналізу при МРТБ легень.

Таблиця 4.4.2

Тяжкість дисбіозу товстої кишки у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з різним станом всмоктувальної функції тонкої кишки

ДТК	Показник кишкової проникності			
	0-3 n=30	3,1-6 n=16	6,1-10,9 n=8	>11 n=17
ДТК I ступеня	–	–	12,5%	29,4%#
ДТК II ступеня	26,7%	31,25%	25%	23,5%
ДТК III ступеня	73,3%*#	68,75*	62,5%	47,1%*

Примітки:

1. * – внутрішньогрупове значення показників достовірно відрізняється ($p<0,05$);
2. # – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється ($p<0,05$).

Аналіз відсоткового співвідношення ступенів тяжкості дисбіотичних змін при МРТБ показав, що найбільша частка припадала на ДТК III ступеня не залежно від рівня абсорбції у ТнК. Однак в осіб з тяжким зниженням всмоктування у ТнК відсоток випадків ДТК III ступеня був найвищим ($p<0,05$). ДТК I ступеня було встановлено лише у хворих з ПКП більше 6, а в найбільшій кількості – у хворих з нормальною абсорбцією ($p<0,05$).

Наведені у таблиці 4.4.3 дані демонструють співвідношення порушень всмоктування у тонкій кишці та мікробіоценозу в товстій кишці хворих на ко-інфекцію ВІЛ/туберкульоз.

Таблиця 4.4.3

**Тяжкість дисбіозу товстої кишки у хворих на ВІЛ/туберкульоз легень з
різним станом всмоктувальної функції тонкої кишки**

ДТК	Показник кишкової проникності			
	0-3 n=18	3,1-6 n=10	6,1-10,9 n=5	>11 n=9
ДТК I ступеня	0%	0%	0%	44,44%#
ДТК II ступеня	22,2%	40%	60%	33,33%
ДТК III ступеня	50%*	60%*	40%	22,22%
ДТК IV ступеня	27,8%#	0%	0%	0%

Примітки:

1. * – внутрішньогрупове значення показників достовірно відрізняється ($p<0,05$);
2. # – міжгрупове значення показників достовірно відрізняється ($p<0,05$).

У гр. 3 при ПКП 0-3 та 3,1-6 спостерігалось домінування ДТК III ст. ($p<0,05$), у хворих із ПКП 6,1-10,9 та більше 11 в силу малої кількості хворих вірогідного домінування не встановлено. Проте випадки ДТК I ст. спостерігались лише у хворих з нормальним всмоктуванням ($p<0,05$), а ДТК IV ст. – у хворих з тяжким порушенням всмоктування ($p<0,05$).

Для встановлення сили взаємозв'язку порушення стану мікробіоценозу та зниження всмоктування провели кореляційний аналіз за Спірменом (рис. 4.4.1).

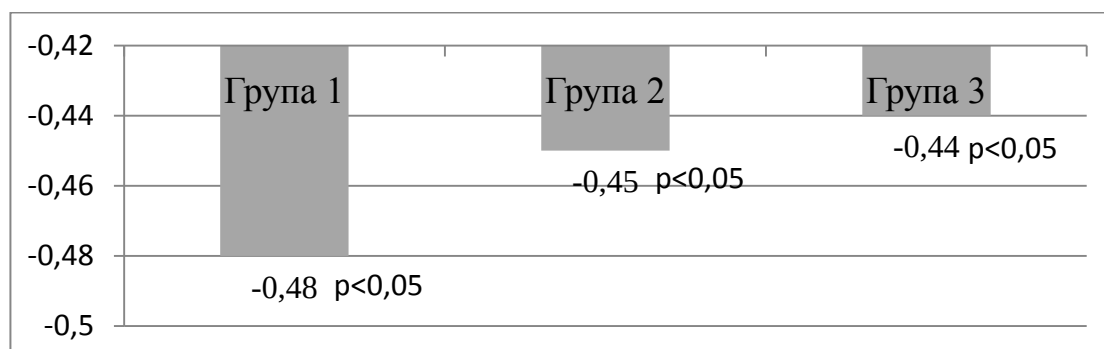


Рис. 4.4.1. Взаємозв'язок між тяжкістю дисбіозу товстої кишки та порушенням всмоктування у тонкій кишці у хворих на чутливий впреше діагностований, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Як продемонстровано на рисунку, 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).

Проаналізувавши отримані результати та співставивши їх з даними новітньої літератури, ми дійшли висновку, що СМ та ДТК чинять взаємонегативний вплив (рис. 4.4.2). При важкому порушенні складу мікробіоти ТвК відбувається бактеріальна транслокація, при якій слизова оболонка ТнК заселяється мікрофлорою, якої в нормі там не повинно бути. Внаслідок цього порушується травлення, зокрема, розщеплення жирів, утворюються нерозчинні мила жирних кислот та знижується всмоктування жиророзчинних вітамінів, посилюються процеси бродіння та гниття, змінюється рН кишкового вмісту. Дані процеси, ендogenous гіповітаміноз, зниження всмоктування поживних речовин та розмноження умовно-патогенної мікрофлори ведуть до розвитку запальних процесів у слизовій оболонці ТнК та до порушення регенерації епітелію, що призводить до зниження абсорбтивної здатності ТнК. Подальше недостатнє всмоктування поживних речовин, порушення пристінкового травлення створюють сприятливі умови для заселення умовно-патогенними мікроорганізмами, які, володіючи токсичними та інвазивними властивостями, сприяють розвитку дистрофічних, а іноді і деструктивно-некротичних змін мукози. Якщо ДТК вчасно корегується, зміни в слизовій оболонці ТнК можуть бути зворотніми. Тривалий перебіг таких процесів у поєднанні з тубінтоксикацією, гіпоксією, іноді з токсичним впливом алкоголю можуть призводити до стійких дистрофічних змін та зниження всмоктування поживних речовин і ПТП. Таким чином, процеси порушення всмоктувальної здатності слизової оболонки ТнК та дисбаланс в системі мікробіоценозу ТвК є взаємообтяжливими та взаємопов'язаними. Тому проведення корекції та профілактики дисбіотичних змін є важливим компонентом лікування специфічного туберкульозного процесу.

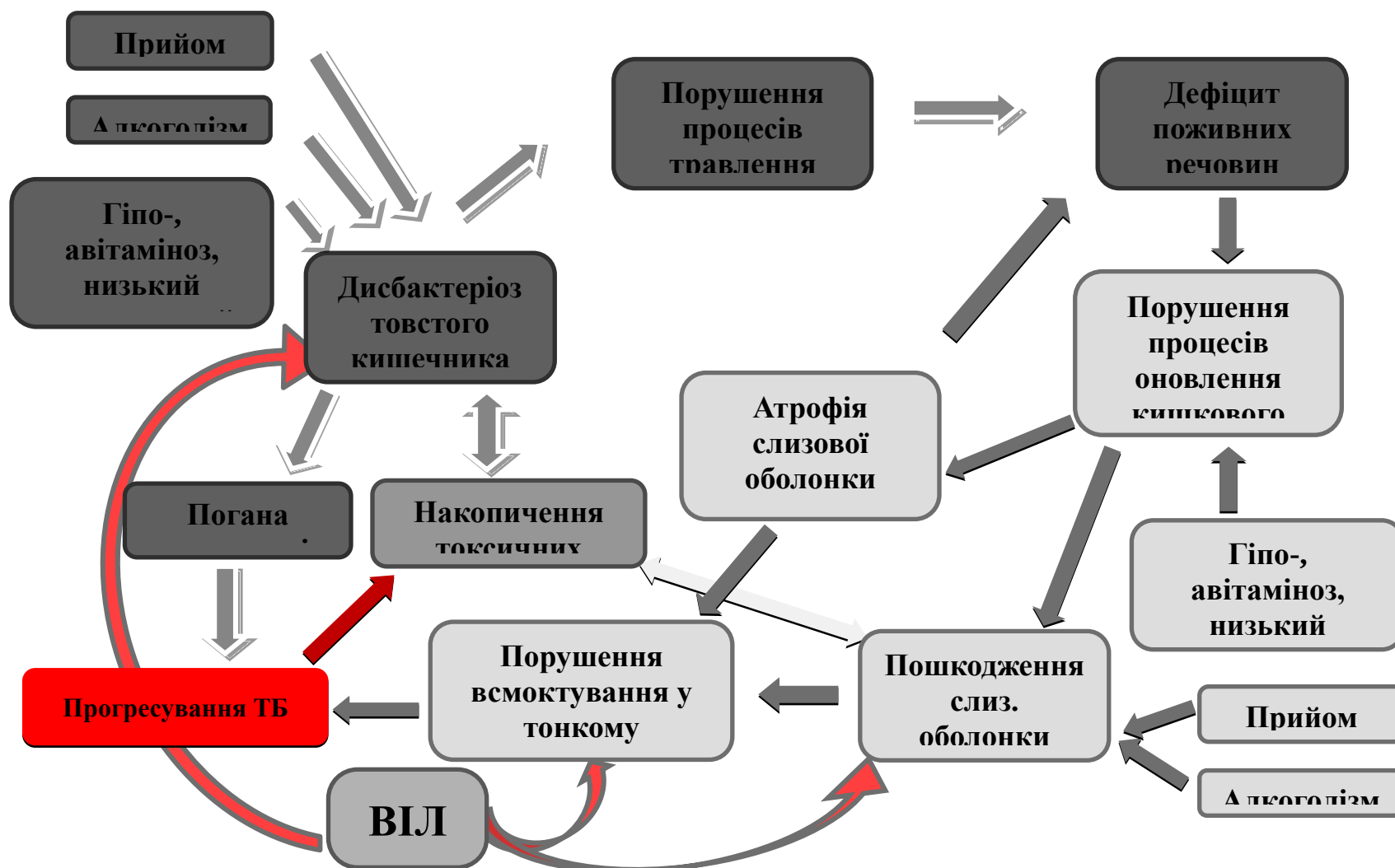


Рис. 4.4.2. Патогенетичне причинне коло взаємозв'язку порушення всмоктувальної здатності тонкої кишки та дисбіозу товстої кишки у хворих на туберкульоз легень

Отже, виходячи з результатів даного фрагменту дослідження, можна сформулювати наступні висновки:

1. У 93,2 % хворих на ВДТБ легень та всіх обстежуваних хворих на МРТБ та ВІЛ/ТБ легень виявлено порушення таксономічного складу та зміни популяційного рівня мікробіоти товстої кишки, що дозволило встановити дисбіоз різних ступенів тяжкості з переважанням II і III ступеня – у 71,24 % хворих групи 1, 90,16 % хворих групи 2 та 82,5 % хворих групи 3.

2. Більш важке порушення всмоктувальної здатності тонкої кишки супроводжувалось більш глибокими дисбіотичними змінами у товстому кишечнику: між ступенем зниження абсорбтивної функції тонкої кишки та тяжкістю ДТК в усіх основних групах хворих на туберкульоз встановлено зворотній зв'язок середньої сили: при ВДТБ – $r = -0,48$, при МРТБ – $r = -0,45$, при ВІЛ/ТБ – $r = -0,44$ ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Основні результати даного розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

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

5. 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. – 2015. – № 46, Suppl. 59 (25th International Congress Amsterdam, Netherlands 26-30 September). – p. 464.

6. Підвербецька О.В. Стан мікрофлори товстого кишечника в динаміці лікування туберкульозу легень // О.В. Підвербецька, А.В. Бойко // Матеріали 96-ї конференції професорсько-викладацького складу БДМУ. – Чернівці, 2015 р. – С. 260.

7. Тодоріко Л.Д. Характеристика складу мікробіоценозу товстої кишки у хворих із уперше діагностованим туберкульозом легень / Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 109-110.

8. Дисбактериоз толстого кишечника у больных впервые диагностированным туберкулезом легких / Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая, В.П. Шаповалов, В.В. Шершнева // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (г. Москва). – 2015. – С. 210-213.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЧУТЛИВОГО І ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ТА КОМОРБІДНОСТІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД ВСМОКТУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТОНКОЇ ТА СТУПЕНЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ

Окремі дані літератури [85, 95, 174, 175] свідчать про те, що як синдром мальабсорбції, так і порушення мікробіоценозу ТвК, негативно впливають на клінічний перебіг захворювань органів дихання, а отже не виключений негативний вплив вказаних порушень на перебіг ТБ.

Метою фрагменту нашого дослідження стало вивчення клінічних особливостей перебігу ТБ легень у пацієнтів зі збереженою чутливістю до ПТП, МРТБ та ко-інфекцією ВІЛ/ТБ залежно від стану всмоктувальної функції ТнК та мікробіоценозу ТвК.

Клінічні симптоми з боку органів ШКТ були зібрані шляхом детального збору анамнезу та опитування обстежуваних осіб. Опитування дозволило встановити, що більшість хворих усіх основних груп періодично або постійно відмічає диспепсичні інтестинальні скарги, які представлені на рис. 5.1.

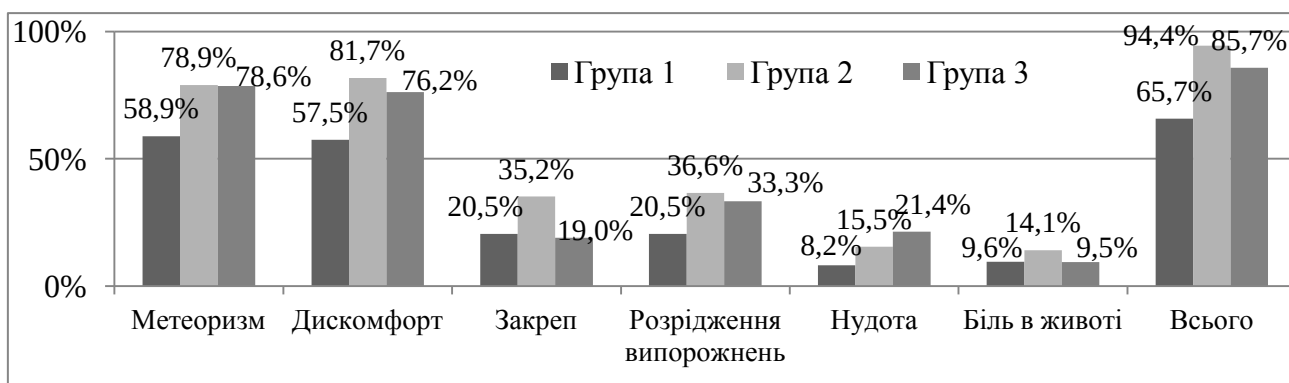


Рис. 5.1. Скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих на ВДТБ легень ще до початку прийому ПТП мали місце клінічні прояви ДТК. Порівнюючи отримані дані із результатами опитування ПЗО, встановили, що клініка ДТК вірогідно частіше зустрічається у хворих на ТБ, ніж у відносно здорової популяції населення, оскільки у гр. ПЗО лише у 10 % осіб виявлено скарги на періодичний метеоризм, а у гр. 1 на момент постановки діагнозу ВДТБ скарги відмічено у 77,5 % випадків ($p < 0,05$). У структурі симптоматики ДТК у гр. 1 переважали метеоризм (у 58,9 %) та відчуття дискомфорту у животі (у 57,5 %). Переважна більшість хворих відмічала поєднання кількох симптомів (65,8%).

Враховуючи, що хворі гр. 2 мали анамнез лікування ПТП I ряду, пред'явлення скарг з боку органів ШКТ у них спостерігалось вірогідно частіше, ніж у хворих гр. 1 – у 94,4 % випадків у гр. 2 проти 65,7 % у гр. 1 ($p < 0,05$). Як продемонстровано на рис. 5.1, у гр. 2 тенденція частоти виявлення скарг була аналогічною гр. 1: найчастіше хворі скаржились на метеоризм – у 78,9 %; дискомфорт у животі, який проявлявся вурчанням, відчуттям здуття живота тощо – у 81,7 % випадків; зміну характеру та частоти стільця – у 35,2 % хворих було виявлено закріп та у 36,6 % випадків – кашкоподібну консистенцію випорожнень. Поєднання 2-х та більше симптомів визначалось у 70,4 % хворих.

У гр. 3 85,7 % обстежуваних хворих періодично відмічали скарги з боку органів ШКТ, частота скарг була відносно такою ж, як і в гр. 1 та 2. Зокрема, на метеоризм скаржились 78,6 % хворих, на дискомфорт у животі – 76,2 % хворих.

56,2 % хворих гр. 1, 62,3 % хворих гр. 2 та 60 % хворих гр. 3 відзначили, що вказані скарги значно знижують якість їх життя та створюють дискомфорт.

Клінічний перебіг ТБ оцінювали за інтоксикаційним та бронхолегеневим синдромом. Для кількісної характеристики вираженості ІС та БЛС зібрані скарги пацієнта систематизувались за розробленими нами шкалами, які дозволили кількісно охарактеризувати кожну скаргу (табл. 2.2.1, 2.2.2).

Проведений аналіз показав, що у хворих на ТБ легень усіх груп ІС нарастає у міру зростання тяжкості дисбіотичних порушень у товстому ТвК (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Характеристика тяжкості інтоксикаційного синдрому у хворих на туберкульоз легень залежно від ступеня дисбіозу товстої кишки

Ступінь ДТК	Група 1 n=73	Група 2 n=71	Група 3 n=42	p
	Інтоксикаційний синдром (бали)			
Відсутній	3,12±0,49	–	–	–
I ступінь	4,27±0,72	4,39±0,65	5,13±0,52	p _{1,3} □0,05 p ₂ □0,05
II ступінь	6,39±1,14	7,18±1,11	8,22±0,76	p _{1,3} □0,05 p ₂ □0,05
III ступінь	8,40±1,03	9,84±1,21	10,24±1,07	p ₁ □0,05 p _{2,3} □0,05
IV ступінь	–	–	11,20±3,36	–

Примітки.

1. p₁ – значення показників достовірно відрізняється між гр. 1 та гр. 2 (p<0,05);
2. p₂ – значення показників достовірно відрізняється між гр. 1 та гр. 3 (p<0,05);
3. p₃ – значення показників достовірно відрізняється між гр. 2 та гр. 3 (p<0,05).

Установлено, що у гр. 1 вираженість ІС при I ст. ДТК вища у 1,4 раза, ніж в осіб без ДТК (p<0,05), та нижчою у 1,5 раза, ніж при ДТК II ступеня (p<0,05). У хворих гр. 1 з ДТК III ступеня спостерігався найвищий бал ІС, який перевищував аналогічний показник при ДТК II ступеня у 1,3 раза, а при ДТК I ступеня – у 2 рази (p<0,05 в обох випадках).

При МРТБ найбільш виражені прояви ІС спостерігались у пацієнтів із ДТК III ступеня – середній бал ІС перевищував на 27 % аналогічний показник хворих із ДТК II ступеня (p<0,05) та на 55,4 % – при ДТК I ступеня (p<0,05). У гр. 2 найлегші прояви ІС також спостерігалися у хворих із мінімальними змінами мікробіоценозу ТвК.

ВІЛ/ТБ характеризувався найбільш вираженими інтоксикаційними проявами, однак зберігалась тенденція до зростання вираженості ІС у міру поглиблення ДТК. Найвищі бали ІС у гр. 3 спостерігалися у хворих із ДТК III

та IV ст. Показник тяжкості ІС у хворих з ДТК IV ст. всього на 8,6 % вищий порівняно з хворими із ДТК III ст. ($p \leq 0,05$), на 26,6 % – порівняно з ДТК II ст. ($p < 0,05$) та на 54,2 % – порівняно з ДТК I ст. ($p < 0,05$). Різниця за показником ІС між ДТК II та ДТК III ст. становила 19,7 % ($p < 0,05$), між ДТК I та III ст. – 49,9% ($p < 0,05$). Найменш виражені прояви ІС зафіксовано в осіб із мінімальними дисбіотичними змінами, тобто при ДТК I ст. ($p < 0,05$).

Таким чином, ДТК чинить негативний вплив на клінічний перебіг ТБ. Окремі дослідники вважають [86, 97, 98], що розмноження умовно-патогенної мікрофлори у порожнині ТвК сприяє накопиченню токсичних сполук, які, всмоктуючись у кров'яне русло, сприяють створенню додаткового інфекційного вогнища та наростанню явищ ендогенної інтоксикації. Водночас, елімінація облигатних мікроорганізмів призводить до послаблення дезінтоксикаційної функції мікрофлори кишечника. Це підтверджується встановленою нами закономірністю наростання проявів ІС у хворих на ТБ легень у відповідь на поглиблення дисбіотичних змін не залежно від варіанту фармакорезистентності та ВІЛ-статусу.

Кореляційний аналіз за методом Спірмена довів залежність тяжкості ІС у хворих на ТБ легень усіх груп від тяжкості дисбіотичних порушень – виявлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили у гр. 1 ($r = 0,52$, $p \leq 0,05$), у гр. 2 ($r = 0,57$, $p \leq 0,05$) та в гр. 3 ($r = 0,48$, $p \leq 0,05$). У хворих на ВІЛ/ТБ залежність ІС від важкості ДТК виявилась меншою, ніж у ВІЛ-негативних хворих ($p < 0,05$), що пов'язано з наявністю значної кількості факторів (глибини імуносупресії, опортуністичних інфекцій, ВН тощо), які мають вплив на вираженість ІС.

Отримані нами результати аналізу вираженості ІС залежно від наявності стійкості МБТ до ПТП показав, що ІС був більш вираженим у хворих гр. 2 порівняно з хворими гр. 1 як при ДТК II ст. (на 11 %, $p < 0,05$), так при ДТК III ст. (на 14,6 %, $p < 0,05$), що найбільш ймовірно пов'язано з більшою тривалістю специфічного запального процесу та більш важким станом хворих гр. 2.

При ВІЛ/ТБ показники, які характеризували прояви ІС, перевищували значення хворих як на чутливий ВДТБ, так і на МРТБ не залежно від ступеня ДТК. Середня кількість балів у хворих гр. 3 з ДТК I ст. відповідала помірно вираженій інтоксикації та перевищувала середні показники гр. 1 та гр. 2 на 16,8% ($p < 0,05$) та 14,4 % ($p < 0,05$) відповідно. При ДТК II ступеня у гр.3 спостерігалось переважання ІС порівняно з гр. 1 на 22,2 % та з гр. 2 – на 12,7 % ($p < 0,05$ у обох випадках). У хворих на ВІЛ/ТБ, у яких було встановлено ДТК III ст. вираженість ІС перевищувала аналогічний показник гр. 1 на 18 % ($p < 0,05$), а показник гр. 2 – всього на 4 % ($p \leq 0,05$).

БЛС у хворих на ВДТБ, МРТБ легень та при ко-інфекції ВІЛ/ТБ виявився менш залежним від ступеня дисбіотичних порушень, ніж ІС (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Важкість бронхолегеневого синдрому у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень залежно від ступеня дисбактеріозу товстої кишки

Ступінь ДТК	Група 1 n=73	Група 2 n=71	Група 3 n=42	p
	Бронхолегеневий синдром (бали)			
Відсутній	2,95±0,38	–	–	–
I ступінь	3,26±0,32	3,37±0,46	2,16±0,83	p ₁ □0,05 p _{2,3} □0,05
II ступінь	3,19±0,74	3,42±0,81	2,62±0,86	p ₁ □0,05 p _{2,3} □0,05
III ступінь	4,41±0,89	4,54±0,96	3,13±0,92	p ₁ □0,05 p _{2,3} □0,05
IV ступінь	–	–	3,24±0,71	–

Примітки.

1. p_1 – значення показників достовірно відрізняється між гр. 1 та гр. 2 ($p < 0,05$);
2. p_2 – значення показників достовірно відрізняється між гр. 1 та гр. 3 ($p < 0,05$);
3. p_3 – значення показників достовірно відрізняється між гр. 2 та гр. 3 ($p < 0,05$).

Установлено, що між тяжкістю БЛС при ДТК I та ДТК II ст. як у хворих на ВДТБ, так і на МРТБ достовірної різниці не виявлено ($p \leq 0,05$). Однак в гр. 1 та 2 у хворих із ДТК III ст. БЛС супроводжувався більш вираженими симптомами порівняно з ДТК I та II ст. ($p \leq 0,05$). На нашу думку, це пов'язано з

тим, що у хворих з вираженим дисбіозом, як демонструють окремі дослідники [4], вірогідно частіше, порівняно з особами без ДТК, спостерігається контамінація верхніх дихальних шляхів умовно патогенною мікрофлорою з розвитком хронічної запальної реакції, яка підсилює прояви БЛС.

У хворих на ко-інфекцію найбільш виражені ознаки БЛС спостерігалися при ДТК IV ступеня ($p \leq 0,05$), найменш виражені – при ДТК I ступеня ($p \leq 0,05$). Вірогідної різниці між БЛС у хворих з ДТК II та III ступеня не було ($p \leq 0,05$).

Кореляційний аналіз показав, що ДТК має мінімальний вплив на БЛС: у гр. 1 – $r=0,21$, $p \leq 0,05$; у гр. 2 – $r=0,19$, $p \leq 0,05$; у гр. 3 – $r=0,16$, $p \leq 0,05$.

