

УДК 616.24-502.571.56-042.3

КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ОСЛОЖНЕННЫМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Линева З.Е., Гуляева Н.А., Романова М.В., Антонов С.Н., Иванова Р.П.

ФГАОУ ВПО СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, e-mail: ftiziatra_mi@mail.ru

В результате научных исследований выявлена прямая зависимость глубины дисбиотических нарушений кишечника от продолжительности химиотерапии, характера сопутствующих заболеваний, выраженностью клинических проявлений и стойкостью нарушения функционального состояния печени, трудно поддающихся коррекции гепатопротекторами.

Ключевые слова: туберкулез легких, химиотерапия, дисбактериоз кишечника, гепатотоксические реакции, патология органов пищеварения

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF INTESTINAL DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED BY CONTAMINANT DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Lineva Z.E., Gulyaeva N.A., Romanova M.V., Antonov S.N., Ivanova R.P.

North-Eastern Federal University, Yakutsk, e-mail: ftiziatra_mi@mail.ru

Scientific studies found a direct dependence of the depth dysbiotic bowel disturbances on the duration of chemotherapy, the nature of comorbidities, severity of clinical manifestations and persistent violations of the functional state of the liver that are difficult to correct hepatoprotectors.

Keywords: pulmonary tuberculosis, chemotherapy, intestinal dysbiosis, hepatotoxicity, pathology of the digestive system

Характер воспалительного процесса, его течение и проявление при туберкулезе предусматривают длительность и непрерывность проведения химиотерапии (А.Г. Хоменко, 1988), поэтому, помимо оценки эффективности этиотропной активности химиопрепаратов, приходится учитывать также осложнения, и характер сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта.

В результате длительной химиотерапии происходят выраженные патологические сдвиги в микроэкологической системе пищеварительного тракта – подавление нормальной микрофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и бурное развитие условно-патогенных бактерий.

Под влиянием широкого и длительного применения антибиотиков, химиопрепаратов, являющихся мощным фактором биологической изменчивости микроорганизмов, а также под влиянием воздействия продуктов метаболизма макроорганизма резко усиливаются процессы изменчивости различных биологических свойств вегетирующих бактериальных популяций: изменяется их количественный состав, нарушаются эволюционно сложившиеся взаимоотношения между нормальной микрофлорой и макроорганизмом, разрушаются внутримикробные биоценозы, развиваются дисбактериозы, повреждаются различные

физиологические функции самой микробной клетки (А.Г. Хоменко, И.Р. Дорожкова, Л.Г. Селина, 1984).

Отягощающим фактором местного характера, ведущим к развитию дисбактериоза кишечника, следует отнести поражение слизистой оболочки и последующее снижение барьерной функции эпителия, которое возникает при непосредственном воздействии туберкулостатических препаратов при преимущественно пероральном их применении. Химиопрепараты, повреждая эпителий желудочно-кишечного тракта, создают благоприятные условия для внедрения и развития устойчивых микробов (В.Н. Красноголовец, 1989).

В процессе химиотерапии дисбиотические нарушения наступают не только в микрофлоре кишечника, но и в других областях организма человека.

Глубокие бактериальные сдвиги сопровождаются функциональными нарушениями и воспалительными процессами заинтересованных органов.

Однако патогенетическая роль дисбиоза кишечника до настоящего времени окончательно не установлена, и не может рассматриваться последствием патологии только желудочно-кишечного тракта.

Выяснение и уточнение патогенетического значения дисбактериоза кишечника у больных туберкулезом легких в условиях

длительного применения туберкулостатических препаратов является важной задачей в совершенствовании способов коррекции кишечной микрофлоры.

Приведенные нами бактериологические исследования фекалий у 500 больных с различными клиническими формами легочного туберкулеза, выявили существенные изменения в составе микрофлоры кишечника уже в первые месяцы лечения абсолютного большинства (88,0-92,0%) обследуемых больных.

Стойкие патологические сдвиги в микрорекологии кишечника наблюдались после 2-3 месяцев химиотерапии, характеризующиеся изменением общего числа типичных кишечных палочек, наличием лактозодиффективных эшерихий, появлением гемолитических кишечных палочек, дефицитом основных представителей микробного пейзажа – бифидобактерий, увеличением количества гнилостных, гноеродных, грибковых видов бактерий.

Результаты клинических наблюдений и бактериологических исследований показали, что дисбактериоз кишечника выявляется у 88,0-92,0% больных туберкулезом легких. Патологические сдвиги в составе облигатной микрофлоры, характеризующиеся дефицитом или полным исчезновением бифидобактерий, мы наблюдали у 90,3 (90,3%) больных 1-ой группы и у 88 (88,0%) больных 2-й. Изменения в составе представителей коли-флоры с дисбалансом, в количественном и качественном отношении определялись у 42,0% и у 40,0% больных, соответственно по группам, при

этом с признаками агрессии – гемолиз эритроцитов, отсутствие или замедленный гидролиз лактозы, замещение полноценных эшерихий бактериями *Klebsiella*, *Enteronacter*, *Citrobacter* и других констатированы у 35,0% больных 1-ой группы и у 36,0% больных 2-й группы наблюдения.

Появление в микробном пейзаже в Ig4 и выше бактерий рода *Proteus* наблюдалось у 52,0% больных 1-й группы и 48,0% больных 2-й группы, грибов рода *Candida* у 62,0% и у 58,0% – соответственно по группам, появление стафилококка в 6,0% и 7,0% случаев.

У большинства больных в обеих группах у 63,0% и у 59,0% соответственно констатирован ассоциативный дисбактериоз кишечника, обусловленный микробной ассоциацией из 2-3 представителей условно-патогенных бактерий.

Особый интерес представляет группа больных туберкулезом легких, осложненным дисбактериозом кишечника, с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Материалы об особенностях дисбиотических нарушений кишечника у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями со стороны желудочно-кишечного тракта, мы подвергли тщательному анализу.

Обращало внимание частота сопутствующих заболеваний органов пищеварения у наших больных как в 1-й, (30 больных) так и во 2-й контрольной группе наблюдения (28 больных), о чем свидетельствовали материалы табл. 1

Таблица 1

Частота сопутствующих заболеваний органов пищеварения у больных 1-й и 2-й групп наблюдения

Заболевания органов пищеварения	Основная группа	Контрольная группа
Хронический гастрит с пониженной секреторной деятельностью	17	11
Хронический гастрит с повышенной секреторной деятельностью	3	7
Язвенная болезнь желудка и 12п-кишки	2	1
Хронический холецистит	3	5
Болезнь Боткина в анамнезе	15	12
Сахарный диабет	5	4
Всего:	30	28

Материалы табл. 1 свидетельствуют о том, что среди обследуемых больных 1-й группы заболевания органов пищеварения, в том числе гастродуоденальной зоны имели 30 пациентов, это были хронические гастриты с пониженной секреторной деятельностью у 17, с повышенной секретор-

ной деятельностью у 3, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 2 пациентов, а патологию гепатобилиарной системы диагностировали у 18 больных, в том числе болезнь Боткина в анамнезе у 15, хронические холециститы у 3, сахарным диабетом страдали 5 больных.

Среди больных 2-й группы 28 страдали заболеваниями органов пищеварения, в том числе патологией гастродуоденальной зоны: хронические гепатиты с пониженной секрецией – 11, с повышенной секреторной деятельностью – 7, язвенная болезнь желудка и 12-п кишки констатирована у одного больного. Болезнь Боткина в анамнезе констатирована у 12, хронический холецистит у – 5, сахарный диабет у – 4 больных.

Таким образом, по количеству и характеру сопутствующих заболеваний органов пищеварения обе группы наблюдаемых больных были примерно сопоставимы.