Для встановлення впливу порушення всмоктування у ТнК на клінічний перебіг ТБ легень ми проаналізували тяжкість ІС та БЛС залежно від ПКП.

Таблиця 5.3

Характеристика вираженості інтоксикаційного та бронхолегеневого синдрому у хворих на чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень залежно від ступеня порушення всмоктування у тонкій кишці

Показник кишкової проникності	Група 1 n=73	Група 2 n=71	Група 3 n=42
Інтоксикаційний синдром			
0-3,0	7,53±1,86	9,13±1,92	10,05±1,23
3,1-6,0	6,75±1,98	8,98±1,18	10,44±1,28
6,1-10,9	6,20±1,29	8,52±0,94	9,00±1,19
>11	5,62±0,94	7,61±0,69	7,33±0,92
Бронхолегеневий синдром			
0-3,0	3,98±0,48	4,23±0,62	3,15±0,71
3,1-6,0	3,67±0,56	4,18±0,58	3,22±0,49
6,1-10,9	3,49±0,52	3,65±0,67	3,19±0,50
>11	3,33±0,43	3,75±0,51	2,98±0,63

Результати проведеного аналізу показали, що в усіх групах хворих більш глибокі порушення всмоктувальної функції ТнК супроводжувались більш вираженою маніфестацією ТБ. У гр. 1 ІС та БЛС були достовірно важчими у хворих з важким та помірним ступенями порушення всмоктування порівняно з хворими з легким порушенням та нормальною абсорбцією ($p < 0,05$). У гр. 2 та 3

достовірною була різниця між середньою кількістю балів ІС та БЛС у хворих з нормальною абсорбцією порівняно з хворими зі значним зниженням всмоктувальної функції тонкої кишки ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Кореляційний аналіз за Спірменом підтвердив встановлену зворотну залежність між тяжкістю СМ та вираженістю ІС та БЛС (рис. 5.3).

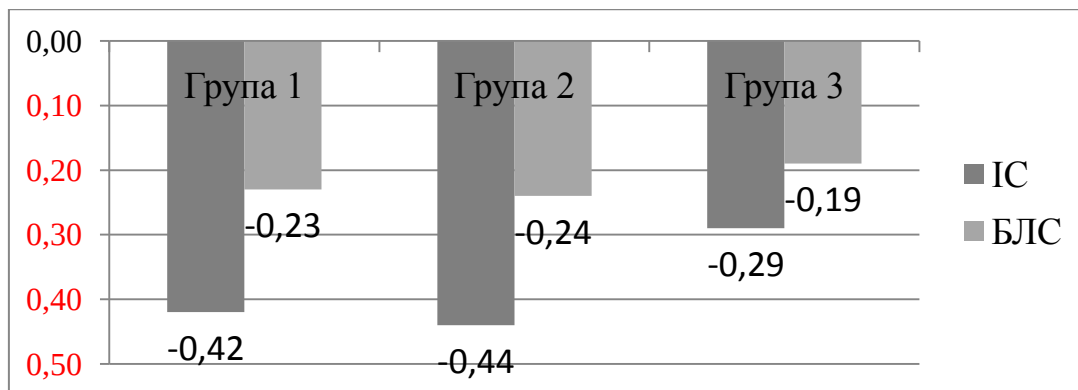


Рис. 5.2. Взаємозв'язок між порушенням всмоктування у тонкій кишці та тяжкістю інтоксикаційного і бронхолегеневого синдромів у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Зворотний зв'язок між ІС та СМ був середньої сили в усіх групах, проте був достовірно меншим, ніж зв'язок між ІС та важкістю ДТК ($p < 0,05$ в усіх групах): 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 СМ 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).

Отже, порушення якісного та кількісного складу мікрофлори ТвК призводить до клінічної маніфестації ДТК у вигляді метеоризму, дискомфорту в животі, зміни консистенції та регулярності випорожнень, нудоти, що знижує якість життя хворих та може призводити до зниження їх прихильності до лікування. Вираженість клінічної маніфестації ТБ як при збереженій чутливості МБТ до ПТП, так і при мультирезистентній стійкості МБТ та позитивному ВІЛ-статусі, взаємопов'язана з тяжкістю порушення всмоктувальної здатності ТнК

та ДТК: з одного боку глибокий ДТК призводить до значного дефіциту нормальної мікрофлори кишечника та паралельного збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, що веде до зниження дезінтоксикаційної та імуногенної функцій мікробіоти призводить до підтримання запального процесу в легеневій тканині та до підвищення ендогенної інтоксикації; порушення абсорбції у ТнК, зниження травної функції мікрофлори сприяють порушенню всмоктування нутрієнтів, що веде до виснаження організму, дефіциту поживних речовин, необхідних для відновлення тканин організму та поповнення пулу імунокомпетентних клітин, що стає причиною поглиблення імунодефіциту, а відтак, сприяє більш важкому перебігу ТБ. З іншого боку важкий ІС та поширений специфічний запальний процес в легеневій тканині порушує баланс мікрофлори та може негативно впливати на процеси всмоктування у ТнК.

Підводячи підсумок аналізу результатів дослідження, викладених у даному розділі, можна дійти наступних висновків:

1. У значної частини хворих на туберкульоз легень спостерігаються скарги з боку органів шлунково-кишкового тракту з домінуванням метеоризму, дискомфорту в животі, зміни частоти та характеру випорожнень, що здійснює значний негативний вплив на якість життя пацієнтів та може сприяти зниженню прихильності хворих до лікування. Частіше скарги трапляються у хворих на мультирезистентний туберкульоз, що пов'язано з попереднім прийомом протитуберкульозних препаратів (за анамнезом).

2. Тяжкість інтоксикаційного синдрому значною мірою залежить від глибини порушення мікробіоценозу товстої кишки та зниження всмоктувальної здатності тонкої кишки – у хворих із більш тяжким ступенем дисбактеріозу/дисбіозу та більш вираженим зниженням абсорбції у тонкій кишці спостерігаються достовірно тяжчі прояви інтоксикації.

3. Дисбіотичні порушення товстої кишки та синдром мальабсорбції мають мінімальний вплив на прояви бронхолегеневого синдрому, що підтверджується

результатами кореляційного аналізу. Вагома роль у порушенні мікробіоценозу товстої кишки у перебігу бронхолегеневого синдрому доведена лише при дисбіозі III ступеня у хворих на вперше діагностований та мультирезистентний туберкульоз легень та при III-IV ступені у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. 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. – V. IV (9). – Issue: 83. – P. 64-67.
2. 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.
3. Тодорико Л.Д. Клиническая оценка дисбактериоза толстого кишечника у больных туберкулезом легких / Л.Д. Тодорико, Е.В. Подвербецкая // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты: Материалы международной научно-практической конференции «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты» (г. Гродно, 29-30 октября 2015 г.). – 2015. – С. 135.
4. Подвербецкая Е.В. Клиническое течение мультирезистентного туберкулеза легких с сопутствующим дисбактериозом толстого кишечника / Е.В. Подвербецкая // Материалы V межрегиональной научн.-практич. и учебно-методич. конф. с междунар. участием / под общ. ред. А.В. Асеева «Актуальные проблемы туберкулеза». – Тверь, 2016. – С.138-141.

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТОНКОГО ТА ТОВСТОГО КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ЧУТЛИВИЙ, МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Результати попередніх етапів дослідження засвідчили, що у значної частини хворих на ТБ, особливо ХРТБ та ВІЛ/ТБ, спостерігається у тій чи іншій мірі виражене порушення всмоктувальної здатності ТнК та ДТК. Звісно, дані патологічні стани мають під собою морфологічне підґрунтя, проте на сьогодні у літературі відсутні дані щодо морфо-гістологічного дослідження кишечника у хворих на ТБ. Тому наступним фрагментом нашого дослідження стало проведення патоморфологічного дослідження тонкого та товстого відділів кишечника у хворих на чутливий вперше діагностований, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень.

Проведено проспективне патоморфологічне дослідження 38 випадків смерті хворих (основна група), в яких основним діагнозом був ТБ легень, що померли від різних причин: 13 випадків ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (підгр. 1); 11 випадків МРТБ легень та ТБ легень із розширеною резистентністю (підгр. 2); 14 секційних випадків хворих на ВІЛ/ТБ (підгр. 3). Контрольну групу склали 20 осіб без патології ШКТ та морфологічних ознак ТБ (як правило, випадки дорожно-транспортних пригод з летальним наслідком). У ході дослідження застосовували загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження, проводили оцінку стану сполучної тканини у структурах ТнК та ТвК, оцінку організації ядерного хроматину та вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків, оцінку обмеженого протеолізу в епітеліоцитах, застосовували мікроморфометричні методи дослідження.

6.1. Результати мікроскопічного дослідження тонкого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

Мікроскопічне дослідження дозволило встановити наявність атрофічних та склеротичних змін в стінці ТнК у всіх групах хворих на ТБ легень. Атрофічні зміни полягали у стоншенні слизової оболонки, зміні форм та розмірів ворсин, зменшення їх густини, ніж в групі порівняння. Глибина крипт не відрізнялась від нормальної. Епітелій був високим призматичним. Епітеліоцити були неоднорідним, містили вакуолі в цитоплазмі та на окремих ділянках були відокремлені від власної пластинки (рисунк 6.1.1, 6.1.2).

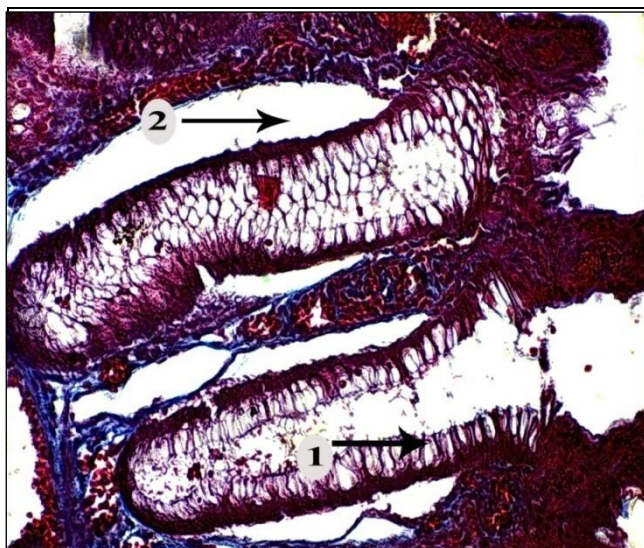


Рис. 6.1.1. Підгр. 1 основної групи. ВДТБ. Тонка кишка. Високий призматичний епітелій з неоднорідними епітеліоцитами, які містять вакуолі у цитоплазмі (1) та на окремих ділянках відокремлені від власної пластинки (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

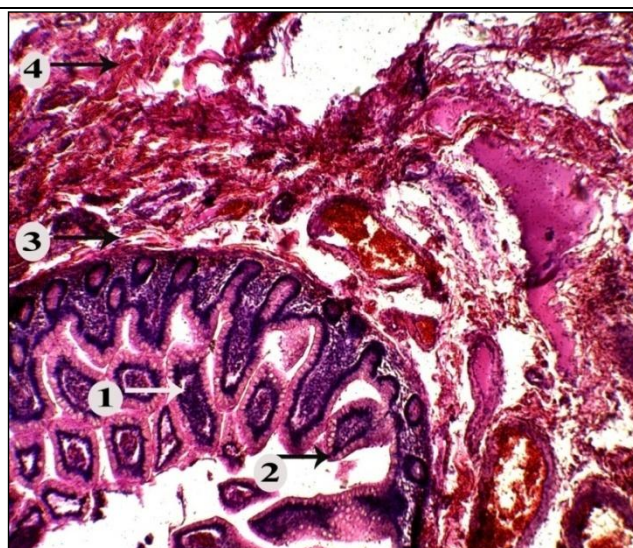


Рис. 6.1.2. Підгр. 3 основної групи. ВІЛ/туберкульоз. Тонка кишка. Стоншення слизової оболонки, її ворсини різної форми та розмірів (1). Високий призматичний епітелій з неоднорідними епітеліоцитами, які містять вакуолі у цитоплазмі (2). Склероз власної пластинки слизової оболонки з осередковим заміщенням власної пластинки (3) і ділянок м'язового шару фіброзною тканиною (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

У ряді випадків спостерігалися ознаки регенерації епітелію, що зберігся, а саме - збільшення ядер та поява мітозів. Нами був виявлений склероз власної пластинки слизової оболонки, осередкове заміщення власної пластинки і ділянок м'язового шару фіброзною тканиною (рисунок 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4).

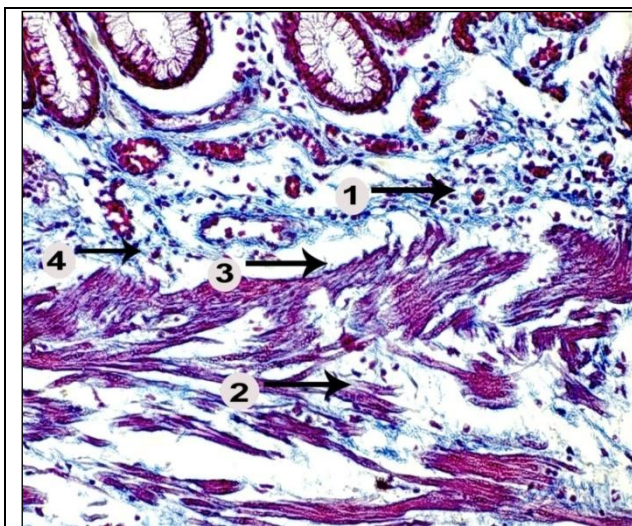


Рис. 6.1.3. Підгр. 2 основної групи. МРТБ. Тонка кишка. Ознаки неспецифічного запального процесу в слизовій оболонці: осередкові лімфоїдноклітинні інфільтрати (1), помірна плазматитарна інфільтрація власної пластинки з невеликою кількістю лімфоцитів (2), набряк (3). Колагенові волокна дифузно пронизують слизову оболонку (4). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

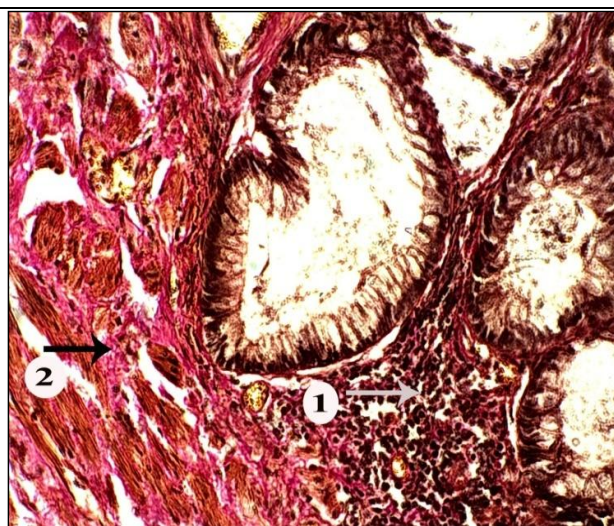


Рис. 6.1.4. Підгр. 2 основної групи. РРТБ. Тонка кишка. Ознаки неспецифічного запального процесу в слизовій оболонці: осередкові лімфоїдноклітинні інфільтрати (1). Склероз власної пластинки слизової оболонки, з осередковим заміщенням власної пластинки (2). Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

Як продемонстровано на рисунках, базальна мембрана епітелію на окремих ділянках потовщена та розшарована.

У підгр. 2 виявлено ознаки неспецифічного запалення в слизовій оболонці та підслизовому шарі: осередкові лімфоїдноклітинні інфільтрати у поверхневих шарах слизової оболонки і підслизовому шарі, помірна плазматитарна

інфільтрація власної пластинки з невеликою кількістю сегментоядерних лейкоцитів, поодиноких еозинофілів та лімфоцитів (рисунок 6.1.3, 6.1.5).

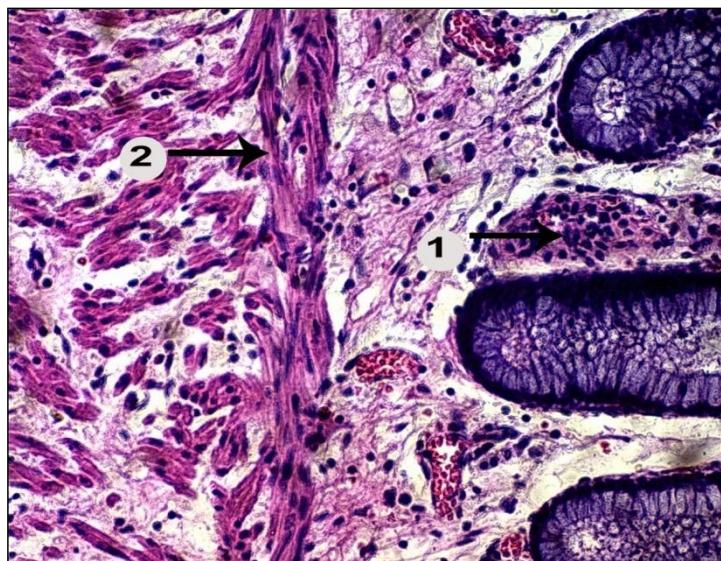


Рис. 6.1.5. Підгр. 1 основної групи. ВДТБ. Тонка кишка. Ознаки неспецифічного запального процесу в слизовій оболонці: осередкові лімфоїдноклітинні інфільтрати (1), помірна плазматарна інфільтрація власної пластинки з невеликою кількістю лімфоцитів (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

У підгр. 3 у всіх випадках головними морфологічними ознаками ураження поряд з вираженими атрофічними та склеротичними змінами були значне зменшення кількості плазматичних клітин та скупчення лімфоцитів у вигляді лімфоїдних фолікулів у власній пластинці слизової оболонки. Фолікули були великими з вираженими світлими центрами та широкою крайовою зоною або мали вигляд агрегатів лімфоїдних клітин, без виражених гермінативних центрів.

Подібна динаміка знайшла своє відображення у змінах морфометричних показників стану слизової тонкого кишечника (таблиця 6.1.1).

Таблиця 6.1.1

**Морфометрична характеристика тканини тонкого кишечника хворих на
вперше діагностований, мультирезистентний, ВІЛ-асоційований
туберкульоз та у групі порівняння ($X \pm Sx$)**

Показники	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгрупа 1 (n=23)	Підгрупа 2 (n=21)	Підгрупа 3 (n=24)
Товщина слизової оболонки, мкм	767,8 $\pm$ 15,19	751,8 $\pm$ 12,44*	523,4 $\pm$ 11,27**	489,6 $\pm$ 13,12**
Висота ворсинок, мкм	482,9 $\pm$ 21,66	475,7 $\pm$ 19,07*	370,4 $\pm$ 15,07**	319,6 $\pm$ 12,71**
Ширина ворсинок, мкм	145,6 $\pm$ 8,41	139,1 $\pm$ 5,18*	117,6 $\pm$ 3,52**	95,6 $\pm$ 4,39**
Глибина крипт, мкм	123,1 $\pm$ 2,01	124,2 $\pm$ 3,92*	123,7 $\pm$ 4,05*	120,4 $\pm$ 2,92*
Співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт	3,92 $\pm$ 0,013	3,83 $\pm$ 0,024*	2,99 $\pm$ 0,034**	2,65 $\pm$ 0,002**
Питома площа сполучної тканини, %	11,9 $\pm$ 1,12	12,3 $\pm$ 1,32*	25,7 $\pm$ 2,14**	35,2 $\pm$ 2,18**
Відстань від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, мкм	8,4 $\pm$ 0,41	8,6 $\pm$ 0,63*	14,5 $\pm$ 0,51**	18,9 $\pm$ 0,94**

Примітка:

1. *При порівнянні з групою порівняння $p > 0,05$;
2. **Достовірно в порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$.

Установлено, що у хворих на чутливий ВДТБ мікроморфометричні показники тканини достовірно не відрізнялись від показників групи порівняння ($p > 0,05$). Натомість у хворих на ХРТБ та ВІЛ/ТБ виявлено наступні зміни: достовірне зменшення товщини слизової оболонки ($p < 0,05$) у підгр. 2 та 3 з одночасним зменшення середньої висоти та ширини ворсинок відповідно у 1,31 та в 1,23 рази у підгр. 2 й у 1,51 та у 1,52 – у підгр. 3 порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Глибина крипт у групах порівняння та основній достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), при цьому співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт було вірогідно нижче у 2 та 3 підгрупах основної групи ($p < 0,05$). Подібні зміни свідчать про атрофічні процеси у слизовій оболонці ТнК хворих на ХРТБ. Найбільш виражені зміни виявлені у хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. Потрібно зазначити, що фактично зменшувалась не вся товщина слизової оболонки, а тільки її всмоктувальна поверхня за рахунок атрофії ворсинок.

У хворих на ХРТБ вірогідно збільшувалась площа сполучної тканини, колагенові волокна дифузно пронизували слизову оболонку ТнК (рисунок 6.1.3) та мали більш грубу структуру. Якщо в групі порівняння показник відносної площі сполучної тканини складав $11,9 \pm 1,142$ %, то у підгр. 2 та 3 ця величина сягала відповідно $25,7 \pm 2,194$ % та $35,2 \pm 2,518$ % ($p > 0,05$), що вказувало на виражене склерозування стінки ТнК. За рахунок вираженої колагенізації слизової оболонки ТнК відстань між базальною мембраною епітеліоцитів та стінкою капіляра достовірно збільшилась – у 1,72 та 2,25 рази у підгр. 2 та 3 відповідно ($p < 0,05$), що, найбільш імовірно, і призводило до порушення всмоктування, у тому числі й пероральних ПТП.

Таким чином, у хворих на ХРТБ були виявлені наступні морфологічні зміни стінки ТнК: виражена атрофія ворсинок слизової оболонки, збільшення питомої площі сполучної тканини та збільшення відстані від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, що призводило до зменшення всмоктувальної поверхні та порушення активності процесу всмоктування.

6.2. Оцінка результатів мікроскопічного дослідження товстого кишечника у хворих на туберкульоз легень залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу

При мікроскопічному дослідженні випадків основної групи у стінці товстої кишки нами були виявлені атрофічні та склеротичні зміни. Слизова оболонка товстої кишки була стоншена. Кількість залоз на одиницю площі достовірно зменшено. У хворих з хіміорезистентним туберкульозом легень спостерігалися явища поверхневого некрозу зі злуцненням поверхневого епітелію слизової оболонки товстої кишки і збереженням епітелію крипт на значному проміжку досліджуваної поверхні (рисунок 6.2.1).

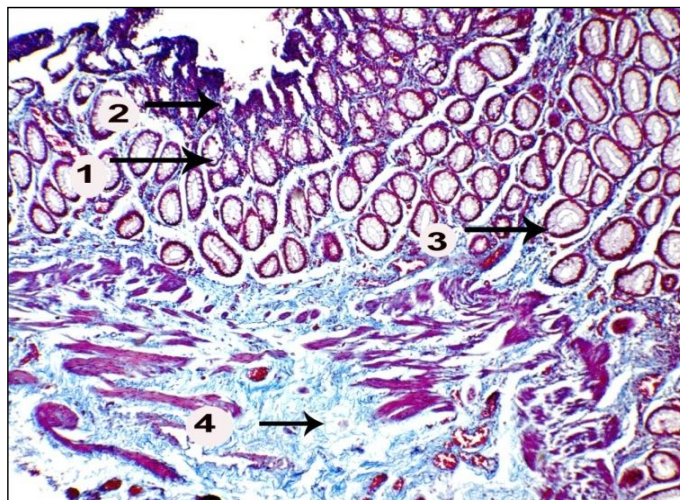


Рис. 6.2.1. Підгр. 2. МРТБ. Товста кишка. Слизова оболонка стоншена (1). Поверхневий некроз, зрушення поверхневого епітелію слизової оболонки товстої кишки (2) із збереженням епітелію крипт (3). Заміщення м'язового шару фіброзною тканиною (4). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

Кількість келихоподібних клітин верхніх відділів крипт різко зменшена (рисунок 6.2.2).

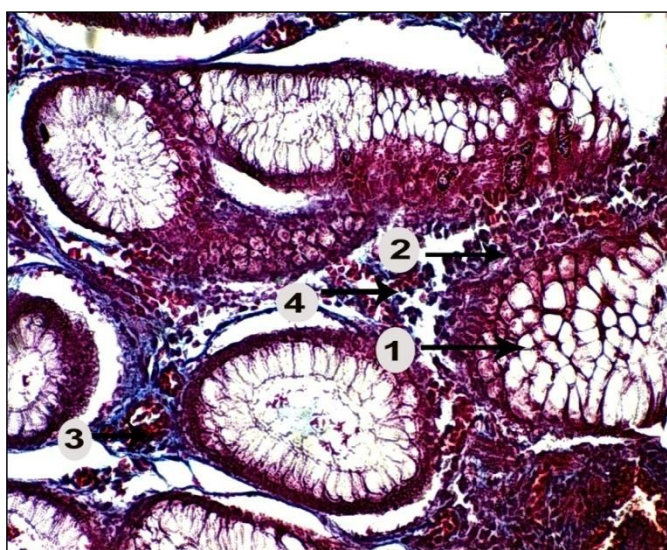


Рис. 6.2.2. Підгр. 2. РРТБ. Товста кишка. Кількість келихоподібних клітин зменшена (1). Вогнищеві лімфоїдноклітинні запальні інфільтрати слизової оболонки (2). Повнокровні судини мікроциркуляторного русла (3). Ділянки крововиливів (4). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

Виявлені склеротичні зміни полягали у склерозі власної пластинки слизової оболонки, заміщенні власної пластинки і ділянок м'язового шару грануляційною і фіброзною тканиною (рисунк 6.2.1, 6.2.3, 6.2.4).