Стойкие патологические сдвиги в микроэкологии кишечника наблюдались после 2-3 месяцев химиотерапии, характеризующиеся изменением общего числа типичных кишечных палочек, наличием лактодефективных эшерихий, появлением гемолитических кишечных палочек, дефицитом основных представителей микробного пейзажа – бифидобактерий, увеличением количества гнилостных, гноеродных, грибковых видов бактерий.

Формирование дисбактериоза кишечника первые 2-3 месяца с момента лечения происходит, по-видимому, в результате срыва адаптационных, защитных, компенсаторных механизмов, когда в условиях непрекращающейся химиотерапии макроорганизм не успевает вырабатывать эффективные защитные механизмы от токсических субстратов, в результате чего развиваются дисбиотические нарушения кишечника различной степени тяжести.

Кишечный дисбактериоз проявлялся резким уменьшением основных представителей микробного пейзажа кишечной микрофлоры – бифидобактерий у 90,3 % больных 1-й группы и у 88,0% больных 2-ой группы. Такое значительное снижение бифидобактерий у больных туберкулезом легких, свидетельствовало о патогенетической роли дефицита бифидобактерий в формировании дисбиоза кишечника и обострении воспалительного процесса в той или иной зоне системы пищеварения. Уменьшение бифидобактерий способствовало увеличению содержания условно-патогенных микроорганизмов, которое в совокупности приводило к возникновению и поддержанию воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте, о чем свидетельствовали материалы фиброгастродуоденоскопических исследований. В табл. 2 представлены данные убедительно доказывающие, что наиболее значимыми бактериальными сдвигами в возникновении воспалительных процессов являются наличие условно-патогенных микроорганизмов в сочетании с дефицитом бифидобактерий.

От заселения пищеварительного тракта определенными видами микроорганизмов зависело формирование нормального микробиоценоза содержимого слизистых оболочек пищеварительного тракта, которое во многом обязано уровню основных представителей нормальной микрофлоры кишечника – бифидобактериям, обеспечивающих так называемую колонизационную резистентность по отношению к посторонним микроорганизмам.

Таблица 2

Дисбиотические нарушения кишечника у больных 1-й группы с сопутствующими заболеваниями пищеварительного тракта

Микрофлора кишечника	Сопутствующие заболевания пищеварительного тракта				
	Гепатохолецистит	Гастрит, дуоденит	Язвенная болезнь	Сахарный диабет	Инфекц. гепатит в анамн.
Патогенные из семейства кишечных	2	13	-	1	9
Кишечная палочка менее 300	3	13	-	3	14
Кишечная палочка более 400	-	4	-	2	1
Киш.пал-ка со слабо фермент. свойствами	2	2	-	2	10
Лактозонегативные энтеробактерии	3	12	-	3	10
Гемолизирующая кишечная палочка	1	5	-	1	6
Кокковые формы		1	-	1	2
Бифидобактерии (дефицит)	3	18	1	5	15
Грибы Candida	3	16	1	5	13
Микробы Proteus	1	14	-	3	8
Всего больных-30					

Результаты табл. 2 свидетельствовали о значительных нарушениях биоценоза у всех 30 обследуемых 1-й группы больных с сопутствующей патологией органов пищеварения, особенно это можно было наблюдать при заболеваниях гастродуоденальной зоны и сахарным диабетом. Количество сопутствующей патологии превышало число больных, что объяснялось сочетанием 2-3 заболеваний у некоторых из них.

Особую группу составляли больные с сахарным диабетом с различной степенью тяжести. У данного контингента больных, наблюдаемых в обеих группах, дисбактериоз кишечника отмечался до начала химиотерапии в 100,0% случаях, при этом у большинства из них в 82,0% и 80,0% соответственно по группам, отмечались выраженные (3-4 степени) дисбиотические нарушения кишечника.

Анализ изучения видового состава микрофлоры кишечника у данной категории больных показал, что дисбиотические состояния обусловлены в основном ассоциациями нескольких различных микробов, где главенствующую роль играют грибы рода *Candida* на фоне бифидобактерий. В результате активации грибов рода *Candida* у части больных развивалась генерализация кандидозной инфекции, характеризующая обильным размножением дрожжеподобных грибов *Candida* на слизистых оболочках различных органов, нахождением их в мокроте, моче, кале, сопровождающиеся выраженной клинической картиной. Клиническая картина грибковых поражений отличалась полиморфностью проявлений. Чаще всего кандидоз слизистых оболочек начинался с ротовой полости и характеризовался покраснением слизистой оболочки с появлением серовато-желтого налета на языке, внутренней поверхности щек, десен, миндалинах, глотки, афтчек, наличием микотических комочков в мокроте. Большинство больных жаловались на выраженную анорексию, общую слабость, похудание, боли в животе различного характера, преимущественно в области пупка, чувство жжения, печения, тяжести в животе, выраженное вздутие кишечника, частый кашицеобразный стул со слизью.

В процессе химиотерапии состояние микробной флоры кишечника оставалось нарушенным или продолжало ухудшаться. Следует заметить, что кроме участия грибов рода *Candida*, в микробных ассоциациях у больных с сахарным диабетом отмечался выраженный дефицит или полное отсутствие в большинстве случаев основных представителей микробного пейзажа – бифидобактерий.

Таким образом, у больных туберкулезом легких, осложненным сахарным диабетом, констатированы выраженные дисбиотические нарушения кишечника до начала химиотерапии, которые усугублялись в процессе проводимого лечения туберкулостатиками. Глубокие изменения биоценоза кишечника у данных больных, выраженные клинические проявления представляли особую трудность в проведении коррекции и лечении выявленных дисбиотических нарушений.

Роль грибов *Candida* при заболеваниях негрибковой природы в настоящее время недостаточно раскрыта. Нарушение видового состава нормальной микрофлоры с участием грибов *Candida* является характерным при дисбактериозе кишечника у больных туберкулезом легких, что подтверждается столь высоким процентом их присутствия в наших наблюдениях (62,0% и 58,0% – соответственно по группам). Этот факт объясняется тем, что в результате длительной, непрерывной, поливалентной химиотерапии происходит угнетение жизнедеятельности многих видов микробов. Это освобождает грибы рода *Candida* от сдерживающего их рост антагонистического влияния и способствует беспрепятственному их размножению. Усугубляющим фактором в формировании кандидозного дисбактериоза кишечника кроме длительного перорального метода введения туберкулостатиков, особенно рифампицина, являющегося антибиотиком широкого спектра действия, является применение в комплексном лечении больных туберкулезом легких кортикостероидов. У таких больных обычно отмечается подавление всех показателей иммунитета. Как известно, существует тесная взаимосвязь между состоянием иммунитета и кандидозом, кандидоз может быть как следствием, так и причиной иммунной недостаточности, что способствует генерализации кандидозной инфекции. Это наблюдается у больных с сахарным диабетом и у пациентов, которым в комплексное лечение подключались кортикостероидные препараты. Приведенные данные дают основание утверждать, что применение иммунокорректоров, также как и антифунгальных средств, является обязательным в коррекции дисбиотических нарушений у данной категории больных.

В структуре кишечного дисбактериоза у наших больных определенную роль занимают дисбиотические нарушения, обусловленные бактериями рода *Proteus*.

Долгое время существовало мнение о безвредности бактерий *Proteus*. Однако, последующие исследования показали, что бактерии *Proteus* являются патогенными

для человека. Учащение заболеваний, вызываемых бактериями рода *Proteus*, связывают в первую очередь с широким применением антибиотиков, химиопрепаратов (В.Н. Красноголовец, 1990, Куваева И.Б., Ладодо К.С., 1991) Дисбактериоз кишечника, обусловленный бактериями рода *Proteus*, выявлялся нами, как сказано выше, у 52,0% – 48,0% больных, соответственно по группам наблюдения.