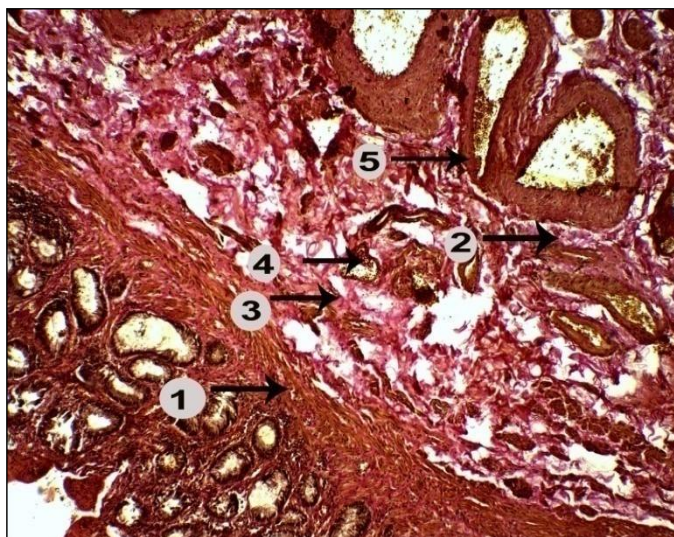


Рис. 6.2.3. Підгр. 3. ТБ/ВІЛ. Товста кишка. Склероз власної пластинки слизової оболонки (1). Заміщення м'язового шару фіброзною тканиною (2). Потовщення колагенових волокон з утворенням грубої сполучної тканини (3). Велика кількість кровоносних судин (4). Стінка артерій потовщена та склерозована (5). Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксилином Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.



Рис. 6.2.4. Підгр. 2. МРТБ. Товста кишка. Склероз власної пластинки слизової оболонки (1). Заміщення м'язового шару фіброзною тканиною (2). Велика кількість кровоносних судин (3). Стінка артерій потовщена та склерозована (4). Стази еритроцитів у дрібних артеріях (5). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слінченко. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

Базальна мембрана епітелію на окремих ділянках була потовщеною, з вогнищевими розшаруваннями. У підслизовій основі було виявлено потовщення колагенових волокон, які місцями зливалися, утворюючи поля грубої сполучної тканини. У них розташовувалась велика кількість кровоносних судин, завдяки чому ці поля набувають ангіоматозного вигляду. Прощарки строми між ними потовщувалися. Артерії підслизового шару набували звивистого вигляду, стінка їх потовщена та склерозована (рисунки 6.2.3, 6.2.4). Вени підслизової основи різко були повнокровні та звивисті, в їх стінках спостерігаються виражені склеротичні зміни. У дрібних артеріях були виявлені тромби та маси фібрину, стази еритроцитів (рисунки 6.2.2, 6.2.4). Судини мікроциркуляторного русла були повнокровні з явищами дистонії дрібних капілярів та венул, перивазальними свіжими крововиливами. Була виявлена вогнищева проліферація капілярів. У м'язевому прошарку стінки товстої кишки склеротичні зміни супроводжувались атрофією міоцитів.

У поверхневих шарах слизової оболонки і підслизовому шарі ми спостерігали вогнищеві запальні інфільтрати, переважно лімфоїдноклітинні (рисунки 6.2.2). Власна пластинка слизової оболонки була інфільтрована плазмоцитами, з невеликою кількістю сегментоядерних лейкоцитів, одиничних еозинофілів та лімфоцитів.

Для уточнення морфологічного субстрату патологічних змін у товстій кишці хворих на ТБ легень нами був використаний мікроморфометричний метод дослідження (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

**Морфометрична характеристика тканини товстого кишечника у хворих з
вперше діагностований, мультирезистентний, ВІЛ-асоційований
туберкульоз та у групі порівняння ($X \pm Sx$)**

Показники	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгр. 1 (n=23)	Підгр. 2 (n=21)	Підгр. 3 (n=24)
Товщина слизової оболонки, мкм	561,1 $\pm$ 11,09	410,3 $\pm$ 10,54*	373,1 $\pm$ 8,33**	301,2 $\pm$ 7,21#
Глибина крипт, мкм	356,2 $\pm$ 6,16	311,3 $\pm$ 4,51*	250,2 $\pm$ 5,12**	204,6 $\pm$ 4,19#
Число келихоподібних клітин (на 100 епітеліоцитів)	48,8 $\pm$ 2,09	41,1 $\pm$ 3,03*	36,2 $\pm$ 2,11**	24,8 $\pm$ 1,09#
Питома площа сполучної тканини, %	10,1 $\pm$ 1,142	18,2 $\pm$ 1,332*	24,3 $\pm$ 2,194**	34,8 $\pm$ 2,518#
Питома частка:				
епітеліальні клітини, %;	51,3 $\pm$ 3,01	41,2 $\pm$ 4,12*	38,6 $\pm$ 2,03**	23,3 $\pm$ 1,93#
келихоподібні клітини, %;	18,9 $\pm$ 1,09	13,3 $\pm$ 1,12*	10,6 $\pm$ 0,89**	6,3 $\pm$ 0,14#
лімфоцити, %;	14,4 $\pm$ 1,03	14,6 $\pm$ 1,05	13,3 $\pm$ 1,01	14,8 $\pm$ 1,02
плазматичні клітин, %;	8,3 $\pm$ 0,48	8,9 $\pm$ 0,31	7,2 $\pm$ 0,52	7,7 $\pm$ 0,14
нейтрофільні лейкоцити, %;	0,7 $\pm$ 0,02	0,8 $\pm$ 0,01	0,7 $\pm$ 0,06	0,7 $\pm$ 0,09
еозинофіли, %;	5,3 $\pm$ 0,11	4,4 $\pm$ 0,21	4,9 $\pm$ 0,02	3,4 $\pm$ 0,01
фібробласти, %.	0,5 $\pm$ 0,01	0,7 $\pm$ 0,01*	0,9 $\pm$ 0,02**	1,2 $\pm$ 0,02#

Примітка:

1. *Достовірно в порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$;
2. **Достовірно в порівнянні з підгр. 1 основної групи при $p < 0,05$;
3. #Достовірно в порівнянні з підгр. 2 основної групи при $p < 0,05$.

У хворих на ТБ явища атрофії слизової оболонки ТвК супроводжувались вірогідним зменшенням товщини слизової оболонки та глибини крипт ($p < 0,05$). Ми виявили вірогідне зменшення питомої частки епітеліоцитів та келихоподібних клітин у основній групі. Крім того, знижувалася кількість келихоподібних клітин (на 100 епітеліоцитів) у 1, 2 та 3 підгрупах основної групи відповідно у 1,18, 1,33 та 1,96 рази ($p < 0,05$). Така тенденція вказує на порушення диференціювання стовбурових клітин епітелію ТвК. Вірогідне збільшення питомої частки фібробластів та питомої площі сполучної тканини вказує на наростання процесів склерозу ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ТБ легень був виявлений наступний спектр морфологічних зміни стінки товстого кишечника: атрофія слизової оболонки з зменшенням її товщини, глибини крипт, питомої частки епітеліоцитів та келихоподібних клітин; порушення диференціювання стовбурових клітин епітелію товстої кишки та наростання процесів склерозу, які супроводжувались збільшення питомої площі сполучної тканини та питомої частки фібробластів.

6.3. Патогенетичне обґрунтування механізмів формування морфологічних змін слизової оболонки кишечника при ТБ легень за результатами оцінки організації ядерного хроматину та ступеня окиснювальної модифікації білків і обмеженого протеолізу в епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника

Згідно даних літератури [66] функціональний стан ядра клітини знаходить відображення в характері та розподілі хроматина. Так, в зовнішніх відділах диплоїдних ядер нормальних тканин знаходять конденсований (компактний) хроматин – гетерохроматин, а в решті її відділів – неконденсований хроматин – еухроматин. Гетерохроматин та еухроматин відображують різні функціональні стани ядра; перший з них вважають неактивним, другий – досить активним та таким, що відображує участь ядра у різних метаболічних непроліферативних та проліферативних процесах. Оскільки ядро може переходити з стану відносного функціонального покою в стан функціональної активності і навпаки, морфологічна картина розподілу хроматину, представлена гетеро- та еухроматином, не може бути статичною. Можливою є гетерохроматинізація та еухроматинізація ядер.

Для оцінки ступеня організації ядерного хроматину епітеліоцитів тонкого та товстого кишечника у хворих на ТБ легень ми використовували показник коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра (таблиця 6.3.1).

Таблиця 6.3.1

Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину епітеліоцитів тонкого та товстого кишечника хворих на туберкульоз легень основних підгруп та у групі порівняння ($X \pm Sx$), %

Локалізація епітеліоцитів	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгр. 1 (n=23)	Підгр. 2 (n=21)	Підгр. 3 (n=24)
Епітеліоцити тонкого кишечника	6,7 $\pm$ 0,34	25,1 $\pm$ 2,23*	35,3 $\pm$ 4,18**	42,7 $\pm$ 6,47#
Епітеліоцити товстого кишечника	12,3 $\pm$ 0,82	27,5 $\pm$ 3,41*	37,9 $\pm$ 5,53**	44,2 $\pm$ 6,51#

Примітка:

1. *Достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$;
2. ** достовірно у порівнянні з підгр. 1 при $p < 0,05$;
3. # достовірно у порівнянні з підгр. 2 при $p < 0,05$.

При аналізі цифрових даних виявлено, що в основній групі дослідження коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину достовірно вищий ($p < 0,05$). У підгр. 2 та 3 показники коефіцієнту варіації оптичної густини ядерного хроматину епітеліоцитів ТнК були достовірно вищими у 1,41 та 1,71 рази порівняно з підгр. 1 та відповідно у 1,38 та 1,61 у епітеліоцитах ТвК ($p < 0,05$ в усіх випадках), що вказує на порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що свідчить про зниження функціональної активності ядер цих клітин щодо залучення ДНК до проліферативних та непроліферативних (синтетичних) процесів. Виявлені зміни, ймовірно, є субстратом для розвитку дисфункції епітеліоцитів та дегенерації слизової оболонки кишечника.

Як відомо інтенсивність вільнорадикальних процесів інтенсифікуються за умов гіпоксії, у тому числі цитотоксичного походження, спричиненого запальною реакцією у легеневій тканині при ТБ. Окиснювальний стрес призводить до збільшення продукції активних форм кисню і як наслідок – окиснювальної модифікації білків (ОМБ): їх агрегації та фрагментації, що супроводжується незворотними змінами фізико-хімічних та біологічних

властивостей білкової молекули. Із даних літератури, присвяченій процесам ОМБ відомо, що білки, в яких має місце їх окислювальна модифікація, значно легше піддаються протеолізу. Тому, зростання інтенсивності ОМБ повинно супроводжуватися збільшенням вільних аміногруп білків і в крайньому варіанті (при порушенні адекватної регенерації білків) навіть до зниження загального вмісту білка [181].

Результати статистичних обрахунків коефіцієнту R/V при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво (рисунок 6.4.1) та середні величини відносних одиниць оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava (рисунок 6.3.2) наведені відповідно у таблицях 6.3.2 та 6.3.3.

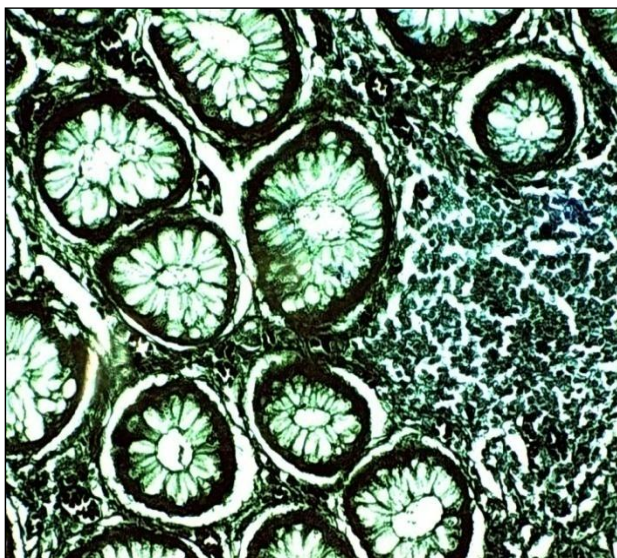


Рисунок 6.3.1. Підгр. 2 основної групи. МРТБ. Товста кишка. Забарвлення на «кислі» та «основні» білки бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Мікрофотографія. Об.40^x, Ок.10^x.

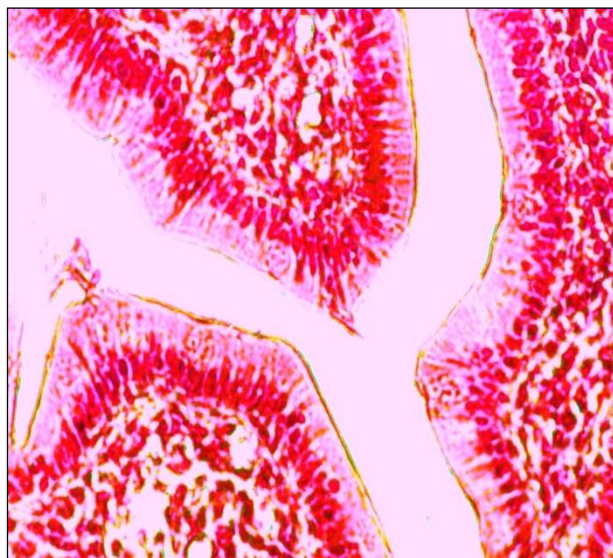


Рисунок 6.3.2. Підгр. 2 основної групи. РРТБ. Тонка кишка. Нінгідриново-шифововська реакція на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava. Мікрофотографія. Об.40^x, Ок.10^x.

Таблиця 6.3.2

Коефіцієнт R/V при специфічному забарвленні на кислі та основні білки за Мікель-Кальво у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника хворих на туберкульоз легень основних підгруп та у групі контролю ($X \pm Sx$) (комп'ютерна мікроспектрометрія)

Локалізація епітеліоцитів	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгр. 1 (n=23)	Підгр. 2 (n=21)	Підгр. 3 (n=24)
Епітеліоцити тонкого кишечника	1,04±0,003	1,31±0,012*	1,74±0,032**	2,06±0,012#
Епітеліоцити товстого кишечника	1,05±0,004	1,39±0,011*	1,71±0,027**	2,11±0,014#

Примітка:

1. *достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$;
2. ** достовірно у порівнянні з підгр. 1 при $p < 0,05$;
3. # достовірно у порівнянні з підгр. 2 при $p < 0,05$.

Таблиця 6.3.3

Кількісні показники оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків за A. Yasuma та T. Ichikawa ($X \pm Sx$) у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника хворих на туберкульоз легень основних підгруп та у групі контролю, відносні одиниці оптичної густини (комп'ютерна мікроденситометрія)

Локалізація епітеліоцитів	Групи дослідження			
	Група порівняння (n=20)	Основна група		
		Підгр. 1 (n=23)	Підгр. 2 (n=21)	Підгр. 3 (n=24)
Епітеліоцити тонкого кишечника	0,181±0,0022	0,231±0,0036*	0,251±0,0013**	0,314±0,0022#
Епітеліоцити товстого кишечника	0,182±0,0011	0,235±0,0011*	0,253±0,0031**	0,311±0,0011#

Примітка:

1. *достовірно у порівнянні з групою порівняння при $p < 0,05$;
2. ** достовірно у порівнянні з підгр. 1 при $p < 0,05$;
3. # достовірно у порівнянні з підгр. 2 при $p < 0,05$.

При порівнянні цифрових даних, вказаних у таблицях 6.3.2 та 6.3.3, виявлено, що у першій підгрупі основної групи дослідження показники коефіцієнту R/V та середніх величин оптичної густини специфічного

забарвлення на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikawa достовірно відрізняються від групи порівняння ($p < 0,05$). Середні показники коефіцієнту R/V та величини оптичної густини специфічного забарвлення на вільні аміногрупи білків підгр. 2 у епітеліоцитах тонкого кишечника у 1,32 та 1,08 рази вищі у порівнянні з підгр. 1, а товстого кишечника відповідно у 1,23 та 1,07 рази ($p < 0,05$ в усіх випадках). Показники підгр. 3 перевищують аналогічні показники підгр. 1 у епітеліоцитах тонкого кишечника у 1,51 та 1,35 рази, товстого кишечника – у 1,51 та 1,32 рази ($p < 0,05$ в усіх випадках). Така тенденція вказує на посилення процесів вільнорадикального окиснення білків з характерними ефектами – зростання обмеженого протеолізу й окиснення аміногруп білків – у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника хворих на МРТБ, РРТБ та ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, що є важливим патогенетичним фактором формування функціональної неспроможності тонкої кишки та різних ступенів дисбіозу товстої кишки у хворих на ТБ легень, які максимально виражені при ХРТБ та наявності позитивного ВІЛ-статусу.

Підведення підсумків щодо отриманих результатів даного фрагменту дослідження дозволило зробити висновки:

1. При морфологічному дослідженні тонкої та товстої кишки у хворих на мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень був виявлений наступний спектр морфологічних змін: атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки, достовірне збільшення питомої площі сполучної тканини та збільшення відстані від базальної мембрани епітеліоцитів до стінки капіляра, що призводило до зменшення всмоктувальної поверхні та порушення процесів всмоктування у тонкій кишці; 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 супроводжувались достовірним збільшенням питомої площі сполучної тканини та питомої частки фіброblastів, у товстій кишці.

2. Установлено зниження проліферативної активності епітеліоцитів слизової оболонки кишечника, яке супроводжується зменшенням активності ядер цих клітин на тлі посилення процесів окиснювальної модифікації білків та зростання обмеженого протеолізу у хворих на МРТБ/РРТБ та ВІЛ/ТБ.

3. Отримані результати морфологічного дослідження тонкої та товстої кишки у хворих на ТБ легень є теоретичною основою щодо вибору шляхів оптимізації протитуберкульозної терапії та удосконалення патогенетичного лікування.

За результатами дослідження даного фрагменту висвітлені у наступних публікаціях:

1. 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.

2. Підвербецька О. В. Морфологічні зміни тонкого та товстого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень / О. В. Підвербецька // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (м. Київ). – 2016. – С. 215.

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ УДОСКОНАЛЕНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТОНКОЇ ТА СТУПЕНЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ЧУТЛИВОМУ ТА РЕЗИСТЕНТНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

Особливості функціонування та морфології тонкого й товстого відділів кишечника у хворих на ТБ легень, встановлені у результаті виконання попередніх фрагментів дисертаційного дослідження, вказують на необхідність проведення корекції етіотропного та патогенетичного лікування.

Схема корекції та профілактики дисбіотичних змін повинна ґрунтуватись на результатах бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту ТвК. Результати проведеного нами бактеріологічного дослідження порожнинного вмісту ТвК при ТБ легень показали, що серед облигатних мікроорганізмів найбільш вираженими були зміни з боку біфідобактерій та лактобактерій, що визначає необхідність призначення пробіотиків з високим вмістом біфідобактерій та лактобактерій, у зв'язку з чим ми надали перевагу комплексному пробіотику «Мультипробіотик Симбітер».

Враховуючи, що прийом ПТП створює несприятливі умови для підтримання росту облигатних бактерій, для повноцінного відновлення складу мікрофлори необхідним є створення належного сприятливого топічного середовища у порожнині ТвК [98], що досягається призначенням пребіотиків, серед яких одним із найбільш ефективних є лактулоза [56].

Оскільки лікування ТБ є тривалим процесом, тривалість прийому пробіотиків повинна бути максимально довгою (для препарату «Мультипробіотик Симбітер» – 28 днів), а прийом пребіотиків повинен періодично повторюватись.

Метою фрагменту дослідження стала оцінка ефективності застосування удосконалення протитуберкульозної терапії з урахуванням показника кишкової проникності та оптимізація патогенетичного лікування залежно від ступеня дисбіозу товстої кишки.

Ефективність оптимізованих схем лікування вивчали у відкритому рандомізованому контрольованому проспективному клінічному дослідженні. Об'єктом дослідження стали 73 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (гр. 1), 71 хворий на МРТБ (гр. 2), 42 хворих на ВІЛ/ТБ (гр. 3). Формування підгруп відбувалося з урахуванням необхідності введення ін'єкційних ПТП, 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 ПКП в межах 0-3 та (у меншій мірі) ПКП 3,1-6. Тому кожна група поділялась ще на 2 підгрупи – А та Б. До підгрупи А увійшли пацієнти з важким та середньої важкості порушенням всмоктування, які потребували застосування ін'єкційних форм ПТП. Підгрупу Б склали хворі з легким ступенем порушення всмоктування та нормальними значеннями ПКП, що не потребували переходу на ін'єкційний шлях уведення ПТП. Кожна з підгруп А та Б поділялись на основну (осн.) та контрольну (конт.) підгрупи.

Виключення становили хворі на ВІЛ/ТБ, у яких ін'єкційні форми не застосовували у зв'язку з підвищенням ризику інфікування медичного персоналу ВІЛ та важкістю здійснення венозного доступу у значної кількості хворих. Тому група 3 поділялась лише на осн. та конт. підгрупи, які отримували відповідно оптимізоване патогенетичне лікування та стандартну ПТТ.

Пацієнти кожної з досліджуваних підгруп були практично рівнозначними за віком, статтю, клінічними формами ТБ, а також варіантами резистентності (для гр. 2) та кількістю CD4⁺-лімфоцитів (для гр. 3).

Схема формування груп представлена на рис. 7.1.

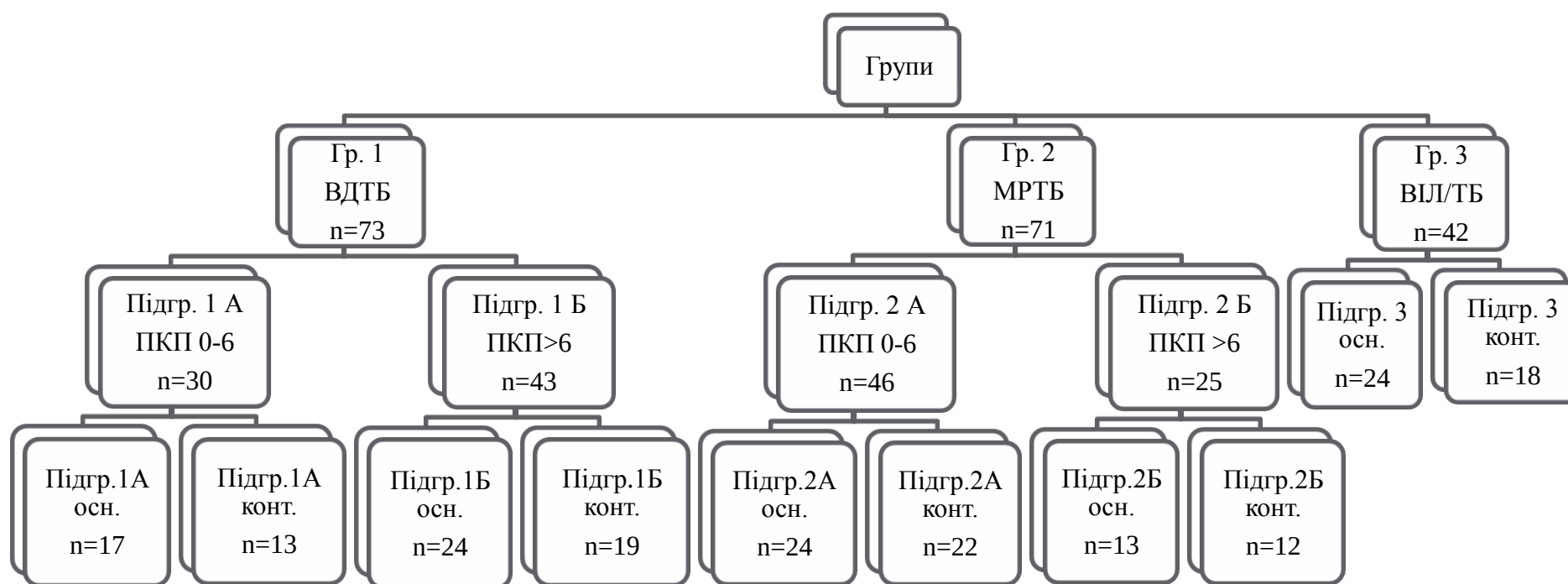


Рис. 7.1.1. Розподіл груп хворих на туберкульоз легень у динаміці оптимізованого егітропного та патогенетичного лікування залежно фармакорезистентності та ВІЛ-статусу

Етіотропне лікування ТБ проводили за режимами хіміотерапії згідно відповідних категорій за Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 4.09.2014 р.) [63]: лікування у гр. 1 та гр. 3 протягом ІФ ХТ проводили за стандартною схемою згідно категорії 1 (2 HRZE) з дозуванням препаратів з розрахунку на кг маси тіла, у гр. 2 – за схемою стандартизованої (8ZCmLfxPt(Et)Cs($\pm$ PAS)) та індивідуалізованої хіміотерапії (8ZKm(Am)LfxPt(Et)CsPAS) згідно категорії 4. Оптимізація етіотропного лікування проводилась у підгр. 1 А шляхом ін'єкційного введення ізоніазиду (торгова назва «Бітуб», виробництва «Юрія Фарм»), рифампіцину (торгова назва «Рифонат», виробництва «Юрія Фарм») та етамбутолу (торгова назва «Інбутол», виробництва «Юрія Фарм») до моменту підвищення ПКП до 6,0 поряд з пероральним прийомом піразинамиду та у підгр. 2 А – шляхом ін'єкційного введення одного з фторхінолонів залежно від результату ТМЧ (левофлоксацин – торгова назва «Лефлоцин», моксифлоксацин – торгова назва «Максідин», гатифлоксацин – торгова назва «Бігафлон», виробництва «Юрія Фарм») до досягнення ПКП 6,0 на фоні перорального прийому інших ПТП, які входять до стандартної схеми.

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 – $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії – $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокислі бактерії – $1,0 \times 10^8$ (препарат препарат «Мультипробіотик Симбітер», виробник «О.Д. Пролісок», Україна) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів, із подальшим застосовуванням лактулози (торгова назва «Лактувіт», виробник «Юрія-Фарм») в дозуванні 10 мл двічі на добу протягом 10 днів. Прийом даного пребіотика повторювали щомісячно. Хворим, в яких було виділено умовно-патогенну мікрофлору в кількості більше за допустиму норму, проводили деконтамінацію порожнини ТвК шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних

препаратів з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів за даними антибіотикограми.

Ефективність лікування ТБ у хворих гр. 1 та гр. 2 оцінювали за загальноприйнятими критеріями: динаміка клінічних проявів ТБ; динаміка припинення бактеріовиділення; динаміка рентгенологічних змін.

Ефективність корекції та профілактики ДТК у групах 1-3 оцінювали за нижченаведеними критеріями: динаміка клінічних проявів ДТК; динаміка показників бактеріологічного аналізу порожнинного вмісту ТвК .

7.1. Оцінка ефективності корекції дисбіозу товстого кишечника у хворих на вперше діагностований чутливий, мультирезистентний та ВІЛ-асоційований туберкульоз легень

У всіх основних підгрупах, хворі яких отримували пре- та пробіотики, спостерігалась достовірно позитивна клінічна динаміка симптомів ДТК, у той час як у всіх контрольних підгрупах мала місце тенденція до підвищення частоти та інтенсивності скарг.

Аналізуючи динаміку показників найбільш вагомих за ПР та критерієм значущості облігатних, факультативних та умовно-патогенних мікроорганізмів, ми встановили, що у основних групах спостерігається очевидна інтенсифікація процесів відновлення рівноваги мікробіоценозу ТвК , водночас, у контрольних групах спостерігалось поглиблення дефіциту досліджуваних представників облігатної мікрофлори з паралельним наростанням частоти виділення умовно-патогенної мікрофлори. У таблицях 7.1.1-7.1.5 наведені показники вмісту окремих облігатних мікроорганізмів у порожнинному вмісті ТвК у хворих основних та контрольних підгруп у динаміці запропонованого лікування.

Таблиця 7.1.1

Показники окремих облігатних мікроорганізмів у порожнинному вмісті товстого кишечника у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з важким та середнім ступенями порушення всмоктування у динаміці запропонованого лікування

Показник (M±SD), lg КУО/г	N	До лікування		Через 2 місяці лікування		Через 6 місяців лікування	
		Підгр. 1 А основна n=17	Підгр. 1 А контр. n=13	Підгр. 1 А основна n=17	Підгр. 1 А контр. n=13	Підгр. 1 А основна n=17	Підгр. 1 А контр. n=13
Біфідобактерії	□8	6,47±0,40	6,45±1,50	7,32±1,16*	6,22±1,29 [#]	8,98±0,72*	5,89±0,39
Лактобактерії	□7	5,13±1,29	5,16±1,49	6,28±0,93*	4,94±1,24	7,34±0,69*	3,99±1,83 [#]
Кишкові палички	7	5,11±1,23	5,09±1,20	5,91±0,63*	5,00±0,92	6,17±0,94*	4,76±1,47 [#]
Ентерококи	5-7	5,42±1,22	5,45±1,10	5,63±0,69	4,97±0,79	5,76±0,58	4,67±1,46

Примітки.

- * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
- [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

У динаміці лікування через 2 місяці середній вміст біфідобактерій у осн. підгр. 1 А зріс відносно показника до лікування на 15,3 % – $7,32 \pm 1,16$ lg КУО/г проти $6,47 \pm 0,40$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$). Натомість у конт. підгр. 1 А вміст біфідобактерій зменшився на 13 % та становив $6,22 \pm 1,29$ lg КУО/г проти $6,45 \pm 1,50$ lg КУО/г до лікування ($p < 0,05$).

Значні зміни під впливом лікування відбулися з боку лактобактерій, вміст яких у осн. підгр. 1 А до кінця ІФ зріс на 24,8 % порівняно з вихідними значеннями – $6,28 \pm 0,93$ lg КУО/г проти $5,13 \pm 1,29$ lg КУО/г відповідно ($p < 0,05$). У конт. підгр. 1 А на фоні стандартної ПТТ без додаткового призначення пре-, пробіотиків вміст лактобактерій зменшився на 10,6 % та становив $4,64 \pm 1,24$ lg КУО ($p > 0,05$). У кінці ІФ кількість молочнокислих паличок у осн. підгр. 1 А перевищувала даний показник у конт. підгр. 1 А на 35,3 % ($p < 0,05$), що свідчить про високу ефективність застосованої схеми корекції дисбіотичних порушень.

Середній вміст ферментативно повноцінної кишкової палички нормалізувався у осн. підгр. 1 А, збільшившись на 12,5% ($p < 0,05$). У конт. підгр. 1 А вміст даних мікроорганізмів зменшився на 12,3 % ($p > 0,05$).

Додавання комплексу пре- та пробіотиків вірогідно не вплинув на рівень ентерококів ($p > 0,05$). Проте без прийому пре- та пробіотиків вміст ентерококів у конт. підгр. 1 А знизився з $5,45 \pm 1,10 \text{ lg КУО/г}$ до $4,97 \pm 0,79 \text{ lg КУО/г}$ ($p > 0,05$), що, найбільш ймовірно, пов'язано з впливом рифампіцину.

У кінці 6 місяця лікування вміст біфідобактерій у осн. підгр. 1 А зріс до $8,98 \pm 0,72 \text{ lg КУО/г}$, що було вірогідно вище показника до лікування та показника через 2 місяці ($p < 0,05$), вміст лактобактерій – до $7,34 \pm 0,69 \text{ lg КУО/г}$ ($p < 0,05$) та кишкових паличок – до $6,17 \pm 0,94 \text{ lg КУО/г}$ ($p < 0,05$). Натомість вміст даних бактерій у конт. підгр. 1 Б прогресивно знижувався порівняно з показниками до лікування та показників через 2 місяці лікування ($p < 0,05$).

Вміст ентерококів у пацієнтів осн. підгр. 1 А залишався відносно стабільним на фоні прийому пробіотиків ($p > 0,05$). Натомість у контрольній підгр. 1 Б середній вміст ентерококів зменшився через 6 місяців протитуберкульозної терапії до $4,67 \pm 1,46 \text{ lg КУО/г}$ ($p < 0,05$).

У хворих з нормальним станом всмоктування та легким його порушенням тенденція динаміки досліджуваних показників мікробіоценозу ТвК була такою ж, як і у хворих з вираженим порушенням всмоктування.

У хворих на ВДТБ з нормальним ПКП та легким його зниженням, які отримували модифіковане патогенетичне лікування, вміст біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок збільшився в кінці 2 місяця лікування на 18,3 %, 25,8 % та 12,5 % відповідно, та повністю нормалізувався до кінця 6 місяця лікування ($p < 0,05$ в усіх випадках). Середній вміст ентерококів у осн. підгр. 1 Б зріс на 3,4% до кінця 2 місяця лікування ($p > 0,05$) та на 14,8% до кінця 6 місяця ($p < 0,05$).

Таблиця 7.1.2

Показники окремих облигатних мікроорганізмів у порожнинному вмісті товстого кишечника у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з легким порушенням всмоктування та нормальною абсорбцією в динаміці запропонованого лікування

Показник ($M \pm SD$), lg КУО/г	N	До лікування		Через 2 місяці лікування		Через 6 місяців лікування	
		Підгр. 1 Б основна n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19	Підгр. 1 Б основна n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19	Підгр. 1 Б основна n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19
Біфідобактерії	□8	7,12±1,37	7,09±1,50	7,44±0,89*	6,54±1,38	8,96±0,83*	6,10±1,16
Лактобактерії	□7	5,36±1,31	5,39±1,38	6,88±0,85*	5,01±1,32	7,29±0,45*	4,82±1,51 [#]
Кишкові палички	7	5,32±1,19	5,35±1,25	6,55±0,76*	5,23±2,10	6,92±0,91*	4,95±1,43 [#]
Ентерококи	5-7	5,63±1,32	5,60±1,19	5,82±0,74	5,31±1,39	6,00±0,67*	4,86±1,52

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

У конт. підгр. 1 Б спостерігалось прогресивне зниження вмісту всіх досліджуваних облигатних мікроорганізмів, констельованих у ТвК, проте показники достовірно різнилися від таких до початку лікування лише через 6 місяців лікування за вмістом лактобактерій та кишкових паличок ($p \leq 0,05$).

Як показано у таблиці 7.1.3, прийом пре- та пробіотиків хворими на МРТБ зі значними змінами всмоктувальної функції ТнК, не зважаючи на потужну антимікобактеріальну терапію, призвів до достовірного підвищення вмісту основних представників облигатної мікрофлори, кількість яких достовірно підвищилась вже до середини ІФ ХТ та максимально наблизилась до нормальних значень до кінця ІФ ХТ ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Таблиця 7.1.3

**Показники окремих облигатних мікроорганізмів у порожнинному
вмісті товстого кишечника у хворих на мультирезистентний туберкульоз
легень з важким та середнім ступенями порушення всмоктування у
динаміці запропонованого лікування**

Показник (M±SD), lg КУО/г	N	До лікування		Через 4 місяці лікування		Через 8 місяців лікування	
		Підгр. 2А основна n=24	Підгр. 2А конт. n=22	Підгр. 2А основна n=24	Підгр. 2А конт. n=22	Підгр. 2 А основна n=24	Підгр. 2 А конт. n=22
Біфідобактерії	□8	6,90±1,87	6,87±2,12	7,32±1,43*	5,48±1,82	8,16±0,94*	5,86±1,84
Лактобактерії	□7	6,68±0,92	6,72±1,16	6,93±1,36*	6,18±1,21	7,34±0,76*	5,22±1,23 [#]
Кишкові палички	7	5,89±1,21	5,91±1,17	6,00±1,48*	5,67±1,42	6,19±0,65*	5,38±1,51
Ентерококи	5-7	5,72±0,68	5,75±0,72	5,84±1,32*	5,42±1,76	5,91±0,68*	5,12±1,73 [#]

Примітки.

- * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
- [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

У осн. підгр. 2 А за 4 місяці лікування середній вміст біфідо-, лактобактерій, кишкових паличок та ентерококів підвищився відповідно в 1,2 раза, 1,4 раза, 1,3 раза та 1,1 раза ($p < 0,05$), а до кінця 8 місяця – в 1,6 раза, 1,8 раза, 1,7 раза та 1,2 раза відповідно ($p < 0,05$).

У конт. підгр. 2 А протягом перших 4 місяців лікування кількість біфідобактерій та лактобактерій зменшилась на 16 % та 15,3 %, кількість кишкових паличок та ентерококів – на 12,8 % та 14,6 %, проте дана різниця не була статистично достовірною ($p > 0,05$). До кінця ІФ ХТ вміст біфідобактерій та кишковий паличок знизився на 17,8 % та 7,5 % ($p > 0,05$), лактобактерій та ентерококів – на 31,9% та 17,7 % відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, елімінація лактобацил була домінантною зміною складу облигатної мікрофлори.

Таблиця 7.1.4

Показники окремих облигатних мікроорганізмів у порожнинному вмісті товстого кишечника у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з легким порушенням всмоктування та нормальною абсорбцією в динаміці запропонованого лікування

Показник (M±SD), lg КУО/г	N	До лікування		Через 4 місяці лікування		Через 8 місяців лікування	
		Підгр. 2 Б основна n=13	Підгр. 2 Б контр. n=12	Підгр. 2 Б основна n=13	Підгр. 2 Б контр. n=12	Підгр. 2 Б основна n=13	Підгр. 2 Б контр. n=12
Біфідобактерії	□8	7,11±2,09	7,13±2,08	7,59±1,22*	6,75±2,10	8,25±1,34*	6,22±2,04 [#]
Лактобактерії	□7	6,88±1,58	6,90±1,64	6,97±1,24*	6,31±1,72	7,19±1,26*	6,10±1,44 [#]
Кишкові палички	7	5,95±1,49	5,91±1,58	6,14±1,54*	5,59±1,46	6,33±0,96*	5,26±1,35 [#]
Ентерококи	5-7	5,89±0,94	5,93±0,87	5,96±1,19	4,85±2,16	6,15±1,38	4,73±1,82 [#]

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

У осн. підгр. 2 Б до кінця 4 місяця лікування відбулось достовірне зростання вмісту біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок на 21,9 %, 37 % та 30 % відповідно ($p < 0,05$), ентерококів – на 4 % ($p > 0,05$). За аналогічний період часу у конт. підгр. вміст даних мікроорганізмів зменшився ($p > 0,05$).

За 8 місяців лікування у основній підгр. 2 Б відбулась нормалізація середнього вмісту ентерококів та підвищення вмісту біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок до рівня, максимально наближеного до норми ($p < 0,05$). Вміст даних бактерій значно зменшився у підгрупі контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 7.1.5

**Показники окремих облигатних мікроорганізмів у порожнинному
вмісті товстого кишечника у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз
легень у динаміці запропонованого лікування**

Показник (M±SD), lg КУО/г	N	До лікування		Через 2 місяці лікування		Через 6 місяців лікування	
		Підгр. 3 основна n=17	Підгр. 3 контрол. n=13	Підгр. 3 основна n=17	Підгр. 3 контрол. n=13	Підгр. 3 основна n=17	Підгр. 3 контрол. n=13
Біфідобактерії	□8	4,89±2,12	4,92±2,27	5,28±1,27	4,43±1,34	6,73±1,38*	4,12±1,29 [#]
Лактобактерії	□7	4,16±2,08	4,19±1,94	4,64±1,85	3,84±1,52	5,72±1,46*	3,76±1,43 [#]
Кишкові палички	7	4,95±1,90	4,99±2,15	5,15±1,67	4,41±1,59	5,32±1,34*	4,22±1,38 [#]
Ентерококи	5- 7	5,16±1,78	5,19±1,82	5,46±1,44	4,82±1,74	5,62±0,76*	4,54±1,45

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

Середній вміст біфідобактерій та лактобактерій у ТвК при ВІЛ/ТБ осн. підгр. зріс на 10,4 % та 12,6 % відповідно після 2 місяців ($p > 0,05$ в усіх випадках), на 36,3 % та 38,8 % відповідно в кінці 6 місяця лікування ($p < 0,05$ в усіх випадках). Вміст даних бактерій у конт. підгр. 3 зменшився протягом перших 2 місяців на 12,7 % та 15,3 % від вихідних значень відповідно, до кінця 6 місяця – на 26,4 % та 22 % відповідно ($p > 0,05$ в усіх випадках). Протягом ІФ ХТ середня кількість повноцінної кишкової палички та ентерококу зросла на 11,5% та 12,1 % ($p > 0,05$), а до кінця 6 місяця лікування – на 24,6 % та 17,5 % ($p < 0,05$). У хворих, які не отримували патогенетичного лікування, вміст кишкових паличок зменшився на 14,4 % до кінця 2 місяця ($p > 0,05$) та на 24 % до кінця 6 місяця лікування ($p < 0,05$), а вміст ентерококів – на 11,4 % до кінця ІФ ($p > 0,05$) та на 17,4 % до кінця 6 місяця лікування ($p < 0,05$).

Відновлення складу даних мікроорганізмів в осн. підгр. 3 відбувалося достовірно повільніше протягом перших 2 місяців, ніж у ВІЛ-негативних

хворих на ВДТБ основних підгруп, проте вже до кінця 6 місяця темпи відновлення мікрофлори зрівнялись. Однак, кількість облігатних мікроорганізмів залишалась достовірно нижчою у хворих на ко-інфекцію порівняно з ВІЛ-негативними хворими на ВДТБ ($p<0,05$).

На основі отриманих показників мікробіоценозу було встановлено ступені виявлених дисбіотичних порушень (таблиці 7.1.6-7.1.8).

Таблиця 7.1.6

Стан мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у динаміці запропонованого лікування

Стан мікробіоценозу	До лікування		Через 2 міс.		Через 6 міс.	
	Підгрупа 1 А					
	Підгр. 1 А осн. n=17	Підгр.1А конт. n=13	Підгр. 1 А осн. n=17	Підгр. 1 А конт. n=13	Підгр. 1 А осн. n=17	Підгр. 1 А конт. n=13
Нормобіоз	0%	0%	23,5%*	0%	76,5%*	0%
ДТК I ступеня	11,8%	15,4%	52,9%*	7,7%	23,5%	0%
ДТК II ступеня	35,3%	38,5%	17,7%	38,5%	0%	38,5%
ДТК III ступеня	52,9%	46,1%	5,9%*	53,8%	0%	61,5%
ДТК IV ступеня	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Підгрупа 1 Б					
ДТК	Підгр. 1 Б осн. n=24	Підгр. 1Б конт. n=19	Підгр. 1 Б осн. n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19	Підгр. 1 Б осн. n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19
Нормобіоз	12,5%	10,53%	37,5%*	0%	79,2%*	0%
ДТК I ступеня	29,17%	26,32%	54,2%*	21,0%	20,8%	5,3% [#]
ДТК II ступеня	41,67%	47,37%	8,3%*	31,6%	0%*	36,8%
ДТК III ступеня	16,67%	15,79%	0%*	47,4% [#]	0%*	57,9% [#]
ДТК IV ступеня	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p<0,05$.

Як видно з таблиці 7.1.6, запропонована схема корекції дисбіотичних змін 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 І ст., та у 11,7% хворих зі встановленим ДТК ІІ ст. У 25% хворих з ДТК ІІ ст. та 29,4% хворих з ДТК ІІІ ст. в кінці ІФ аналіз показників мікробіоценозу ТвК дозволив установити І ст. ДТК. Стійкі дисбіотичні зміни, які не вдалось ліквідувати за вказаний період часу, було виявлено лише у 1 хворого, проте у даного пацієнта все ж вдалося провести часткову елімінацію умовно-патогенної мікрофлори та сприяти колонізації ТвК біфідо- та лактобактеріями.

У осн. підгр. 1 Б позитивна динаміка складу мікрофлори була більш вираженою, ніж у осн. підгр. 1 А. До кінця 2 місяця лікування в 25 % хворих осн. підгр. 1 Б з ДТК І ст. відбулась нормалізація кількісного та якісного складу мікрофлори, 41,7 % випадків ДТК ІІ ст. та 8,3 % випадків ДТК ІІІ ст. перейшли у ДТК І ст. У 8,3% хворих із ДТК ІІІ ст. покращення мікробіологічних показників порожнини ТвК дозволило встановити ДТК ІІ ст.

Подовження призначення корекції ДТК призвело до нормалізації стану мікрофлори ТвК до кінця 6 місяця лікування в 76,5% хворих 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 І ст. перейшов у ДТК ІІ ст. та в 7,7 % випадків ДТК ІІ ст. прогресував до ДТК ІІІ ст., у решти хворих, не зважаючи на прогресування дефіциту облігатних мікроорганізмів, дисбіотичні зміни залишались в межах тих же ступенів ДТК. У конт. підгр. 1 Б у 10,5 % пацієнтів, у яких до початку лікування показники мікрофлори були в нормі, в кінці ІФ було встановлено ДТК І ст., 15,8% випадків ДТК І ст. прогресували до ДТК ІІ ст., 31,6% випадків ДТК ІІ ст. – до ДТК ІІІ ст. До кінця 6 місяця лікування в обох контрольних підгрупах спостерігалось переважання дисбіотичних змін ІІІ ст. ($p < 0,05$).

Таблиця 7.1.7

**Стан мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на
мультирезистентний туберкульоз легень у динаміці запропонованого
лікування**

Стан мікробіоценозу	До лікування		Через 4 міс.		Через 8 міс.	
	Підгр. 2 А					
	Підгр. 2 А осн. n=24	Підгр. 2 А конт. n=22	Підгр. 2 А осн. n=24	Підгр. 2 А конт. n=22	Підгр. 2 А осн. n=24	Підгр. 2 А конт. n=22
Нормобіоз	0	0	8,3%	0	25%*	0
ДТК I ступеня	0	0	29,2%*	0	50%*	0
ДТК II ступеня	29,2%	27,3%	50%	18,2%	20,8%	13,64%
ДТК III ступеня	70,8%	72,7%	12,5%*	59,1%	4,2%*	54,56%
ДТК IV ступеня	0	0	0	22,7% [#]	0	31,8% [#]
Підгрупа 2 Б						
Стан мікробіоценозу	Підгр. 2 Б осн. n=13	Підгр. 2 Б конт. n=12	Підгр. 2 Б осн. n=13	Підгр. 2 Б конт. n=12	Підгр. 2 Б осн. n=13	Підгр. 2 Б конт. n=12
Нормобіоз	0	0	5,38%	0	23,1%*	0
ДТК I ступеня	23,1%	25%	38,46%	8,33%	61,5%% [*]	0 [#]
ДТК II ступеня	23,1%	25%	38,46%	33,3%	15,4%	33,3%
ДТК III ступеня	53,8%	50%	7,69%*	50%	0 [*]	41,7%
ДТК IV ступеня	0	0	0	8,33%	0	25% [#]

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. # – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

У результаті проведеної патогенетичної корекції у осн. підгр. 2 А у 8,3% хворих нормалізувались показники мікробіоценозу до середини ІФ ХТ, 25 % випадків ДТК II ст. та 4,2 % випадків ДТК III ст. перейшли у ДТК I ст. ($p < 0,05$). За рахунок покращення показників мікробіоценозу у хворих із ДТК III ст. до початку лікування за 4 категорією, після 4 місяців терапії кількість випадків із ДТК II ст. зросла в 1,7 раза ($p > 0,05$). Кількість випадків ДТК III ст. 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 ст. – у 25% та 50% випадків відповідно ($p<0,05$). ДТК II ст. зберігався у 20,8% випадків ($p>0,05$), а ДТК III ступеня – у 4,2 % хворих ($p<0,05$).

У конт. підгр. 2 А вже після 4 місяців прийому ПТП поглиблення дисбіотичних змін дозволило встановити IV ст. 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 ст. та зростанням частки ДТК IV ст. до 31,8 % випадків ($p<0,05$).

У осн. підгр. 2 Б прийом пре- та пробіотиків скоротив кількість хворих із ДТК III ст. в 7 разів ($p<0,05$) до середини ІФ. До кінця ІФ дисбіотичні зміни III ст. було ліквідовано в усіх пацієнтів, кількість хворих із ДТК I ст. 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 ПТТ з'явилися випадки ДТК IV ст., кількість яких зросла до кінця ІФ до 25 % випадків ($p<0,05$).

Як продемонстровано у таблиці 7.1.8, у хворих на ВІЛ-асоційований ТБ позитивна динаміка була менш вираженою, ніж у хворих на ВІЛ-негативний ВДТБ. У кінці ІФ нормалізація складу мікрофлори ТвК відбулась лише в 4,2 % пацієнтів осн. підгр. 3, що було достовірно рідше порівняно з основними підгрупами хворих на ВДТБ без ВІЛ-інфекції ($p<0,05$). Проте на фоні додаткового патогенетичного лікування у осн. підгр. 3 до кінця 2 місяця лікування достовірно зросла кількість хворих із порушенням мікробіоценозу I ст. ($p<0,05$), зменшилась кількість хворих із ДТК III ст. ($p>0,05$) та ліквідувались усі випадки ДТК IV ст. ($p<0,05$). До кінця 6 місяця лікування в осн. підгр. 3 достовірно зросла кількість випадків нормобіозу та ДТК I ст. ($p<0,05$).