Клинически протейный дисбактериоз кишечника проявлялся анорексией, горечью во рту, тошнотой, постоянными, тупыми болями в животе неустойчивым, кашицеобразным, светлым стулом со слизью, выраженным метеоризмом. При осмотре, у таких больных – язык сухой, обложенный, покрытый белым налетом. При пальпации живота отмечалась болезненность по ходу толстой кишки.

Следует заметить, что клинические проявления характеризовались хроническим, торпидным течением, длительным и упорным нахождением бактерий при повторных бактериологических исследований фекалий на дисбактериоз кишечника, трудно поддающихся коррекции и устранению.

Значительное внимание мы уделяли изучению состояния слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных легочным туберкулезом. Обращало внимание, что у этой категории больных выявлялись наиболее глубокие, 3-4 степени тяжести, дисбиотические нарушения кишечника.

Также установлено, что кишечный дисбактериоз проявлялся прежде всего уменьшением или полным отсутствием основных представителей микробного пейзажа – бифидобактерий. Так, достаточное количество бифидобактерий обнаружено лишь у 5 больных (10,0%) 1-й группы и у 3 больных (15,0%) 2-й, у остальных больных в обеих группах наблюдения имело место снижение или полное отсутствие бифидофлоры. Значительная частота дефицита бифидобактерий у пациентов с патологией гастродуоденальной и гепатобилиарной систем свидетельствовала о патогенетической роли дефицита бифидобактерий в развитии гастроэнтерологических заболеваний. У этой же группы больных на фоне значительного дефицита бифидобактерий выявлялось повышенное содержание условно-патогенных микроорганизмов, среди которых лидировали бактерии *Proteus*, грибы рода *Candida*, а также их ассоциации с гемолизирующими эшерихиями, стафилококками, объективно свидетельствующие о выраженных воспалительных процессах в гастродуоденальной зоне и об отчетливой частоте обострения воспалительного про-

цесса (30,0%) в той или иной системе пищеварения.

С этой целью, 50 больным 1-ой группы и 20 больным 2-й группы были проведены фиброгастродуоденоскопические исследования, результаты которых показали, что у всех обследуемых больных обеих групп констатированы изменения со стороны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, проявившиеся в виде поверхностного, катарального гастрита у 30 больных (60,0%) 1-ой группы и у 10 больных (50,0%) 2-й; у 15 (30,0%) и 6 (30,0%), соответственно по группам, имелись признаки эрозивного поражения желудка и луковицы 12-перстной кишки; у 5 больных (10,0%) 1-ой группы и у 10 (50,0%) 2-й группы наблюдался дуоденальгастральный рефлюкс желчи.

При фиброгастроскопическом исследовании у данных больных в желудке обнаруживалось большое количество слизи, иногда с примесью желчи, отмечались гиперемия и отек слизистой желудка и 12-перстной кишки, единичные или множественные плоские петехии, наличие дуоденогастрального рефлюкса.

Клиническая симптоматика характеризовалась полиморфизмом проявлений со стороны пищеварительного тракта: наиболее выраженные клинические признаки нарушения наблюдались у больных с эрозивным гастритом, дуоденитом и явлениями дуоденогастрального рефлюкса, которые проявлялись в виде непостоянных, тупых болей в эпигастральной области, вокруг пупка, чувства жжения, кислой отрыжки, тошноты, натощак, изжоги, горечи во рту, анорексии, упорного метеоризма, неустойчивого кашицеобразного стула со слизью, а иногда с примесью крови, реже запоров.

Как известно, при дисбактериозе кишечника нарушается участие нормальной микрофлоры в процессе детоксикации, страдает ее антагонистическая, витаминно-ферментная, иммунизирующая роль.