Таблиця 7.1.8

Стан мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз легень у динаміці запропонованого лікування

Стан мікробіоценозу	До лікування		Через 2 міс.		Через 6 міс.	
	Підгр. 3 осн. n=24	Підгр. 3 контр. n=18	Підгр. 3 осн. n=24	Підгр. 3 контр. n=18	Підгр. 3 осн. n=24	Підгр. 3 контр. n=18
Нормобіоз	0%	0%	4,2%	0%	20,8%*	0%
ДТК I ступеня	8,33%	11,1%	29,2%*	0%	50%*	0
ДТК II ступеня	33,33%	33,3%	41,7%	22,2%	29,2%	16,7%
ДТК III ступеня	45,83%	n=8 44,4%	6 25%	9 50%	0	8 44,4%
ДТК IV ступеня	n=3 12,50%	n=2 11,1%	0*	5 27,8%	0*	7 38,9% [#]

Примітки.

1. * – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у основній підгрупі;
2. [#] – показник достовірно відрізняється від такого на початку лікування у контрольній підгрупі, $p < 0,05$.

Без проведення патогенетичного лікування у конт. підгр. 3 спостерігалось прогресивне збільшення частоти важких ступенів ДТК. До кінця 6 місяця лікування у даних пацієнтів переважав ДТК III та IV ст. ($p < 0,05$).

Таким чином, результати дослідження продемонстрували, що не залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу випадків ТБ, прийом ПТП без прикриття пре- та пробіотиками призводить до прогресування вже існуючих дисбіотичних змін у складі мікрофлори ТвК та розвитку ДТК у осіб з нормальним станом мікробіоценозу. Натомість застосування запропонованої схеми корекції ДТК призводить до зростання популяційного рівня найбільш значимих облігатних та факультативних мікроорганізмів та елімінації умовно-патогенної мікрофлори або ж зниження її кількості нижче клінічно значимої.

7.2. Оцінка ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів та мультирезистентного туберкульозу легень за оптимізованими схемами етіотропної та патогенетичної терапії за загальноприйнятими критеріями

Аналізуючи динаміку клінічних проявів ТБ та загальний стан пацієнтів, ми встановили, що в осн. підгр. 1 А до завершення ІФ ХТ загальний стан став задовільним у 94,1 % хворих, що на 9,5 % перевищувало показник конт. підгр. 1 А ($p>0,05$), а в осн. підгр. 1 Б – у 95,8 % хворих, що було на 6,3 % вище, ніж у контрольній підгрупі ($p>0,05$) (таблиця 7.2.1).

Таблиця 7.2.1

Оцінка клінічних проявів вперше діагностованого туберкульозу легень у динаміці запропонованого лікування протягом інтенсивної фази

Критерій	Підгрупа 1 А		Підгрупа 1 Б	
	Підгр. 1 А осн. n=17	Підгр. 1 А конт. n=13	Підгр. 1 Б осн. n=24	Підгр. 1 Б конт. n=19
Нормалізація загального стану, %	94,1%	84,6%	95,8%	89,5%
Зникнення ІС до кінця ІФ, %	94,1%	84,6%	95,8%	84,2%
Зникнення/ значне зменшення БЛС до кінця ІФ, %	88,2%	76,9%	87,5%	78,9%
Середній термін зникнення ІС, тиж.	2,14±0,63*	3,19 ± 0,75	2,16±0,67*	2,84±0,72
Середній термін зникнення БЛС, тиж.	4,32±0,69*	5,87±0,71	4,28±0,73*	5,18±0,76

Примітки.

1. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p<0,05$.

Частота ліквідації ІС та зникнення/значного зменшення БЛС протягом ІФ достовірно не різнилися між осн. та конт. підгр., проте середні терміни були значно меншими в осн. підгр.: середній термін зникнення ІС у осн. підгр. 1 А був у 1,5 раза меншим порівняно з конт. підгр. 1 А ($p<0,05$), а в осн. підгр. 1 Б – у 1,3 раза порівняно з конт. підгр. Б ($p<0,05$). Середній термін зникнення БЛС у

осн. підгр. 1 А був у 1,4 раза коротшим за аналогічний показник конт. підгр. 1 А ($p<0,05$), у осн. підгр. 1 Б – у 1,2 раза ($p<0,05$).

Основними показниками, які відображають ефективність лікування туберкульозного процесу, є динаміка припинення бактеріовиділення та рентгенологічна динаміка.

Як продемонстровано у таблиці 7.2.4, в осн. підгр. 1 А в кінці ІФ ХТ (2 місяці) бактеріовиділення припинилось у 1,8 раза більшої кількості хворих, ніж у конт. підгр. 1 А ($p<0,05$), а ІФ була подовжена до 90 доз у 17,6 % хворих осн. підгр. 1 А та у 23,1 % хворих конт. підгр. 1 А ($p<0,05$). У кінці 3 місяця ХТ в осн. підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось ще у 17,6 % пацієнтів, що було в цілому в 1,4 раза більше, ніж у конт. підгр. 1 А ($p>0,05$).

Таблиця 7.2.4

**Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на вперше
діагностований чутливий туберкульоз легень упродовж інтенсивної фази
лікування**

Критерій		Підгр. 1 А основна n=17	Підгр. 1 А контрольна n=13	Підгр. 1 Б основна n=24	Підгр. 1 Б контрольна n=19
Терміни припинення бактеріовиділення	2 міс., %	70,6 *	38,5	75 *	57,9
	3 міс., %	17,6	15,4	16,7	21,0
	4 міс., %	–	7,7	–	–
Відсоток конверсії мазка мокроти упродовж ІФ, %		88,2 *	61,5	91,7	78,9
Середній термін конверсії мазка мокроти, міс.		2,18±0,39	2,4±0,79	2,17±0,39	2,31±0,48
Бактеріовиділення не припинилось (неефективне лікування), %		11,8 *	38,5	8,3	21,1

Примітки.

1. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p<0,05$.

У конт. підгр. 1 А після 90 доз лікування у 1 хворого (7,7 %) було відмічено зменшення інтенсивності бактеріовиділення, у зв'язку з чим ІФ була комісійно продовжена до 120 доз, після чого у даного пацієнта встановлено знебацелення.

Таким чином, до кінця ІФ ХТ в осн. підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось у 88,2 % хворих, у конт. підгр. 1 А – у 61,5 % хворих ($p < 0,05$), тобто майже вдвічі частіше. Згодом у 46,1 % випадків конт. підгр. 1 А було встановлено діагноз неефективного лікування.

Варто зазначити, що найбільш виражений негативний вплив на ефективність лікування спричиняє важке порушення всмоктування, що підтверджується тим, що у конт. підгр. 1 А бактеріовиділення не припинилось лише у хворих з ПКП менше 3, що визначає даний варіант порушення всмоктування як прямий показ до призначення ін'єкційних ПТП.

Аналіз результатів лікування за терміном припинення бактеріовиділення у підгр. 1 Б продемонстрував вагому роль корекції порушень складу мікрофлори ТвК у підвищенні ефективності лікування ТБ. Так, в осн. підгр. 1 Б вже після 2 місяців ІФ бактеріовиділення припинилось у 75 % хворих, що було в 1,3 раза вище, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p < 0,05$). Після прийому 90 доз ПТП в осн. підгр. 1 Б бактеріовиділення припинилось у 91,7 % пацієнтів, тобто на 12,8% частіше порівняно з конт. підгр. 1 Б ($p > 0,05$).

Порівнюючи динаміку припинення бактеріовиділення в осн. підгрупах 1 А та 1 Б, ми встановили, що відсоток хворих із конверсією мазка мокроти після 60 доз ІФ не різнився в обох підгр. ($p < 0,05$), що свідчить про високу ефективність застосування ін'єкційних форм ПТП у хворих на ТБ легень із супутнім СМ – парентеральне введення Н, Р, Е у хворих з вираженим порушенням всмоктування дозволяє досягти такого ж кінцевого результату лікування, як у випадках нормального стану кишкової проникності на фоні корекції ДТК.

Аналіз динаміки знебацилення у конт. підгрупах довів виражений негативний вплив СМ на ефективність лікування ТБ – у конт. підгр. 1 А частота конверсії мазка мокроти після прийому 60 доз ПТП була у 1,5 раза нижчою, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p > 0,05$), після 90 доз лікування – у 1,4 раза ($p < 0,05$). Частота

лікування без ефекту у конт. підгр. 1 А була у 1,3 раза вищою, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p < 0,05$).

Середні терміни припинення бактеріовиділення були найкоротшими у осн. підгрупах ($p < 0,05$). В осн. підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось на 0,22 міс. швидше, ніж у конт. підгр. 1 А ($p < 0,05$), у осн. підгр. 1 Б – на 0,14 міс. швидше, ніж у конт. підгр. 1 Б ($p < 0,05$).

Тенденція рентгенологічної динаміки співпадала з тенденцією динаміки припинення бактеріовиділення. На рис. 7.2.1 представлені результати оцінки позитивної рентгенологічної динаміки (зменшення розмірів та кількості вогнищ, інфільтративних змін, порожнин розпаду, підвищення інтенсивності вогнищ).



Рис. 7.2.1. Відсоток хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із позитивною рентгенологічною динамікою протягом інтенсивної фази лікування

Найвища частота позитивної рентген-динаміки в кінці 2 місяця лікування спостерігалася в осн. підгр. 1 А та 1 Б – у 64,7 % та 66,7 % випадків відповідно, що перевищувало аналогічні показники конт. підгр. ($p < 0,05$). Після 90 доз в осн. підгр. 1 А частота позитивної рентген-динаміки склала 82,3 % – у 1,5 раза вище, ніж у конт. підгр. 1 А ($p < 0,05$). У осн. підгр. 1 Б відсоток осіб із позитивними рентген-змінами становив 87,5 %, що на 13,8 % перевищувало відсоток у конт. підгр. 1 Б ($p > 0,05$).

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 ($p>0,05$).

Динаміка зникнення клінічних проявів ТБ у хворих на МРТБ представлена у таблиці 7.2.5. У хворих, які отримували ін'єкційні фторхінолони, до кінця ІФ ХТ нормалізація стану відбулась у всіх пацієнтів, окрім 1, а саме – у 95,8 % хворих, що на 14 % перевищувало показник конт. підгр. 2 А ($p>0,05$). В осн. підгр. 2 Б загальний стан нормалізувався у 92,3 % випадків проти 83,3 % випадків у конт. підгр. 2 Б ($p>0,05$).

Ліквідація ІС та БЛС протягом ІФ в осн. підгр. 2 А відбулась на 18,3 % та 19 % відповідно частіше, ніж у конт. підгр. 2 А ($p<0,05$). В осн. підгр. 2 Б ІС та БЛС було усунуто на 9% та 17,3 % випадків частіше, ніж у конт. підгр. 2 Б ($p>0,05$ в обох випадках).

Таблиця 7.2.5

**Динаміка клінічних проявів мультирезистентного туберкульозу легень
при застосуванні оптимізованого лікування**

Критерій	Група 2 А		Група 2 Б	
	Підгр. 2 А основна n=24	Підгр. 2 А контрольна n=22	Підгр. 2 Б основна n=13	Підгр. 2 Б контрольна n=12
Нормалізація загального стану, %	95,8%	81,8%	92,3%	83,3%
Зникнення ІС до кінця ІФ, %	95,8%*	77,3%	92,3%	83,3%
Зникнення/ значне зменшення БЛС до кінця ІФ, %	91,7%*	72,7%	92,3%	75%
Середній термін зникнення ІС, тиж.	2,78±0,72*	3,52 ± 0,78	2,75±0,68*	3,45±0,66
Середній термін зникнення БЛС, міс.	2,46±1,13*	3,39±0,81	2,41±1,12	2,87±1,15

Примітки.

1. * – міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється, $p<0,05$.

Середні терміни зникнення ІС в осн. підгр. були меншими, ніж у конт. у 1,3 раза як для підгруп А, так і для підгруп Б ($p < 0,05$ в усіх випадках). Середні терміни зникнення БЛС були в 1,4 раза коротшими в осн. підгр. 2 А порівняно з конт. підгр. 1 Б ($p < 0,05$) та в 1,2 раза – в осн. підгр. 2 Б порівняно з конт. підгр. 2 Б ($p > 0,05$). Частота та терміни зникнення ІС та БЛС не відрізнялись між основними підгрупами ($p \geq 0,05$).

Ефективність лікування за показником припинення бактеріовиділення хворих на МРТБ легень протягом інтенсивної фази хіміотерапії представлені в таблиці 7.2.6: у хворих осн. підгруп припинення бактеріовиділення протягом ІФ ХТ спостерігалось частіше, ніж у конт. підгрупах. В осн. підгр. 2 А протягом ІФ знебацилення відбулось у 1,5 раза частіше, ніж у конт. – у 66,7 % випадків проти 45,5 % відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 7.2.6

**Оцінка ефективності удосконаленого етіотропного та
патогенетичного лікування у хворих на МРТБ легень за динамікою
бактеріовиділення**

Критерій		Підгр. 2 А основна n=24	Підгр. 2 А контрольна n=22	Підгр. 2 Б основна n=13	Підгр. 2 Б контрольна n=12
Терміни припинення бактеріовиділення	1 міс., %	12,5	0	15,4	0
	2 міс., %	12,5	0	23,1	8,3
	3 міс., %	16,7	4,54	15,4	16,7
	4 міс., %	16,7	4,54	7,7	16,7
	5 міс., %	0	9,09	0	8,3
	6 міс., %	4,2	13,64	0	8,3
	7 міс., %	4,2	4,54	7,7	0
	8 міс., %	0	9,09	0	0
Відсоток конверсії мазка/культури мокроти упродовж ІФ, %		66,7*	45,5	69,2	58,3
Середній термін конверсії мазка мокроти, міс. M±m (95 % ДІ)		3,13±1,71* (2,21–4,04)	5,80±1,62* (4,64–6,96)	2,78±1,86* (1,35–4,20)	4,57±1,47 (3,17–5,97)
Бактеріовиділення не припинилось протягом ІФ, %		33,3 *	54,5	30,8	41,7

Примітка.

1. * – міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Найбільша частка у структурі термінів припинення виділення МБТ у осн. підгр. 2 А припадала на першу половину ІФ – 87,5 % з усіх випадків знебацилення, при чому у частини хворих бактеріовиділення починало припинялось після першого місяця лікування.

У конт. підгр. 2 А знебацилення почалось з 3 місяця ІФ та найбільш часто відбувалось у другій половині ІФ. Протягом перших 4 місяців ОКХТ в конт. підгр. 2 А припинення виділення МБТ було лише у 20 % випадків із загальної кількості знебацилених хворих, що у 4,4 раза було нижчим порівняно з осн. підгр. ($p < 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення в осн. підгр. 2 А був у 1,8 раза коротшим, ніж у конт. підгр. ($p < 0,05$).

В осн. підгр. 2 Б частка хворих, у яких припинилось виділення МБТ протягом ІФ складала 69,2 %, у конт. підгр. 2 Б – 58,3 %, тобто різниця становила 1,2 раза ($p > 0,05$). Як і в осн. підгр. 2 А, конверсія мокроти в переважній більшості хворих осн. підгр. 2 Б відбувалось протягом першої половини ІФ – у 88,9 %, що у 1,6 раза перевищувало аналогічну частоту в конт. підгр. 2 Б – 57,1 % ($p > 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення в осн. підгр. 2 Б становив $2,78 \pm 1,86$ міс. (95 % ДІ – 1,35-4,20 міс.) та був коротшим за показник конт. підгр. у 1,6 раза ($p < 0,05$).

Середній термін конверсії мокроти у осн. підгр. 2 А був довшим, ніж в осн. підгр. 2 Б, в 1,1 раза, що пов'язано з неповним всмоктуванням пероральних форм ПТП, проте ця різниця не була достовірною статистично, що свідчить про високу ефективність застосування ін'єкційних фторхінолонів. У конт. підгр. 2 А термін конверсії мокроти був у 1,3 раза довшим, ніж у конт. підгр. 2 Б ($p < 0,05$), внаслідок порушення всмоктування ПТП у ТнК.

Після завершення ІФ ОКХТ бактеріовиділення зберігалось у 33,3 % хворих осн. підгр. 2 А та 54,5 % хворих конт. підгр. 2 А ($p < 0,05$), 30,8 % хворих осн. підгр. 2 Б та 41,7 % хворих конт. підгр. 2 Б ($p > 0,05$).

У таблиці 7.2.7 представлені дані щодо позитивної рентгенологічної картини у хворих на МРТБ в динаміці запропонованого лікування.

Таблиця 7.2.7

**Рентгенологічна динаміка змін у легеневій тканині у хворих на
мультирезистентний туберкульоз легень наприкінці інтенсивної фази
лікування за удосконаленою схемою**

Критерій		Підгр. 2А осн. n=24	Підгр. 2А конт. n=22	Підгр. 2Б осн. n=13	Підгр. 2Б конт. n=12
Динаміка вогнищевих та інфільтративних змін у легеневій тканині	повне розсмоктування	33,3%*	0%	38,5%	25%
	часткове розсмоктування	54,2%	59,1%	53,8%	33,3%
	без змін	12,5%	31,8%	7,7%	33,3%
	прогресування	0%	9,1%	0%	8,3%
Динаміка деструктивних змін у легеневій тканині	повне закриття порожнин розпаду	29,2%*	0%	30,7%	16,7%
	регресія	58,3%*	40,9%	61,5%	47,1%
	без змін	12,5%*	50%	7,7%	33,3%
	прогресування	0%	9,1%	0%	8,3%
Загальний відсоток хворих із позитивною динамікою		83,3%*	68,2%	84,6%	75%

Примітка.

1. * – міжгрупове значення показників вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Динаміка розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легеневій тканині була кращою в осн. підгрупах, 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 розмірах ($p \leq 0,05$).

Між показниками осн. та конт. підгр. 2 Б різниця не була статистично значимою ($p \leq 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з малою кількістю хворих.

У цілому позитивна рентген-динаміка до кінця ІФ ОКХТ спостерігалась у 83,3 % хворих осн. підгр 2 А, що в 1,2 раза перевищувало відсоток хворих 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 % ($p \leq 0,05$).

Таким чином, аналіз результатів даного фрагменту дослідження дозволяє підвести наступні підсумки:

1. У хворих на вперше діагностований чутливий туберкульоз легень з середнім та важким ступенями зниження всмоктування у тонкій кишці запропоновані оптимізовані схеми етіотропної та патогенетичної терапії сприяють скороченню терміну зникнення інтоксикаційного синдрому у 1,5 раза, бронхолегеневого синдрому – у 1,4 раза, прискоренню нормалізації показників загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації, збільшити частоту припинення бактеріовиділення у 1,8 раза та частоту позитивної рентген-динаміки у 1,5 раза протягом інтенсивної фази лікування.

2. Застосування оптимізованої схеми патогенетичного лікування при вперше діагностованому чутливому туберкульозі легень на фоні достатньої абсорбції у тонкій кишці дозволяє прискорити ліквідацію інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів синдрому в 1,3 та 1,2 раза відповідно, покращити нормалізацію загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації, підвищити частоту знебацилення після 2 місяців лікування у 1,3 раза.

3. У хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з важким та середнім ступенями зниження абсорбції застосування оптимізованої програми лікування дозволяє скоротити терміни усунення інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів на 18,3% та 19 %, покращити динаміку нормалізацію загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації, підвищити відсоток конверсії харкотиння за мазком/культурою у 1,5 раза та підвищити частоту позитивної рентген-динаміки у 1,2 раза.

4. Застосування схеми патогенетичної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із достатньою абсорбцією сприяє

зменшенню терміну зникнення інтоксикаційного синдрому в 1,3 раза, покращити динаміку загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації, скоротити термін припинення бактеріовиділення у 1,6 раза.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

1. 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.

2. Ведение новых случаев туберкулеза легких в зависимости от состояния всасывающей функции тонкой кишки / Е.В. Подвербецкая, И.А. Семьянин, К.О. Сучко [и др.] // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине» (г. Самара). – 2015. – № 2. – С. 191-193.

3. Тодоріко Л.Д. Обґрунтування застосування ін'єкційних протитуберкульозних препаратів при туберкульозі легень із синдромом мальабсорбції / Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 3 (22). – С. 109.

4. Підвербецька О.В. Місце пробіотиків у веденні хворих на туберкульоз легень / О.В. Підвербецька, В.В. Лисенко, В.В. Неміш // «Пріоритети та перспективи молодіжної науки»: матеріали III Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2016 (6-8 квітня 2016 р., м. Чернівці) / «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – 2016. – Випуск 18. – С. 477.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Не зважаючи на стрімкий розвиток медичної науки, проблема ТБ й до сьогодні продовжує залишатись актуальною, будучи другою по частоті причиною смерті серед інфекційних захворювань [2, 34, 58, 112, 113, 217]. Хоча захворюваність та поширеність ТБ як у світі, так і в Україні, щорічно знижуються [161, 176, 222], протягом останніх років спостерігається патоморфоз епідеміологічної ситуації з тенденцією до зростання частки хіміорезистентних, зокрема, мультирезистентних, та асоційованих з ВІЛ-інфекцією випадків даного захворювання, які характеризуються низькою ефективністю лікування [137, 192, 198, 208, 209, 214]. На даний час Україна входить до числа 36 країн світу із високою захворюваністю на ТБ, 27 країн з високим рівнем поширення МРТБ, 18 держав Євросоюзу з найвищим рівнем захворюваності на МРТБ та до числа країн із найшвидшими темпами приросту ко-інфекції ВІЛ/ТБ [92, 109, 224].

Протягом останніх 10 років ефективність лікування чутливого ВДТБ в Україні є стабільною та сягає близько 70 % кожного року, що на 15 % нижче цільового показника ВООЗ [112, 113], а відсоток «неефективного лікування», за останніми даними, сягав у 2014 році 11,3 % при цільовому показнику ВООЗ 3-5% [161]. Ефективність лікування випадків ВДТБ, в яких за даними ТМЧ було підтверджено діагноз МРТБ, за офіційними даними, представленими у 2015 році, в Україні у 2012 році становила 49,5 %, а серед хворих із рецидивами. в яких встановлено МРТБ – 29,4 % [161].

Дана епідеміологічна ситуація вимагає пошуку можливих шляхів оптимізації лікування ТБ для підвищення його ефективності. Одним із таких шляхів є формування режимів протитуберкульозної та патогенетичної терапії на основі даних щодо функціонального стану систем органів. Зокрема, вагому роль в ефективному лікуванні ТБ відіграє нормальне функціонування

кишечника – тонкої кишки, яка забезпечує належну абсорбцію ПТП [164, 177], та товстої кишки, яка є природнім резервуаром мікробіоти, що виконую ряд важливих функцій [22, 30, 50, 121]. На даний час особливості функціонування кишечника при ТБ легень, у тому числі МРТБ та ВІЛ/ТБ, вивчені недостатньо, відсутні дані щодо морфологічного дослідження кишечника у хворих на ТБ легень, що дає уявлення про морфологічне підґрунтя для зміни функціональної активності кишечника, немає чітких рекомендації щодо тактики ведення хворих на ТБ із порушенням всмоктувальної здатності ТнК та стану мікробіоценозу ТвК.

Враховуючи актуальність даної проблеми, метою дисертаційного дослідження стало підвищення ефективності лікування туберкульозу легень шляхом удосконалення протитуберкульозної та патогенетичної терапії на основі урахування стану всмоктувальної здатності тонкої кишки та мікробіоценозу товстої кишки.

У дослідження включено 186 хворих на ТБ легень та 30 ПЗО. Враховуючи результати ТМЧ та ВІЛ-статус хворих, було сформовано 3 основні групи: гр. 1 – 73 хворих на чутливий ВДТБ легень, гр. 2 – 71 хворий на МРТБ легень, встановлений вперше, гр. 3 – 42 хворих на чутливий ВІЛ/ТБ легень.

Поряд із стандартним переліком обстеження хворих на ТБ, регламентованим чинним наказом [65], з метою оцінки стану всмоктувальної функції кишечника хворим проводили лактулозно-манітоловий тест з визначенням концентрації лактулози та манітолу, виділених із сечею після їх перорального прийому, ПКП, та з метою встановлення стану мікробіоценозу порожнини ТвК – бактеріологічне та мікологічне дослідження порожнинного вмісту ТвК, на основі чого за загальноприйнятою класифікацією ДТК визначали ступені тяжкості виявлених порушень.

З метою встановлення морфологічних особливостей тонкої та товстої кишки при ТБ легень було проведено проспективне патоморфологічне дослідження 38 випадків смерті хворих на ТБ, які сформували основну групу: 13

випадків чутливого ВДТБ (підгр. 1), 11 випадків МРТБ легень та ТБ легень із розширеною резистентністю (підгр. 2), 14 випадків ВІЛ/ТБ (підгр. 3). Контрольну групу склали 20 осіб без патології ШКТ та морфологічних ознак ТБ. Застосовували загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження, проводили оцінку стану сполучної тканини у структурах ТнК та ТвК, оцінку організації ядерного хроматину та вимірювання ступеня окиснювальної модифікації білків, оцінку обмеженого протеолізу у епітеліоцитах тонкого та товстого кишечника, застосовували мікроморфометричні методи дослідження.