Так, у 80,0% больных с 3-4 степенью тяжести дисбиотических нарушений кишечника констатировались выраженные побочные реакции от туберкулостатических препаратов в виде гепатотоксических реакций. Общая частота отрицательных реакций гепатотоксического характера у больных в обеих группах наблюдения составила 25,0%, появление тяжелых побочных осложнений, требующих отмены химиотерапии была у 5,0%–7,0% (соответственно по группам).

Биохимическим скринингом функционального состояния печени служили показатели активности аланинаминотрансфе-

разы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, тимоловой, сулемовой проб, общего билирубина и его фракций, показатели белкового обмена.

Гепатотоксические реакции у больных обеих групп, осложненным дисбактериозом кишечника 3-4 степени тяжести, сопровождались увеличением содержания общего билирубина, которое являлось отчетливо повышенным, но не превышало удвоенную норму.

Наиболее отчетливо обнаруживалось повышение активности ферментов, в большинстве случаев показатели АСТ и АЛТ выходили за пределы удвоенной или утроенной нормы. Одновременно констатировались измененные показатели осадочных проб: снижение сулемовой пробы ниже 1,4 ед., повышение показателей тимоловой пробы в 2-3 раза.

Показатели белкового обмена проявлялись снижением общего уровня белка, как правило, у больных с 4-й степенью дисбиоза кишечника, диспротеинемией, нарушением альбумино-глобулинового индекса.

Нами также отмечена отчетливая связь отрицательных эффектов при химиотерапии, характеризующихся значительной выраженностью клинических проявлений, стойкостью расстройств функционального состояния печени, трудно поддающихся корригирующей терапии, с глубиной дисбиотических нарушений кишечника.

Таким образом, в результате длительной химиотерапии развиваются глубокие дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника у абсолютного большинства больных туберкулезом легких, при этом:

– ведущее значение в формировании дисбактериоза кишечника имеет дефицит бифидофлоры, на фоне которого создаются условия для заселения условно-патогенных микроорганизмов и реализации их патогенных свойств,

– дефицит бифидобактерий выступает в роли патогенетического звена, а условно-патогенная флора в качестве этиологического фактора, так как от уровня бифидофлоры во многом зависит состояние колонизационной резистентности, обеспечивающей предотвращение заселения организма посторонними микроорганизмами и рассматривающийся как фактор неспецифической защиты.

– воспалительные диспепсические расстройства, стойкие нарушения функционального состояния печени, низкая эффективность или неэффективность лечения гепатопротекторами могут свидетельствовать о развитии глубоких дисбиотических нарушениях кишечника у больных туберкулезом легких, формирующихся в результате длительной химиотерапии.

– констатирована корреляционная связь частоты обострения клинических проявлений гастроэнтерологических заболеваний с выраженностью бактериальных сдвигов в составе нормальной кишечной флоры,

– выраженные гепатотоксические реакции убедительно свидетельствовали о глубоких изменениях со стороны слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у больных с 3-4 степенями тяжести дисбактериоза кишечника, формирующегося в процессе длительной химиотерапии и представляющего наибольшую трудность в лечении и устранении названных нарушений и клинических признаков нарушения функционального состояния желудка и 12-перстной кишки.

Выяснение механизмов побочных явлений при дисбактериозе кишечника, формирующегося в условиях длительной химиотерапии, представляет особый интерес и имеет важное практическое значение. Знание причин и механизмов развития отрицательных эффектов у больных туберкулезом легких, осложненного дисбиозом кишечника, необходимо для проведения целенаправленной коррекции и устранения побочных реакций в каждом конкретном случае.

Список литературы

1. Красноголовец В.Н., Дисбактериоз кишечника – М.: Москва, 1990. – 206 с.
2. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
3. Мишин В.Ю. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания. – М.: Триада, 2003. – 87 с.
4. Мишин В.Ю., Чуканова В.И. Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2003. – 207 с.
5. Хоменко А.Г. Методика современной химиотерапии туберкулеза // Пробл. туберк. – 1988. – № 9. – С. 57-61.