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

Аналіз результатів першого фрагменту дослідження показав, що при ТБ легень у частини хворих спостерігається порушення всмоктування мікро- та макромолекул, що більш виражено при ХРТБ та ВІЛ/ТБ. При чутливому ВДТБ концентрація екскретованої із сечею лактулози після перорального прийому була незначно нижчою, ніж у ПЗО ($p > 0,05$), натомість при МРТБ та ВІЛ/ТБ – на 14,5 % та 27,8 % відповідно нижчою порівняно з ПЗО ($p < 0,05$). Концентрація екскретованого манітолу в сечі при ТБ легень була достовірно нижчою, ніж у ПЗО, в усіх досліджуваних групах ($p < 0,05$ в усіх випадках), проте найбільш виражені зміни спостерігались при МРТБ та ВІЛ/ТБ, що свідчить про більш виражене пошкодження слизової оболонки ТнК у даних хворих.

У цілому зниження всмоктувальної здатності ТнК за ПКП було встановлено у 58,9 % хворих на ВДТБ, при чому частота різних ступенів порушення була приблизно однаковою, з рівномірним розподілом ступенів порушення всмоктування, у 76,1 % хворих на МРТБ та у 78,6% хворих на ВІЛ/ТБ з превалюванням важкого ступеня зниження абсорбтивної здатності.

Медіана ПКП у хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю була у 1,5 раза нижче порівняно з ПЗО, у той час як при МРТБ та ВІЛ/ТБ – у 8,3 та 5,4

раза відповідно нижче ($p < 0,05$ в усіх випадках). Також значення ПКП у групах МРТБ та ВІЛ/ТБ достовірно різнились від значення групи ВДТБ.

Аналізуючи залежність ПКП від глибини імуносупресії та вірусного навантаження у хворих на ВІЛ/ТБ за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом ми встановили, що у хворих з важкою імунодепресією та високим ВН спостерігається більш виражене порушення процесів всмоктування, оскільки, між кількістю CD4+-лімфоцитів та ПКП існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,66$, $p < 0,05$), між ВН та ПКП – зворотного зв'язок середньої сили ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

Другий фрагмент дисертаційної роботи присвячений дослідженню таксономічного складу і популяційного рівня мікробіоти вмісту порожнини ТвК. Проведений аналіз дозволив встановити, що домінуюча мікрофлора порожнини вмісту ТвК хворих на ВДТБ легень представлена бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, а також дріжджоподібними грибами роду *Candida*. При аналізі ПР умовно-патогенних мікроорганізмів ми виявили, що популяційний рівень *K. pneumoniae* перевищував середній загальний на 46,82 %, *K. oxytoca* – на 24,69 %, бактерії роду *Bacteroides* – на 20,39 %, *S. aureus* – на 15,82 %, *P. vulgaris* – на 13,38 %, *E. coli* з пониженою ферментативною активністю – на 12,89 %.

Аналіз мікробологічних показників мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на МРТБ показав наявність виражених порушень таксономічного складу за досліджуваними показниками. Установлено зниження рівня персистенції усіх облигатних бактерій з домінуючим дефіцитом лактобактерій, на фоні зростання персистенції умовно-патогенних бактерій з домінантою ізоляції дріжджоподібних грибів роду *Candida*, високий популяційний рівень яких був лише на 2,5 порядки нижчим, ніж у біфідобактерій. Окрім того, ми відмітили суттєве зростання ролі *E. coli* з пониженою ферментативною активністю, патогенних (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенних ентеробактерій (*S.*

diversus, *E. coli* Lac-, *P. vulgaris*), псевдомонад, стафілококів, пептокока, клостридій та бактероїдів.

Аналізуючи склад мікроорганізмів, виділених від ВІЛ-позитивних хворих, за індексом постійності, частотою зустрічання та індексом видового домінування ми встановили, що домінуючу мікробіоту ТвК при ВІЛ/ТБ представляють бактерії роду *Bacteroides*, умовно-патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus* та кишкові палички з пониженою ферментативною активністю. У хворих на ВІЛ/ТБ легень спостерігалась висока частота контамінації порожнини ТвК патогенними (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенними ентеробактеріями, стафілококами, дріжджоподібними грибами роду *Candida*, а також пептококами та клостридіями.

Підводячи підсумки аналізу мікробіологічних показників порожнинного вмісту товстої кишки хворих на ВДТБ легень, ми встановили, що до початку прийому ПТП нормобіоз із у нормальним таксономічним складом та популяційний рівнем виділених мікроорганізмів спостерігався всього у 6,85 % хворих, у решті випадків було виявлено дисбіотичні порушення різних ступенів тяжкості з переважанням (у 71,24 % випадків) дисбіозу II і III ступенів. Отримані результати визначили необхідність проведення деконтамінації патогенних (*E. coli* Hly+) та умовно-патогенних ентеробактерій (протеїв, клебсієл, цитробактера та ін.), пептострептокока, клостридій, стафілокока, псевдомонад, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та корекції мікробіоценозу з використанням пребіотиків та пробіотиків.

Підведення підсумків дослідження таксономічного складу та популяційного рівня мікробіоти у хворих на МРТБ дозволило встановити дисбіоз (у 81,97%) або дисбактеріоз (18,03%) різного ступеня з переважанням порушень II-III ступенів (90,26%). Таким чином, нормофлора не виявлена у жодному випадку.

Показано, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ формується дисбіоз різного ступеня важкості. Нормофлори не виявлено в жодного хворого. У 3 із 4 хворих з першим ступенем порушень виявили дисбактеріоз. Дисбактеріоз II ступеня виявлений у 5 хворих. У решти хворих виявили дисбіоз: I ступеня – в 1 хворого, II ступеня – у 9 хворих, дисбіоз III ступеня – у 19 пацієнтів та ще у 3 хворих виявився дисбіоз IV ступеня, який став провідним у маніфестації захворювання.

III ступінь ДТК достовірно частіше діагностувався у хворих з кількістю CD4+-лімфоцитів менше 200 кл/мкл ($p<0,05$), а ДТК IV ступеня мав місце лише у хворих з вмістом Т-хелперів менше 100 кл/мкл. Кореляційний аналіз за методом Спірмена показав наявність зворотного зв'язку середньої сили між кількістю CD4+-лімфоцитів та ступенем ДТК ($r=0,52$, $p<0,05$).

Кореляційний аналіз за Спірменом показав наявність зворотнього зв'язку середньої сили між вираженістю порушення всмоктування у ТнК та тяжкістю ДТК в усіх групах.

Результати наступного фрагменту дослідження, присвяченого вивченню особливостей морфологічних змін кишечника при ТБ, показали наявність атрофічних та склеротичних змін у слизовій оболонці ТнК у хворих на ТБ, найбільш виражені при МРТБ та ВІЛ/ТБ. У хворих на МРТБ та ВІЛ/ТБ спостерігались ознаки неспецифічного запального процесу в слизовій оболонці та підслизовому шарі.

Мікроморфометричні показники тканини ТнК при ВДТБ зі збереженою чутливістю достовірно не відрізнялись від показників групи порівняння ($p>0,05$), натомість у хворих на МРТБ та ВІЛ/ТБ виявлено достовірне зменшення показника товщини слизової оболонки, з одночасним зменшенням середньої висоти у та ширини ворсинок, зменшенням співвідношення висоти ворсинок до глибини крипт ($p<0,05$).

Таким чином, за рахунок атрофії ворсинок слизової оболонки ТнК при ТБ відбувається зменшення всмоктувальної поверхні ТнК.

Мікроскопічне дослідження стінки товстої кишки при ТБ легень дозволило виявити атрофічні та склеротичні зміни, а також ознаки неспецифічного запалення у вигляді вогнищевих запальних інфільтратів у поверхневих шарах слизової оболонки і підслизовому шарі, найбільш ймовірно, дані зміни були наслідком дисбіотичних змін.

Оцінка ступеня організації ядерного хроматину епітеліоцитів ТнК та ТвК шляхом визначення показника коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядра, дозволила виявити дисбаланс між еу- та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що є субстратом для розвитку дисфункції епітеліоцитів.

Аналізуючи результати дослідження окиснювальної модифікації білків, ми встановили наявність тенденції до посилення процесів вільнорадикального окиснення білків зі зростанням обмеженого протеолізу й окиснення аміногруп білків у епітеліоцитах ТнК та ТвК при МРТБ та ВІЛ/ТБ.

Наступним фрагментом роботи став аналіз клінічної характеристики хворих на ТБ легень, при проведенні якого було враховано клінічну симптоматику з боку органів ШКТ та безпосередньо клінічні прояви ТБ.

Аналіз результатів опитування обстежуваних пацієнтів на предмет скарг з боку органів ШКТ, які можуть свідчити про дисбіотичні зміни, показав, що в більшості хворих спостерігалися як мінімум періодичні скарги. Так у хворих на ВДТБ до початку ПТТ гастро-інтестинальні скарги виявлено у 77,5 % випадків, у хворих на МРТБ до початку лікування за 4 категорією – у 94,4 % та у пацієнтів з ко-інфекцією – у 85,7 % випадків. Домінуючими симптомами були метеоризм та дискомфорт у животі.

Аналіз клінічного перебігу ТБ залежно від стану проникності ТнК та стану мікробіоценозу ТвК показав, що в осіб з більш важкими порушеннями з боку ТнК та ТвК спостерігалась більш виражена маніфестація ТБ.

Аналіз вираженості клінічних синдромів (інтоксикаційного та бронхолегеневого) за розробленими шкалами, які дозволяють кількісно оцінити

клінічні прояви захворювання, показав, що в усіх групах ІС наростав у міру поглиблення дисбіотичних змін – найменш виражені прояви ІС зафіксовано в осіб із мінімальними дисбіотичними змінами або за їх відсутності, найбільш важкий ІС – у осіб з II та III ступенями ДТК.

Кореляційний аналіз за Спірменом підтвердив наявність залежності тяжкості ІС у хворих на ТБ легень від тяжкості дисбіотичних порушень: в усіх групах виявлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між даними чинниками. Ми підтримуємо думку дослідників відносно того, що зростання кількості умовно-патогенних мікроорганізмів у порожнині ТвК сприяє створенню додаткового інфекційного вогнища та накопиченню токсичних сполук у порожнині ТвК, які, потрапляючи в загальний кровотік, посилюють ендогенну інтоксикацію, а зниження дезінтоксикаційної функції облігатної мікрофлори стає причиною збільшення навантаження на печінку.

БЛС виявився менш залежним від стану мікрофлори ТвК – достовірної різниці між важкістю БЛС при ДТК I та II ступенів не було виявлено в жодній з груп, однак при ДТК III ступеня БЛС супроводжувався більш вираженими симптомами порівняно з ДТК I та II ступеня ($p \leq 0,05$ в усіх випадках). Ми вважаємо, що це пов'язано з контамінацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою при ДТК важких ступенів з розвитком хронічної запальної реакції, яка підсилює прояви БЛС. Кореляційний аналіз за Спірменом показав, що дисбіотичні порушення ТвК мають мінімальний вплив на важкість БЛС: у гр. 1 – $r=0,21$, $p \leq 0,05$; у гр. 2 – $r=0,19$, $p \leq 0,05$; у гр. 3 – $r=0,16$, $p \leq 0,05$.

В усіх групах хворих більш глибокі порушення всмоктувальної функції тонкої кишки супроводжувались більш вираженою маніфестацією ТБ. У гр. 1 ІС та БЛС були достовірно важчими у хворих з важким та помірним ступенями порушення всмоктування порівняно з хворими з легким порушенням та нормальною абсорбцією ($p < 0,05$). У гр. 2 та 3 достовірною була різниця між середньою кількістю балів ІС та БЛС у хворих з нормальною абсорбцією

порівняно з хворими зі значним зниженням всмоктувальної функції тонкої кишки ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Зворотний зв'язок між ІС та СМ був середньої сили в усіх групах, проте був достовірно меншим, ніж зв'язок між ІС та важкістю ДТК ($p < 0,05$ в усіх групах): у гр. 1 – середньої сили ($r = -0,42$, $p < 0,05$), у гр. 2 – середньої сили ($r = -0,44$, $p < 0,05$), у гр. 3 – слабкий ($r = -0,29$, $p < 0,05$). Зв'язок між тяжкістю СМ та БЛС був зворотним слабким в усіх групах: у гр. 1 – $r = -0,23$, $p < 0,05$, у гр. 2 – $r = -0,24$, $p < 0,05$ та у гр. 3 – $r = -0,19$, $p < 0,05$.

Отже, порушення якісного та кількісного складу мікрофлори товстого кишечника призводить до клінічної маніфестації дисбіозу товстої кишки у вигляді метеоризму, дискомфорту в животі, зміни консистенції та регулярності випорожнень, нудоти, що знижує якість життя хворих та може призводити до зниження їх прихильності до лікування. Порушення функціонального стану тонкої та товстої кишки посилює клінічні прояви специфічного туберкульозного процесу. Вираженість клінічної маніфестації туберкульозу як при збереженій чутливості МБТ до ПТП, так і при мультирезистентній стійкості МБТ та позитивному ВІЛ-статусі, взаємопов'язана з тяжкістю порушення всмоктувальної здатності тонкої кишки та дисбіозу товстої кишки. Зв'язок між даними чинниками може бути двобічним: з одного боку глибокий дисбактеріоз товстої кишки призводить до значного дефіциту нормальної мікрофлори кишечника та паралельного збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори, що веде до зниження дезінтоксикаційної та імуногенної функцій мікробіоти призводить до підтримання запального процесу в легеневій тканині та до підвищення ендогенної інтоксикації; порушення абсорбції у тонкій кишці, зниження травної функції мікрофлори товстої кишки сприяють порушенню всмоктування нутрієнтів, що веде до виснаження організму, дефіциту поживних речовин, необхідних для відновлення тканин організму та поповнення пулу імунокомпетентних клітин, що стає причиною поглиблення імунодефіциту, а відтак, сприяє більш важкому перебігу ТБ. З іншого боку

важкий ІС та поширений специфічний запальний процес в легеневій тканині порушує баланс мікрофлори товстого кишечника та може негативно впливати на процеси всмоктування у тонкій кишці.

Метою останнього фрагменту нашого дослідження стало удосконалення програми етіотропної терапії у хворих на туберкульоз легень шляхом застосування ін'єкційних форм найбільш високоактивних протитуберкульозних препаратів і оптимізація патогенетичної терапії шляхом застосування лактулози та комплексного пробіотика у інтенсивній фазі хіміотерапії з подальшим визначенням ефективності оптимізованого лікування.

Ефективність оптимізованих схем лікування вивчали у відкритому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні. Об'єктом дослідження стали 73 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП (гр. 1), 71 хворий на МРТБ (гр. 2), 42 хворих на ВІЛ/ТБ (гр. 3). Формування підгруп відбувалось з урахуванням необхідності введення ін'єкційних ПТП, що оцінювалось за результатами проміжного аналізу впливу порушення всмоктування у тонкій кишці на ефективність етіотропного лікування (проведеного на етапі формування контрольних груп), який показав, що найбільш виражений негативний вплив на динаміку лікування ТБ мають порушення абсорбції з ПКП в межах 0-3 та, у меншій мірі, ПКП 3,1-6. Тому при проведенні розподілу хворих, кожна група поділялась ще на 2 групи – А та Б. У групи А увійшли пацієнти з важким та середньої важкості порушенням всмоктування, які потребували застосування ін'єкційних форм ПТП, у групи Б – хворі з легким ступенем порушення всмоктування та нормальними значеннями ПКП, які не потребували переходу на ін'єкційний шлях введення ПТП. Кожна з груп А та Б поділялась на основну підгрупу, хворі якої отримували оптимізоване лікування, та контрольну підгрупу, хворі якої отримували стандартне лікування.

Підгрупи кожної з груп були рівнозначними за віком, статтю, клінічними формами туберкульозу, а також варіантами резистентності (для гр. 2) та кількістю CD4⁺-лімфоцитів (для гр. 3).

Етіотропне лікування ТБ проводили за режимами хіміотерапії згідно відповідних категорій за Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 4.09.2014 р.): лікування у гр. 1 та гр. 3 протягом ІФ ХТ проводили за стандартною схемою згідно категорії 1 (2 HRZE) з дозуванням препаратів з розрахунку на кг маси тіла, у гр. 2 – за схемою стандартизованої (8 Z Cm Lfx Pt (Et) Cs ($\pm$ PAS)) та індивідуалізованої хіміотерапії (8 Z Km (Am) Lfx Pt (Et) Cs PAS) згідно категорії 4 з урахуванням маси тіла хворих. Оптимізація етіотропного лікування проводилась у підгрупі 1 А шляхом ін'єкційного введення ізоніазиду (торгова назва «Бітуб», виробництва «Юрія Фарм»), рифампіцину (торгова назва «Рифонат», виробництва «Юрія Фарм») та етамбутолу (торгова назва «Інбутол», виробництва «Юрія Фарм») до моменту підвищення ПКП до 6,0 поряд з пероральним прийомом піразинамідом та у підгрупі 2 А – шляхом ін'єкційного введення одного з фторхінолонів залежно від результату ТМЧ (левофлоксацин – торгова назва «Лефлоцин», моксифлоксацин – торгова назва «Максідин», гатифлоксацин – торгова назва «Бігафлон», виробництва «Юрія Фарм») до досягнення ПКП 6,0 на фоні перорального прийому інших ПТП, які входять до стандартної схеми.

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 – $1,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії – $5,0 \times 10^{10}$, оцтовокислі бактерії – $1,0 \times 10^8$ (препарат препарат «Мультипробіотик Симбітер», виробник «О.Д. Пролісок», Україна) по 10 г 1 раз на добу протягом 28 днів, із подальшим застосовуванням лактулози (торгова назва «Лактувіт», виробник «Юрія-Фарм») в дозуванні 10 мл двічі на

добу протягом 10 днів. Прийом даного пребіотика повторювали з інтервалами в 10 днів до завершення інтенсивної фази лікування (ІФ). У підтримуючу фазу (ПФ) призначали лактулозу 10-денним курсом кожного місяця. Хворим, в яких було виділено умовно-патогенну мікрофлору в кількості більше за допустиму норму, проводили деконтамінацію порожнини товстої кишки шляхом індивідуалізованого призначення антибактеріальних та антимікотичних препаратів з урахуванням чутливості виділених умовно-патогенних мікроорганізмів за даними антибіотикограми.

Аналізуючи динаміку клінічних проявів ТБ та загальний стан пацієнтів, ми встановили, що в основній підгр. 1 А до завершення ІФ ХТ загальний стан став задовільним у 94,1 % хворих, що на 9,5 % перевищувало показник контрольної підгр. 1 А ($p > 0,05$), а в основній підгр. 1 Б – у 95,8 % хворих, що було на 6,3 % вище, ніж у контрольній підгрупі ($p > 0,05$).

Частота ліквідації ІС та зникнення/значного зменшення БЛС протягом ІФ достовірно не різнилися між основними та контрольними підгрупами, проте середні терміни були значно меншими в основних підгрупах. Так, середній термін зникнення ІС у основній підгр. 1 А був у 1,5 раза меншим порівняно з контрольною підгр. 1 А ($p < 0,05$), а в основній підгр. 1 Б – у 1,3 раза порівняно з контрольною підгр. Б ($p < 0,05$). Середній термін зникнення БЛС у основній підгр. 1 А був у 1,4 раза коротшим за аналогічний показник контрольної підгр. 1 А ($p < 0,05$), у основній підгр. 1 Б – у 1,2 раза ($p < 0,05$).

У хворих основних підгруп 1 А та 1 Б відбулось достовірне зниження лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ порівняно з показниками до лікування та показниками контрольних підгруп ($p < 0,05$ в усіх випадках). Натомість у основних підгрупах спостерігалось достовірно краще підвищення відсотку лімфоцитів порівняно з контрольними підгрупами ($p < 0,05$ в усіх випадках), що свідчить про швидше відновлення Т-хелперної ланки імунітету.

Аналіз ІЕІ показав, що достовірне покращення показників, які вивчались, відбулось як в основних, так і в контрольних підгрупах, окрім ЛП, підвищення

якого було статистично достовірним лише в основній підгр. 1 Б ($p < 0,05$). Проте позитивна динаміка ІЕІ була достовірно кращою у основній підгр. 1 А порівняно з контрольною підгрупою по відношенню до ІК, ЯІ, РВН, ІСНЛ, та у основній підгр. 1 Б порівняно з контрольною по відношенню до усіх показників ($p < 0,05$ в усіх випадках). Це свідчить про більш виражене зниження ендогенної інтоксикації та зменшення навантаження антигенами умовно-патогенних мікроорганізмів товстої кишки внаслідок корекції дисбіотичних порушень.

Результати дослідження показали, що в основній підгр. 1 А в кінці ІФ ХТ (2 місяці) бактеріовиділення припинилось у 1,8 раза більшої кількості хворих, ніж у контрольній підгр. 1 А ($p < 0,05$). У контрольній підгр. 1 А після 90 доз лікування у 1 хворого (7,7 %) було відмічено зменшення інтенсивності бактеріовиділення, у зв'язку з чим ІФ була комісійно продовжена до 120 доз, після чого у даного пацієнта встановлено знебацилення.

Таким чином, до кінця ІФ ХТ в основній підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось у 88,2 % хворих, у контрольній підгр. 1 А за аналогічний термін лікування – у 61,5 % хворих ($p < 0,05$), тобто майже вдвічі частіше.

Варто зазначити, що найбільш виражений негативний вплив на ефективність лікування спричиняє важке порушення всмоктування, що підтверджується, зокрема, тим фактом, що у контрольній підгр. 1 А бактеріовиділення не припинилось лише у хворих з ПКП менше 3, що визначає даний варіант порушення всмоктування як прямий показ до призначення ін'єкційних ПТП.

Аналіз результатів лікування за терміном припинення бактеріовиділення у підгр. 1 Б продемонстрував вагому роль корекції порушень складу мікрофлори товстого кишечника у підвищенні ефективності лікування ТБ. Так, в основній підгр. 1 Б вже після 2 місяців ІФ бактеріовиділення припинилось у 75 % хворих, що було в 1,3 раза вище, ніж у контрольній підгр. 1 Б ($p < 0,05$). Після прийому 90 доз ПТП в основній підгр. 1 Б бактеріовиділення припинилось у 91,7 % пацієнтів, тобто на 12,8 % частіше порівняно з

контрольною підгр. 1 Б ($p > 0,05$), що свідчить про вагомий вплив нормалізації складу мікробіоценозу кишечника на перебіг ТБ та динаміку його лікування.

Порівнюючи динаміку припинення бактеріовиділення в основних підгрупах 1 А та 1 Б, ми встановили, що відсоток хворих із конверсією мазка мокроти після 60 доз ІФ не різнився в обох підгрупах ($p < 0,05$), що свідчить про високу ефективність застосування ін'єкційних форм ПТП у хворих на ТБ легень із супутнім синдромом мальабсорбції. Тобто парентеральне введення ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу в хворих з вираженим порушенням всмоктування дозволяє досягти такого ж кінцевого результату лікування, як у випадках нормального стану кишкової проникності на фоні корекції ДТК.

Аналіз припинення бактеріовиділення у контрольних підгрупах довів наявність вираженого негативного впливу синдрому порушеного всмоктування у тонкій кишці на ефективність лікування ТБ – у контрольній підгр. 1 А частота конверсії мазка мокроти після прийому 60 доз ПТП була у 1,5 раза нижчою, ніж у контрольній підгр. 1 Б ($p > 0,05$), після 90 доз лікування – у 1,4 раза ($p < 0,05$). Частота лікування без ефекту у контрольній підгр. 1 А була вищою, ніж у контрольній підгр. 1 Б, у 1,3 раза ($p < 0,05$).

Середні терміни припинення бактеріовиділення були найкоротшими у основних підгрупах ($p \leq 0,05$). В основній підгр. 1 А бактеріовиділення припинилось на 0,22 міс. швидше, ніж у контрольній підгр. 1 А ($p \leq 0,05$), у основній підгр. 1 Б – на 0,14 міс. швидше, ніж у контрольній підгр. 1 Б ($p \leq 0,05$).

Тенденція рентгенологічної динаміки співпадала з тенденцією динаміки припинення бактеріовиділення.

Найвищі відсотки хворих з позитивною рентген-динамікою в кінці 2 місяця лікування спостерігалися в основних підгрупах 1 А та 1 Б – у 64,7 % та 66,7 % випадків відповідно ($p > 0,05$), та достовірно перевищували аналогічні показники контрольних груп ($p < 0,05$). Після 90 доз лікування у основній підгр. 1 А частота позитивної рентген-динаміки склала 82,3 %, що було достовірно

вище (у 1,5 раза), ніж у контрольній підгр. 1 А ($p < 0,05$). У основній підгр. 1 Б відсоток осіб із позитивними рентгенологічними змінами становив 87,5 %, що було вищим показником порівняно з контрольною підгр. 1 Б на 13,8 % ($p > 0,05$).

На кінець основного курсу лікування сумарний показник його ефективності при чутливому ВДТБ становив у осн. пігр. 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 ($p > 0,05$).

У хворих, які отримували ін'єкційну форму фторхінолонів, до кінця ІФ ХТ нормалізація загального стану відбулась у всіх пацієнтів, окрім одного, а саме – у 95,8 % хворих, що перевищувало аналогічний показник контрольної підгр. 2 А на 14 % ($p > 0,05$). В основній підгр. 2 Б загальний стан повернувся до задовільного у 92,3 % випадків проти 83,3 % випадків у контрольній підгр. 2 Б ($p > 0,05$).

Ліквідація ІС та БЛС протягом ІФ в основній підгр. 2 А відбулась на 18,3 % та 19 % відповідно частіше, ніж у контрольній підгр. 2 А ($p < 0,05$). В основній підгр. 2 Б ІС та БЛС було усунуто на 9% та 17,3 % випадків частіше, ніж у контрольній підгр. 2 Б ($p > 0,05$ в обох випадках).

Середні терміни зникнення ІС в основних підгрупах були меншими, ніж у контрольних у 1,3 раза як для підгруп А, так і для підгруп Б ($p < 0,05$ в обох випадках). Середні терміни зникнення БЛС були в 1,4 раза коротшими в основній підгр. 2 А порівняно з контрольною підгр. 1 Б ($p < 0,05$) та в 1,2 раза – в основній підгр. 2 Б порівняно з контрольною підгр. 2 Б ($p > 0,05$). Частота та терміни зникнення ІС та БЛС не відрізнялись між основними підгрупами ($p \geq 0,05$).

Динаміка нормалізації ЗАК була значно кращою в основних групах, ніж у контрольних. Так, протягом першої половини ІФ лікування за 4 категорією у основних та контрольних підгрупах відбулось значне зменшення та наближення до норми середнього значення лейкоцитів, нейтрофілів та їх співвідношення, ШОЕ, моноцитів ($p < 0,05$ в усіх випадках). Проте в основних

підгр. 2 А та 2 Б динаміка була значно кращою з боку лейкоцитів та паличкоядерних, сегментоядерних нейтрофілів порівняно з контрольними підгр. 2 А та 2 Б ($p < 0,05$). В основних підгрупах спостерігалось зростання частки лімфоцитів, що свідчило про відновлення Т-клітинної ланки імунітету ($p < 0,05$).

Проте позитивна динаміка ІЕІ була більш вираженою в основних підгрупах. В основній підгр. 2 А динаміка зниження ІК, ЛПм, ЯІ, РВН, ІСНЛ, ІСНМ та підвищення ЛІ була достовірно більш вираженою порівняно з контрольною підгр. 2 А ($p < 0,05$ в усіх випадках). В основній підгр. 2 Б динаміка досліджуваних показників була кращою, проте різниця з контрольною підгрупою не була статистично достовірною ($p > 0,05$ в усіх випадках), ймовірно, внаслідок невеликої кількості хворих у даних підгрупах.

У хворих основних підгруп припинення бактеріовиділення протягом ІФ ХТ спостерігалось частіше, ніж у контрольних підгрупах. В основній підгр. 2 А протягом ІФ знебацилення відбулось у 1,5 раза частіше, ніж у контрольній – у 66,7 % випадків проти 45,5 % відповідно ($p < 0,05$). Найбільша частка у структурі термінів припинення виділення МБТ у основній підгр. 2 А припадала на першу половину ІФ – 87,5 % з усіх випадків знебацилення, при чому у частини хворих бактеріовиділення починало припинялось після першого місяця лікування. У контрольній підгр. 2 А знебацилення почалось з 3 місяця ІФ та найбільш часто відбувалось у другій половині ІФ. Протягом перших 4 місяців ОКХТ в контрольній підгр. 2 А припинення виділення МБТ було лише у 20 % випадків із загальної кількості знебацилених хворих, що у 4,4 раза було нижчим порівняно з основною підгрупою ($p < 0,05$). Середній термін припинення бактеріовиділення в основній підгр. 2 А був у 1,85 раза коротшим, ніж у контрольній підгрупі ($p < 0,05$).

В основній підгр. 2 Б частка хворих, у яких припинилось виділення МБТ протягом ІФ складала 69,2 %, у контрольній підгр. 2 Б – 58,3 %, тобто різниця становила 1,2 раза, проте не була достовірною статистично через незначну

кількість хворих ($p>0,05$). Як і в основній підгр. 2 А, конверсія мокроти в переважній більшості хворих основної підгр. 2 Б відбувалось протягом першої половини ІФ – у 88,9 %, що у 1,6 раза перевищувало аналогічну частоту в контрольній 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 мокроти у основній підгр. 2 А був довшим, ніж в основній підгр. 2 Б, в 1,12 раза, що пов'язано з неповним всмоктуванням пероральних форм ПТП, проте ця різниця не була достовірною статистично, що свідчить про високу ефективність застосування ін'єкційної форми фторхінолонів. У контрольній підгр. 2 А термін конверсії мокроти був у 1,3 раза довшим, ніж у контрольній підгр. 2 Б ($p<0,05$), внаслідок порушення всмоктування ПТП у тонкій кишці.

Після завершення ІФ ОКХТ бактеріовиділення зберігалось у 33,3 % хворих основної підгр. 2 А та 54,5 % хворих контрольної підгр. 2 А ($p<0,05$), 30,8 % хворих основної підгр. 2 Б та 41,7 % хворих контрольної підгр. 2 Б ($p>0,05$).

У динаміці лікування через 2 місяці середній вміст біфідобактерій у основній підгр. 1 А зріс відносно показника до лікування на 15,3 % ($p<0,05$), натомість у контрольній підгр. 1 А, пацієнти якої отримували стандартну терапію без корекції ДТК, вміст біфідобактерій зменшився на 13 % ($p<0,05$). Значні зміни під впливом лікування відбулися з боку лактобактерій, вміст яких у основній підгр. 1 А до кінця ІФ зріс на 24,8 % порівняно з вихідними значеннями до лікування ($p<0,05$), а в контрольній підгр. 1 А зменшився на 10,6 % та становив $4,64\pm 1,24$ lg КУО ($p>0,05$). Середній вміст кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями нормалізувався у основній підгр. 1 А, збільшившись на 12,5% ($p<0,05$), у контрольній підгр. 1 А вміст даних мікроорганізмів зменшився на 12,3 % ($p>0,05$). У кінці 6 місяця

лікування вміст біфідобактерій у основній підгр. 1 А зріс до $8,98 \pm 0,72$ lg КУО/г, що було вірогідно вище показника до лікування та показника через 2 місяці ($p < 0,05$), вміст лактобактерій – до $7,34 \pm 0,69$ lg КУО/г ($p < 0,05$) та кишкових паличок – до $6,17 \pm 0,94$ lg КУО/г ($p < 0,05$). Натомість вміст біфідобактерій, лактобактерій, кишкової палички у контрольній підгр. 1 Б прогресивно знижувався, що в усіх випадках достовірно відрізнялось від показників до лікування та показників через 2 місяці лікування ($p < 0,05$). Вміст ентерококів у пацієнтів основної підгр. 1 А залишався відносно стабільним на фоні прийому пробіотиків ($p > 0,05$). Натомість у контрольній підгр. 1 Б середній вміст ентерококів зменшився через 6 місяців протитуберкульозної терапії до $4,67 \pm 1,46$ lg КУО/г ($p < 0,05$).

У хворих на ВДТБ з нормальним ПКП та легким зниженням цього показника, які отримували модифіковане патогенетичне лікування, вміст біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок збільшився в кінці 2 місяця лікування на 18,3 %, 25,8 % та 12,5 % відповідно, та повністю нормалізувався до кінця 6 місяця лікування ($p < 0,05$ в усіх випадках). Середній вміст ентерококів у основній підгр. 1 Б зріс на 3,4% до кінця 2 місяця лікування ($p > 0,05$) та на 14,8% до кінця 6 місяця ($p < 0,05$). У контрольній підгр. 1 Б спостерігалось прогресивне зниження вмісту всіх досліджуваних облигатних мікроорганізмів, констельованих у товстій кишці, проте показники достовірно різнилися від таких до початку лікування лише через 6 місяців лікування за вмістом лактобактерій та кишкових паличок ($p \leq 0,05$).

Прийом комплексу пре- та пробіотиків хворими на МРТБ зі значними змінами всмоктувальної функції тонкої кишки, не зважаючи на потужну антимікобактеріальну та антибактеріальну терапії, призвів до достовірного підвищення вмісту основних представників облигатної мікрофлори, кількість яких достовірно підвищилась вже до середини ІФ ХТ ($p < 0,05$ в усіх випадках) та максимально наблизилась до нормальних значень до кінця ІФ ХТ ($p < 0,05$ в усіх випадках). У основній підгр. 2 А за 4 місяці лікування середній вміст

біфідобактерій, лактобактерій, кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю та ентерококів підвищився відповідно в 1,2 раза, 1,4 раза, 1,3 раза та 1,1 раза ($p < 0,05$), а до кінця 8 місяця – в 1,6 раза, 1,8 раза, 1,7 раза та 1,2 раза відповідно ($p < 0,05$). У основній підгр. 2 Б до кінця 4 місяця лікування відбулось достовірне зростання вмісту біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок на 21,9 %, 37 % та 30 % відповідно ($p < 0,05$), а також зростання вмісту ентерококів на 4 % ($p > 0,05$). Прийом ПТП хворими на МРТБ підгр. 2 А та 2 Б без проведення корекції ДТК призвів до значного поглиблення патологічних змін з боку показників мікробіоценозу товстого кишечника.

Середній вміст біфідобактерій та лактобактерій у товстому кишечнику хворих на ВІЛ-асоційований ТБ основної групи зріс на 10,4 % та 12,6 % відповідно після 2 місяців лікування ($p > 0,05$ в усіх випадках), на 36,3 % та 38,8 % відповідно в кінці 6 місяця лікування ($p < 0,05$ в усіх випадках). Вміст даних бактерій у контрольній підгр. 3 зменшився протягом перших 2 місяців на 12,7 % та 15,3 % від вихідних значень відповідно, до кінця 6 місяця – на 26,4 % та 22 % відповідно ($p > 0,05$ в усіх випадках).

Таким чином, запропоновані схеми удосконаленого етіотропного та патогенетичного лікування ТБ, які ґрунтуються на диференційованому підході залежно від функціонального стану кишечника, достовірно підвищують ефективність лікування у вигляді скорочення термінів припинення бактеріовиділення, позитивної рентгенологічної динаміки та часу закриття порожнин розпаду легеневої тканини, що призводить до скорочення стаціонарного етапу лікування.

Результати дослідження продемонстрували, що не залежно від фармакорезистентності та ВІЛ-статусу випадків ТБ, прийом ПТП без прикриття пре- та пробіотиками призводить до прогресування вже існуючих дисбіотичних змін у складі мікрофлори товстого та розвитку ДТК у осіб з нормальним станом мікробіоценозу. Найбільш виражені зміни в динаміці лікування спостерігались у хворих, які отримували лікування за 4 категорією, що, найбільш ймовірно,

пов'язано з прийомом потужних антибактеріальних препаратів із широким спектром дії (фторхінолони, аміноглікозиди). Натомість на фоні застосування запропонованої схеми корекції дисбіотичних змін в усіх основних групах відбулось достовірне зростання популяційного рівня найбільш значимих облігатних та факультативних мікроорганізмів та елімінація умовно-патогенної мікрофлори або ж зниження її кількості нижче клінічно значимої.

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 установлено 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 знебацилення 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 стандарних 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 використаних джерел

1. Автандилов Г. Г. Основы патологоанатомической практики / Г. Г. Автандилов. – М.: РМАПО, 1998. – С. 141-144.
2. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 (09). – С. 7-13.
3. Алешукина А. В. Изменение профиля провоспалительных цитокинов в кишечнике человека при дисбактериозе на фоне антибиотикотерапии / А. В. Алеушкина, Э. А. Яговкин, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 6. – С. 81-85.
4. Алешукина А. В. Патогенез дисбактериоза кишечника / А. В. Алешукина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 3. – С. 74-78.
5. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Укр. пульмон. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
6. Антагонистическая активность лактобацилл толстой кишки / М.А. Сухина, О.А. Бургасова, В.Г. Жуховицкий, Н.Д. Ющук // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 1. – С. 41-49.
7. Антоненко П.Б. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.
8. Бабінець Л.С. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті /

Л. С. Бабінець, Ю. В. Коваль, Ю. Я. Коцаба // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 4. – С. 40-42.

9. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень / М.М. Багрій, В.А. Діброва. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.

10. Баланюк І.В. Сучасні дані про зв'язок дисбіозу кишечника й імунітету та їх корекцію пробіотиками / І. В. Баланюк // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4. – С. 96-102.

11. Барышникова Н.Г. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности / Н.Г. Барышникова, Л.Д. Белоусова // Врач. – 2012. – № 1. – С. 26-28.

12. Белокрысенко С.С. Дисбактериоз с точки зрения микробиолога / С. С. Белокрысенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 47-49.

13. Белоусова О.Ю. Використання сучасних функціональних продуктів харчування при закрепах та дисбіозі кишечника / О. Ю. Белоусова // Современная педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 118-122.

14. Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / С. Ф. Блат, А. И. Хавкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 1. – С. 66-72.

15. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника / С. К. Борщ // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 21-26

16. Борщ С.К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кандидозу кишечника / С.К. Борщ // Ліки України. – 2009. – № 9. – С. 107-112.

17. Борщ С.К. Мікробіологічне обґрунтування корекції мікробіоценозу при кишкових дисбактеріозах : Автореф. дис.. кан. мед. наук. : спец. 03.00.07 «Мікробіологія» / С. К. Борщ. – К., 2010. – 23 с.

18. Бугаєнко Н.С. Епідеміологічні особливості поширення ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків у Києві / Н.С. Бугаєнко, Т.А. Сергеева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 34-42.

19. Бялик И. Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистивным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов / И. Б. Бялик // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 11-16.

20. Варченко Ю.А. Ефективність застосування індуктора інтерферону у комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.26 "Фтизіатрія" / Юрій Анатолійович Варченко ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ, [Нац. МУ ім. О.О. Богомольця]. – К., 2015. – 16 с.

21. Васильева И. А. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких / И. А. Васильева, А. Г. Самойлова // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 108-112.

22. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П.Р. Селиверстов, Н.В. Радченко, И.А. Сафроненкова, С.С. Ситкин // Врач. – 2009. – № 10. – С. 27-31.

23. Габорець Т. Л. Сучасний підхід до організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні за принципом "дві хвороби – один пацієнт" / Т. Л. Габорець // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С.90-96.

24. Гапон М.Н. Показатели местной неспецифической резистентности при дисбактериозе толстой кишки / М. Н. Гапон, Л. Н. Терновская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 5. – С. 53-57.

25. Герасимова Н.А. Вплив різних методів введення протитуберкульозних препаратів на їх переносимість при лікуванні хворих на

вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень / Н.А. Герасимова, С.О. Полякова // Український медичний альманах. – 2013. – № 1. – С. 55-56.

26. Давиденко І.С. Методика отримання показника «R/B» (для вимірювання окиснювальної модифікації білків по гістохімічним та цитохімічним препаратам) за допомогою комп'ютерної програми ImageJ (W.Rasband, National Institute of Health, USA, 2015) / І.С. Давиденко // Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.). – Чернівці : ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», 2016. – С. 11-12.

27. Давиденко І.С. Принципи стандартизації гістохімічної методики, придатної для кількісної оцінки, на прикладі методики на окиснювальну модифікацію білків (лекція) / І.С. Давиденко, О.М. Давиденко // Materiály XI mezinárodní vědecko – praktická konference «Přední vědecké novinky – 2015». – Díl 4. Lékařství. Biologické vědy. Ekologie. Zeměpis a geologie. Chemie a chemická technologie. Zemědělství. Zvěrolékařství (Praha, 27 srpna – 05 září 2015 r.). – Praha : «Education and Science» s.r.o., 2015. – S. 12-14.

28. Давиденко І.С. Про деякі обмеження в застосуванні гістохімічної методики вимірювання рівня окиснювальної модифікації білків / І.С. Давиденко // Матеріали 97-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 15, 17, 22 лютого 2016 р.). – Чернівці : ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», 2016. – С. 12-13.

29. Демченко О. М. Ефективність лікування туберкульозу легень в залежності від рівня ізоніазиду в крові / О. М. Демченко, П. Б. Антоненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 122-126.

30. Денисова М.Ф. Применение пробиотика Лактив-Ратиофарм в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов у детей / М.Ф. Денисова, Н. Н. Музыка, Т. А. Лысяная // Современная педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 111-114.

31. Дьяченко А.Г. ВИЧ-инфекция и мукозный иммунитет / А. Г. Дьяченко, С. Л. Грабовый, П. А. Дьяченко // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4. – С. 84-91.

32. Ефективність використання комплексного пробіотичного препарату в корекції дисбіозу кишечника у хворих з хронічними запальними захворюваннями кишечника / Т.Й. Бойко, Л.В. Тропко, Л. Р. Сорочан [та ін.] // Ліки України. – 2012. – № 3/4 (1). – С. 44-47.

33. Ефективність лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого вперше діагностованого туберкульозу легень із застосуванням апротиніну, глутоксиму та лазеротерапії / О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, О.А. Растворов [та ін.] // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2. – С. 25-30.

34. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкулез на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько, Й.Б. Бялик [та ін.] // Укр. хіміотерапевтич. журн. – 2010. – № 2. – С. 33-37.

35. Єсипенко С.В. Аналіз причин поширеності мультирезистентного туберкульозу в Одеській області / С. В. Єсипенко, В. В. Філюк, Н. А. Герасимова // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 85-89.

36. Зайков С.В. Нарушения микробиоценоза кишечника: всегда ли необходимы пробиотики? / С.В. Зайков // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 1-6.

37. Изучение всасывательной функции кишечника на экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации / Л.М.

Яковлева, С.В. Леженина, Ж.В. Маслова, С.В. Куприянов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – №3. – С. 499-502.

38. Использование пробиотиков в клинической практике / Е.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов [и др.] // Лечащий Врач. – 2011. – № 10. – С. 74-78.

39. Капустина О.А. Видовая характеристика и факторы персистенции грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов при инфекционно-воспалительных заболеваниях и дисбиозе кишечника / О. А. Капустина, И. Н. Чайникова, О. Л. Карташова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 37-41.

40. Капустина О.А. Устойчивость грибов рода *Candida* к факторам естественного иммунитета человека / О. А. Капустина, И. Н. Чайникова, О. Л. Карташова // Гигиена и санитария: Двухмес. науч.-практ. журн. – 2012. – № 3. – С. 27-29.

41. Клинико-бактериологические проявления дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующей патологией со стороны желудочно-кишечного тракта / З.Е. Линева, Н.А. Гуляева, М.В. Романова [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №11. – С. 88-93.

42. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію / О. А. Голубовська, О.Д. Ніколаєва, Л.А. Климанська [и др.] // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 5-12.

43. Козак С.С. Селективная деконтаминация при дисбиозах кишечника у детей / С.С. Казак // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 62-64.

44. Комиссарова О. Г. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом / О.Г. Комиссарова, Р. Ю. Абдуллаев // Врач – 2010. – №4. – С. 31-33.

45. Кононский А.И. Гистохимия / А.И. Кононский. – К. : Вища школа, 1976. – С. 104.

46. Конюхов А.Л. Руководство к использованию программного комплекса ImageJ для обработки изображений : учебное пособие / А.Л. Конюхов. – Томск : Кафедра телевидения и управления, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, 2012. – С. 96-103.

47. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю. А. Копанев // Лечащий Врач. – 2009. – № 9. – С. 66-69.

48. Корнага С. І. Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивами туберкульозу легень / С. І. Корнага, І. Т. П'ятночка, Н. В. Тхорик // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 3. – С. 87-89.

49. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулёзом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии / А. Н. Юсубова, В.Н. Кононов, В.А. Дрокин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 26-28.

50. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника на фоне хронических заболеваний печени / Е. Чихаева, П. Селиверстов, В. Добрица [и др.] // Врач. – 2011. – № 3. – С. 18-24.

51. Кривущев Б.И. Дисбактериоз и пробиотики / Б. И. Кривущев // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 75-79.

52. Круглова Л.С. Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции / Л. С. Круглова // Лечащий Врач. – 2012. – № 5. – С. 38-42.

53. Кужко М.М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, Н. И. Линник // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 12-16.

54. Линник М.І. Організація виявлення та лікування хворих на туберкульоз легень і заходи щодо їх поліпшення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : [спец.]14.01.26 "Фтизіатрія" / Микола Іванович

Линник ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. – К., 2015. – 28 с.

55. Луппа Х. Основы гистохимии / Х. Луппа; [пер. с нем. И.Б. Бухвалова, Е.Д. Вальтер]. – М. : Мир, 1980. – С. 69-70.

56. Маев И.В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 7. – С. 44-50.

57. Малкоч А.В. Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры / А. В. Малкоч, С. В. Бельмер // Педиатрия. Журнал им.Г.Н.Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 111-115.

58. Матусевич С.Л. Эффективность курсового использования лактулозы в составе комплексной терапии больных псориазом / С. Л. Матусевич, И. В. Медведева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 1. – С. 86-90.

59. Мельник В. М. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник, І. О. Новожилова. В. Г. Матусевич [и др.] // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 5-10.

60. Мельник В.М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 43-45.

61. Меренцова О.О. Особливості мікробної флори кишківника у хворих з діарейним та констипаційним субтипами синдрому подразненої кишки за матеріалами 10-річних досліджень / О. О. Меренцова, О. П. Корнійчук, В. І. Вдовиченко // Практична медицина. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 120-128.

62. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М.М. Кужко, М.Т. Клименко, Н.М. Гульчук [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 57-64.

63. Молочнокислі бактерії у корекції дисбіозів людини та сучасні проблеми створення пробіотичних препаратів (огляд літератури) / Сахнюк, О.М.; Сурмашева, О.В.; Кривошлик [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 2. – С. 47-53.

64. Мякишева Т. В. Сравнительная характеристика течения лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулёза легких у впервые выявленных больных молодого возраста / Т. В. Мякишева, В. Ю. Мишин // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 96-100.

65. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз у дорослих». – К., 2014. – 177 с.

66. Общая патология человек: руководство для врачей : в 2 т. / [под. ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова]. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 1990. – Т. 1 – С. 44-45.

67. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.О. Чорноус [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 1. – С. 8-12.

68. Осипов М.Ю. Микробный биоценоз кишечника при затяжном и осложненном течении внебольничной пневмонии / М. Ю. Осипов, А. Е. Билев, Ю. А. Осипов // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 52-57.

69. Особенности микробиоценоза толстой кишки при дисбиотических нарушениях / А. В. Валышева, О.Л. Карташова, И. В. Валышева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №1. – С. 67-70.

70. Особенности состава микробиоценоза толстой кишки людей с разной степенью местных метаболических нарушений / М.Н. Гапон, Л.Н.

Терновская, В.Я. Зарубинский [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 6. – С. 93-96.

71. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам / В. Ю. Мишин, О. Г. Комисарова, В. И. Чуканов, А. С. Кононец [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 2. – С. 50-52.

72. Особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / О. С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський [та ін.] // Лікарська справа. – 2013. – № 8. – С. 90-94.

73. Особливості розповсюдження туберкульозу та оцінка протитуберкульозних заходів в Україні / Ю. І. Феценко, В.М. Мельник, С.О. Черенько [и др.] // Журнал Академії мед. наук України. – 2014. – Т.20, № 1. – С. 92-98.

74. Особливості синдрому системної запальної відповіді у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / О. С. Шальмін, Р.М. Ясінський, В.М. Лукомська [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №6. – С. 161-164.

75. Охотникова Е.Н. Микробиоценоз кишечника: основные понятия, нарушения и их коррекция / Е. Н. Охотникова, Т. Н. Ткачева // Мистецтво лікування. – 2010. – № 4. – С. 34-40

76. Оцінка ефективності і переносимості препарату «Лациум» у лікуванні хворих на дисбактеріоз кишечника / Н.В. Харченко, І.С. Марухно, В.В. Харченко, І.А. Коруля // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 2. – С. 100-106.

77. П'ятночка І. Т. Про рецидиви туберкульозу легень / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2. – С.53-54.

78. Павлова Е. С. Эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с патологией желудочно-кишечного тракта : автореф. дис.. кан. мед. наук. : спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е. С. Павлова. – М., 2005. – 115 с.

79. Паліативне лікування хворих з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу / В.П. Мельник, О.В. Панасюк, Т.Г. Хурса [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2. – С. 26-31.

80. Палій І. Г. Порушення мікробіоценозу травного тракту та можливості корекції: чи достатньо володіють проблемою лікарі первинної ланки? / І.Г. Палій, С.В. Заїка // Сімейна медицина. – 2012. – № 4. – С. 14-18.

81. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 97-98.

82. Пасісченко В.О. Експериментальне обґрунтування ефективності пробіотикотерапії при лікарському дисбіозі кишечника: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: [спец.]14.03.05 "Фармакологія" / Валерія Олександрівна Пасісниченко ; Нац. фармацевт. ун-т. – Харків: [б. в.], 2012. – 18 с.

83. Пат. 2202794 Российская Федерация, МПК G01N 33/00. Неинвазивный способ определения проницаемости кишечной стенки / Петров В.И., Новочадов В.В., Смоленов И.В., Дегтева Н.В.; заявитель и патентообладатель Волгоградская медицинская академия. – № 97117667/14; Заявл. 28.10.1997 ; Оpubл. 20.04.2003. – 4 с.

84. Перунова Н.Б. Микробная регуляция биологических свойств бактерий кишечного микросимбиоза человека / Н. Б. Перунова, Е. В. Иванова, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 76-80.

85. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2015. - № 2. - С. 16-29.

86. Пішак В.П. Комп'ютерно-денситометричні та спектральні параметри білкового компонента трофобласта, децидуоцитів, материнських і плодових еритроцитів плаценти при експериментальній гіпохромній анемії вагітних / В.П.Пішак, І.С.Давиденко, Ю.Є.Роговий // Одеський мед. журнал. – 2003. – № 6. – С. 26-29.

87. Позднякова О. Микробиоценоз кишечника у пациентів с бронхіальною астмою / О. Позднякова, А. Байда, В. Батурин // Врач. – 2012. – №10. – С. 76-77.

88. Предко В.А. Кишечник, как источник бактериемии, токсинемии и развития синдрома полиорганной недостаточности / В.А. Предко, Р.Э. Якубцевич, В.В. Спас // Журн. гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – №4 (20). – С. 3-7.

89. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання / Н. А. Литвиненко, С.О. Черенько, М.В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 85–91.

90. Процюк Р.Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні / Р.Г. Процюк, Є.Р. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (5). – С. 69-81.

91. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 9-13.

92. П'ятночка І.Т. Шляхи зниження розповсюдження мультирезистентного туберкульозу з погляду фтизіоепідеміології / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Н. В. Тхорик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 4. – С. 67-71.

93. Радиш Г. В. Ефективність і переносимість геміфлоксацину та інших фторхінолонів у режимах антимікобактеріальної терапії хворих на

мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень / Г. В. Радиш // Туберкульоз, Легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 22-30.

94. Рамзан Н.І. Ефективність лінезоліду в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : [спец.]14.01.26 "Фтизіатрія" / Ніна Ігорівна Рамзан ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. – К., 2015 р. – 18с.

95. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним мультирезистентним туберкульозом легень / Й. Б. Бялик, С. О. Черенько, В. М. Петренко [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 43-46.

96. Результати лікування вперше діагностованого туберкульозу легень у хворих з асоціальною поведінкою / В.А. Калабуха, А.В. Калабуха, О.Ф. Скворцова, Л.В. Холодняк // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 62.

97. Рихліцька К.В. Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім атеросклеротичним ураженням мезентеріальних судин та дисбактеріозом кишечника : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / К.В. Рихліцька; БДМУ. – К., 2010. – 16 с.

98. Руководство по гистологической, гистохимической и иммуногистохимической технике (Учебное пособие для бакалавров) / В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, Н.В. Гольева, Л.С. Куприянова. – Х. : АдВАTM СПД ФО Михайлов Г.Г., 2010. – 152 с.

99. Сергиенко Е.И. Дисбактериоз кишечника / Е. И. Сергиенко, Т. Д. Звягинцева // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 36-40.

100. Симаненков В. И. Возможности пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите / В.И. Симаненков, А.Н. Суворов, О.И.

Соловьева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Выпуск 2. – С. 54-60.

101. Симаненков В. И. Пробиотическая терапия в комплексном лечении пневмонии / В.И. Симаненков, И.Г. Ильяшевич, Н.В. Коновалова // Врач. – 2010. – № 3. – С. 45-48.

102. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Е.В. Мартынова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 11. – С. 40-48.

103. Скворцов В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение / В. В. Скворцов // Лечащий врач: журнал для практикующего врача. – 2008. – № 2. – С. 43-47.

104. Скрыпник И. Н. Эффективность и безопасность современных спорообразующих пробиотиков при лечении нарушений микробиоценоза кишечника / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Здоровье Украины. – 2013. – № 22 (323). – С. 28-30.

105. Старкова О. М. Визначення найбільш вагомих факторів ризику виникнення рецидиву туберкульозу легень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : [спец.]14.01.26 "Фтизіатрія" / Олена Михайлівна Старкова ; ДУ Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. – К. : [б. в.], 2014. – 18 с.

106. Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Г.М. Роєнко, С. О. Черенько, М. В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 42-46.

107. Тодоріко Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі / Л.Д. Тодоріко // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 4. – С. 38-41.

108. Тодоріко Л. Д. Синдром мальабсорбції як прояв системного ефекту при поширених формах туберкульозу легень / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук,

В.П. Шаповалов [и др.]. // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 154.

109. Тодоріко Л. Д. Характеристика супутніх захворювань травної системи та їхня роль у формуванні резистентного туберкульозу легень / Л. Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 3. – С. 68-73.

110. Тодоріко Л.Д. Особливості перебігу коморбідності туберкульозу легень і захворювань органів дихання / Л.Д. Тодоріко, О.В. Підвербецька // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання пульмонології» (Донецьк, 2013 р.). – С. 25-29.

111. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 60-67.

112. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). – К., 2015. – 173 с.

113. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2012-2013 роки) / МОЗ України, Центр мед. статистики МОЗ України ; гол. ред. Ю.І. Фещенко; відп. ред. Голубчиков М.В. [та ін.] – К., 2014. – 75 с.

114. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2001-2013 роки / за ред. О.К. Толстанова. – Київ, 2014. – 128 с.

115. Фадєєнко Г.Д. Нарушение кишечного микробиоценоза и его коррекция при воспалительных заболеваниях кишечника на основе доказательной медицины / Г. Д. Фадєєнко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3. – С. 127-132.

116. Фадєєнко Г.Д. Дисбіотичні порушення кишечника і шляхи їх корекції / Г. Д. Фадєєнко, І. Е. Кушнір // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 2. – С. 30-33.

117. Фальц И.В. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / И.В. Фальц // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 204.
118. Фещенко Ю. І. Епідемія туберкульозу в Україні: історичні аспекти та сучасний стан проблеми / Ю. І. Фещенко, С. А. Черенько // Науковий журнал МОЗ України. – 2012. – № 1 (1). – С. 48-57.
119. Фещенко Ю.І. Нові випадки туберкульозу легень: результати лікування, причини недостатньої ефективності / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О.Черенько // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 567-578.
120. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С. Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, С.Ю. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 17-27.
121. Функциональная активность пищеварительных ферментов при патологии желудочно-кишечного тракта с нарушением микробиоценоза кишечника / Н.Ф. Камакин, И.А. Частоедова, М.С. Григорович, Л.А. Лопатина [и др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 4. – С. 53-57.
122. Харченко Н.В. Актуальные вопросы нарушения биоценоза кишечника / Н. В. Харченко // Сучасні інфекції. – 2011. – № 1. – С. 12-19.
123. Харченко Н.В. Корекція порушень кишкового мікробіоценозу у хворих на функціональну диспепсію, поєднану із синдромом подразненого кишечника / Н. В. Харченко, О. М. Герасименко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4. – С. 40-45.
124. Хасанова Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, В.А. Анохин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 508-512.

125. Хасанова Г.Р. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией / Г.Р. Хасанова, В.А. Анохин, О.И. Биккинина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 34-39.

126. Христич Т.Н. Микробиоценоз кишечника: механизмы развития, клиника дисбиоза и возможная коррекция его нарушений / Т. Н. Христич // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1. – С. 86-91.

127. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 4-11.

128. Цыгина Т.Ю. Проявления дисбактериоза толстой кишки у больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом органов дыхания / Т. Ю. Цыгина, Т. В. Чеботарёва // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 12. – С. 62-68.

129. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування / С. О. Черенько, Н.Л. Литвиненко, А.І. Барбова [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 19–25.

130. Черенько С.О. Особливості перебігу рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та наслідки їх лікування / С.О. Черенько, Г.М. Роєнко, М.В. Погребна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 13-19.

131. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень / О. С. Шальмін, Р.М. Ясінський, О.А. Растворов, Д.В. Мірошніченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 4. – С. 58-63.

132. Чубарян В.Т. Использование особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов с целью оптимизации комбинированной терапии больных туберкулезом легких / автореферат дисс. на соиск. науч. ст. д.мед.н. – 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология. – Волгоград. –

2006. – 44 с.

133. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1 (25). – С. 3-8.

134. Шестаков Г.П. Анализ регионального рынка лекарственных средств и БАД для профилактики и терапии дисбактериоза / Г. П. Шестаков, Ю. Э. Бондаренко // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 27-29.

135. Шилов А. Кишечный дисбиоз различного генеза и пробиотики в практике врача первичного звена / А. Шилов, И. Еремина // Врач. – 2010. – № 11. – С. 51-55.

136. Щелканова, А.И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / А.И. Щелканова, А.В. Кравченко // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 20-24.

137. Alberto M. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management / Alberto Matteelli, Alberto Roggi, Anna C.C. Carvalho // Clinical Epidemiology. – 2014. – № 6. – P. 111–118.

138. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV / K.P. Cain, K.D. McCarthy, C.M. Heilig [et al.] // The New England journal of medicine – 2010. – V. 362, № 8. – P. 707-716.

139. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area : efforts needed towards optimal case management and control / D. Manissero, V. Hollo, E. Huitric [et al.] // Eurosurveillance. – 2010. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.eurosurveillance.org.

140. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-infected patients starting ART / W. Worodria, Marguerite Massinga Loembe, Harriet Mayanja-Kizza [et al.] // Clinical and developmental immunology. – 2011. – V. 11. – P. 1-9.

141. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J. A Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla, G. Battista Migliori // The Lancet Infectious Diseases. – 2010. – V. 10, № 9. – P. 621-629.

142. Brenchley J.M. HIV infection and the gastrointestinal immune system / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Mucosal Immunol.* – 2008. – № 1 (1). – P. 23-30.
143. Caminero J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – V. 14, № 4. – P. 382-390.
144. Caminero J. A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies / J. A. Caminero // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – V. 10, № 8. – P. 829-837.
145. Cherenko S. A. Effectiveness and safety of gatifloxacin in patients with drug resistance tuberculosis before unsuccessfully treated with ofloxacin and ciprofloxacin / S. A. Cherenko, E. R. Tarasenko // *Europ. Respir. J.* – 2006. – V. 28., Suppl. 50., s. 588. – P. 3448.
146. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study / V. Leimane, V. Riekstina, T.H. Holtz [et al.] // *Lancet.* – 2005. – V. 365. – P. 318-326.
147. Clinical trial of the efficacy of linezolid in XDR pulmonary tuberculosis / M. Lee, S. Apari, N. Sigmunt [et al.] // *Berlin. Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – V. 14. – P. 56.
148. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis / R. Y. Akcak, D. Iakur, G. Jifop [et al.] // *McGill University Department of Epidemiology, Statistics and Occupational Health, Montreal, Canada, 2010.* – V. 18, № 10. – P. 1159-1165.
149. De-Souza D.A. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine / D.A. De-Souza, L.J. Greene // *Crit Care Med.* – 2005. – №33 (5). – P. 1125-1135.
150. Downs J.H. The gastrointestinal tract and HIV pathogenesis / J.H. Downs // *S Afr J Clin Nutr.* – 2010. – № 23 (1). – P. 65-68.

151. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: An analysis of surveillance data / Matteo Zignol, Masoud Dara, Anna S. Dean [et al.] // Drug Resistance Updates. – 2013. – Volume 16, Issue 6. – P. 108-115.
152. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership / I. Abubakar, M. Zignol, D. Falzon [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2013. – №13. – P. 529–539.
153. Duarte E. C. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: A case-control study with secondary data / E. C. Duarte, A. L. Bierrenbach, J. B. da Silva // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2009. – № 63. – P. 233-238.
154. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears / A.H. Diacon, R.F. Patientia, A. Venter [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2007. – № 51 (8). – P. 2994-2996.
155. Epidemic spread of multidrug-resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa / Ben J. Marais, Charmaine K. Mlambo, Nalin Rastogi [et al.] // J Clin Microbiol. – 2013. – №51(6). – P. 1818–1825.
156. Erlina B. Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide plasma concentrations in relation to treatment response in Indonesian pulmonary tuberculosis patients / B. Erlina, Carolien Ruesen, Rovina Ruslami // Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – № 57 (8). – P. 3614-3619.
157. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis / K. Nagpal, V. R. Minocha, V. Agrawal, S. Kapur // The American Journal of Surgery. – 2006. – V. 192 (1). – P. 24-28.
158. Ferreira T. ImageJ. User Guide / T. Ferreira, W. Rasband. – New York: National Institute of Health. – 2012. – 187 p.
159. Field Stephen K. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? / K. Stephen Field // Ther Adv Chronic Dis. – 2015. – № 6 (4). – P. 170-184.

160. Franke M. F. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M. F. Franke // CID. – 2008. – V. 46. – P. 1844–1851.
161. Global tuberculosis report. – 2014. – 171 p.
162. Grant A. Managing drug resistant tuberculosis / A. Grant, Ph. Gothard, G. Thwaites // BMJ. – 2008. – V. 337. – P. 564-569.
163. He G. X. Vailability of second-line drugs and anti-tuberculosis drug susceptibility testing in China: a situational analysis / G. X. He, S. van den Hof, M. W. Borgdorff // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – V. 14, № 7. – P. 884–889.
164. Intestinal Barrier Function and Serum Concentrations of Rifampin, Isoniazid and Pyrazinamide in Patients with Pulmonary Tuberculosis / Mônica C. Façanha, Argina M.B. Gondim, Valéria G.F. Pinheiro [et al.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2009. – № 13 (3). – P. 210-217.
165. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis / Rafael Tojo, Adolfo Suárez, Marta G. Clemente [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – V. 20, № 41. – P. 15163-15176.
166. Intestinal Permeability and Malabsorption of Rifampin and Isoniazid in Active Pulmonary Tuberculosis / Valéria G. F. Pinheiro, Lysiane M.A. Ramos, Helena S. A. Monteiro [et al.] // The Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2006. – №10 (6). – P. 374-379.
167. Katiyar S.K. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis / S.K. Katiyar, S. Bihari, S. Prakash // Int J Tuberc Lung Dis. – 2008. – № 12. – P. 139-145.
168. Kliiman K. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB / K. Kliiman, A. Altraja // Eur. Respir. J. – 2009. – № 33. – P. 1085-1094.
169. Lefebvre N. Risk factors for death among tuberculosis cases: analysis of European surveillance data / N. Lefebvre, D. Falzon // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 31. – P. 1256-1260.

170. Linezolid for MDR-TB treatment: the LiMiT study / N. Padayatchi, J. Saukkonen, E. Villarino [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – V. 14. – P. 3.
171. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis / H. Cox, N. Ford, J. Hughes, E. Goemaere // *The Lancet Infectious Diseases.* – 2013. – V. 13, №1. – P. 16.
172. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06 / H.A. Anger, F. Dworkin, S. Sharma [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2010. – V. 65. – P. 775-783.
173. Low antitubercular drug levels in newly infected normal hosts / Jiaranai Khantipongse, Kowit Nambunmee, Sunisa Siri [et al.] // *Asian Biomedicine.* – 2013. – V. 7. – № 3. – P. 407-410.
174. Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels / S.W. Um, S.W. Lee, S.Y. Kwon [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2007. – №11 (9). – P. 972-978.
175. Macfarlane S. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract / S. Macfarlane, G.T. Macfarlane, J.H. Cummings // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – № 24. – P. 701-771.
176. Maher D. Global Epidemiology of Tuberculosis / D. Maher, M. Raviglione // *Clin. Chest Med.* – 2005. – V. 26, № 2. – P. 167-182.
177. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis / Joro Bento, Raquel Duarte, Maria Ceu Brito [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2010. – doi:10.1136/bcr.12.2009.2554.
178. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis / Prema Gurumurthy, Geetha Ramachandran, A.K. Hemanth Kumar [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2004. – № 38. – P. 280-283.
179. Malabsorption syndrome as a manifestation of systemic effects in advanced forms of pulmonary tuberculosis / L.D. Todoriko, I.V. Yeremenchuk, V.P. Shapovalov, T.I. Ilchyshyn // *Буков. мед. вісник.* – 2014. – Том 18, №3. – P. 154-156.

180. Management of multi drug resistance tuberculosis in the field: tuberculosis research centre experience / T. Aleyamma, R. Ramachandran, F. Rehaman [et. al.] // Indian Journal of Tuberculosis. – 2007. – P. 117-124.

181. Men'shchikova E.B. Oxidative stress. Pro-oxidants and anti-oxidants / E.B. Men'shchikova, V.Z. Lankin, N.K. Zenkov. – M.: Slovo, 2006. – 556 p.

182. Migliori G. B. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G. B. Migliori // Eur. Respir. J. – 2008. – V. 31. – P. 1155-1159.

183. Mitnick C.D. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care / C.D. Mitnick, B. McGee, C.A. Peloquin // Expert Opin Pharmacother. – 2009. – V. 10 (3). – P. 381-401.

184. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker, J. Ortmann, G.B. Migliori [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – V. 14. – P. 1700-1706.

185. Multidrug-Resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kahsmir, India / B.S. Datta, G. Hassan, S.M. Kadri [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010. – V. 4 (1). – P. 19-23.

186. Naumova A.N. The efficacy of treatment of patients with drug resistant tuberculosis / A.N. Naumova, V.Y. Mishin, O.G. Komissarova // Eur. Respir. J. – 2007. – V. 30. – P. 420.

187. Onozaki I. Stopping tuberculosis in the 21-st century: goals and strategies / I. Onozaki, M. Raviglione // Respirology. – 2010. – V. 15. – P. 32-43.

188. Palasios L. The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant Tuberculosis / L. Palasios, D. Guerra, K. Liaro // Int. J. Tuber. Lung Dis. – 2009. – V. 7, № 4. – P. 343-346.

189. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial / D. Laureillard [et al.] // AIDS. – 2013. – V. 27, № 16. – P. 2577-2586.

190. Pharmacokinetics of First-Line Tuberculosis Drugs in Tanzanian Patients / Alma Tostmann, Charles M. Mtabho, Hadija H. Semvua [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – V. 57. – № 7. – P. 3208-3213.

191. Resistance to second-line injectable and treatment outcomes in multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases / G.B. Migliori, C. Lange, R. Centis [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – V. 31, № 6. – P. 1155-1559.

192. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries / S. Gupta, R. Granich, A. Date [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – V. 18, № 10. – P. 1149-1158.

193. Rie A.V. Impact of three empirical antituberculosis treatment strategies for people initiating antiretroviral therapy / A.V. Rie, D. Westreich, I. Sanne // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – V. 18, № 11. – P. 1340-1343.

194. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco / K. E. Dooley, O. Lahlou, I. Ghali [et al.] // *BMC Public Health*. – 2011. – <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/140>.

195. Robertson C. M. The systemic inflammatory response syndrome / C. M. Robertson, C. M. Coopersmith // *Microbes and Infection*. – 2006. – V. 8, № 5 – P. 1382-1389.

196. Sacks L.V. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective / L.V. Sacks, R.E. Behrman // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2008. – V. 88 (4). – P. 93–100.

197. Sato K. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A – 549 type II alveolar cell lines / K. Sato, H. Omioka, C. Sano // *J. of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – V. 52. – P. 199–203.

198. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS clinical trials group protocol A5253 / S. Swindells, L. Komarow, S. Tripathy [et al.] //

The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2013. – V. 17, № 4. – P. 532-539.

199. Serum Concentrations of Rifampin, Isoniazid, and Intestinal Absorption, Permeability in Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis / Elizabeth C. Barroso, Valéria G. F. Pinheiro, Mônica C. Façanha [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – № 81(2). – P. 322–329.

200. Sharma S. K. Progress of DOTS in global tuberculosis control / S. K. Sharma, J. J. Liu // *Lancet.* – 2006. – V. 367. – P. 950–952.

201. Shi R. Overview of anti-tuberculosis drugs and their resistance mechanisms / R. Shi, N. Itagaki, I. Sugawara // *Mini. rev. med. chem.* – 2007. – V. 7, № 11. – P. 1177-1185.

202. Sotgiu G. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET / G. Sotgiu // *Eur. Respir. J.* – 2009. – V. 33. – P. 871–881.

203. Stephen M. Collins. A role for the gut microbiota in IBS / Stephen M. Collins // *Gastroenterology & Hepatology.* – 2014. – V. 11. – P. 497-505.

204. The Clinical Pharmacokinetics of Rifampin and Ethambutol in HIV-Infected Persons with Tuberculosis / David C. Perlman, Yoninah Segal, Susan Rosenkranz [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2005. – № 41. – P. 1638-1647.

205. The prevalence of drug resistance tuberculosis in previously treated patients / S. A. Cherenko, L.M. Tsygankova, Ju.A. Senko [et al.] // 18th ERS Annual Congress: abstracts. – Berlin, 2008. – P. 147.

206. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2013. – № 17. – P. 323-333.

207. Therapeutic Drug Monitoring for Slow Response to Tuberculosis Treatment in a State Control Program, Virginia, USA / Scott K. Heysell, Jane L. Moore, Suzanne J. Keller, Eric R. Houpt // *Emerging Infectious Diseases.* – 2010. – V. 16, № 10. – P. 1546-1553.

208. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome / T. Holtz, M. Sternberg, S. Kammerer [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2006. – V. 144. – P. 650-659.

209. Todoriko L. D. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under the conditions of the spread HIV/AIDS epidemic / L. D. Todoriko, A. V. Boiko, I. V. Yeremenchuk // *Бук. мед. вісник* – 2011. – № 3. – С. 249-253.

210. Todoriko L. D. Comparative analysis of the efficiency of different regimens of chemotherapy of patients with pulmonary tuberculosis with unknown susceptibility mycobacteria to antimycobacterial drugs in Bucovina / L. D. Todoriko, V. I. Petrenko, A. V. Boiko // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* – 2011. – № 3. – С. 16-22.

211. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector / D. S. Jeon, Dong Ok Shin, Seung Kyu Park [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – V. 26. – P. 33-41.

212. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis systematic review and meta-analysis / E. Orenstein, S. Basu, N. Shah [et al.] // *Lancet.* – 2009. – V. 452. – P. 137-153.

213. Treatment Outcomes and Survival Based on drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis / D.H. Kim, H.J. Kim, S.K. Park [et al.] // *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2010. – V. 182. – P. 113-119.

214. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes / S. Monge, M. Diez, F. Pulido [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease.* – 2014. – V. 18, № 6. – P. 700-708.

215. Udawadia Z. F. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective / Z.F. Udawadia, T. Sen, G. Moharil // *Eur. Respir. J.* – 2010. – V. 35. – P. 936-938.

216. Velayati A.A. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran / A.A. Velayati // *Chest*. – 2009. – V. 136 (2). – P. 420-425.

217. Wahab F. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in patients at tertiary care hospital, Peshawar / F. Wahab // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2009. – V. 19 (3). – P. 162-164.

218. Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment? / Jakko van Ingen, Rob E. Aarnoutse, Peter R. Donald [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – V. 52, Issue 9. – P. 194-199.

219. WHO. Global tuberculosis report. – Geneva: WHO, 2016. – 201 p.

220. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / WHO/HTM/TB/ 2006.361. – Geneva, Switzerland: WHO, 2008.

221. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response / WHO/HTM/TB/2010.3. – Geneva, Switzerland: WHO, 2010.

222. WHO. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011 / WHO/HTM/TB/2011.3 // Geneva, Switzerland: WHO. – 2011. – 118 p.

223. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report. – 2012. – Geneva, Switzerland. – 273 p.

224. www.cdc.gov/nchstp/tb/ центры по контролю и профилактике заболеваний, отдел борьбы с туберкулезом.

225. www.iuatld.org. – Международный союз по борьбе с туберкулезом (IUATLD).

226. www.stoptb.org/home.html Stop TB – сервер Всесвітньої організації охорони здоров'я, присвячений туберкульозу.

227. Xavier A. S. Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis / A. S. Xavier, M. Lakshmanan // J Pharmacol Pharmacother. – 2014. – № 5 (3). – P. 222-224.

228. Yield of undetected tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection from active case finding in urban Uganda / J.N. Sekandi, J. List, H. Luzze [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – V. 18, № 1. – P. 13-19.

229. Zhang Y. Mechanisms of drug resistance in M.tuberculosis / Y. Zhang, W. Yew // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – № 13. – P. 1320-1330.