

ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ТЕРАПИЮ



Е.О. Брюхачева, Ю.В. Захарова, Л.Ю. Отдушкина, Т.В. Пьянзова

ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Резюме. Прогресс изучения микробиома у детей и подростков, его влияние на поддержание здоровья рассматривается как одно из наиболее значимых достижений современной медицины. У детей при различных заболеваниях изменяются качественные и количественные показатели микрофлоры кишечного тракта, что служит причиной развития дисбактериоза. Изучение изменений в состоянии микрофлоры кишечника у детей при лечении противотуберкулезными препаратами сохранило свою значимость и актуальность поскольку исследований в этой области недостаточно, что требует более подробного анализа данной проблемы. В представленной статье оценивается состояние микробного биоценоза кишечника детей, получающих противотуберкулезное лечение. Цель исследования: изучить микробный пейзаж толстокишечного содержания у детей, получающих противотуберкулезную терапию. *Материалы и методы.* В исследовании включены 24 ребенка с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания, получающих лечение в условиях круглосуточного стационара Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой. Исследование кишечной микрофлоры проводили количественным бактериологическим методом. Материалом исследования служил кал, забранный в стерильный одноразовый контейнер, который доставляли на базу кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. *Результаты.* У всех детей, получающих противотуберкулезную терапию, был выявлен дисбиоз с преобладанием микроразнообразия нарушений II (41,7%) и III (37,3%) степени. Микробный пейзаж кишечника характеризовался снижением количественного содержания представителей облигатной флоры *Bifidobacterium* spp. у 66,7% детей и *Lactobacillus* spp. у 45,8%, увеличением количества факультативных микроорганизмов — *E. coli* lac+ и *Citrobacter freundii* — у 12,5%. Поддержание полноценной и активной нормобиоты кишечника возможно при обеспечении ее динамического контроля у больных туберкулезом детей во время лечения. Результаты изучения особенностей микробиоты позволяют предположить, что пациенты нуждаются в пробиотической терапии во время лечения туберкулеза. *Выводы.* Микроразнообразные нарушения у детей при противотуберкулезной терапии характеризовались снижением количественного содержания представителей облигатной флоры и увеличением количества факультативных микроорганизмов. Также в материале были выделены различные виды грибов рода *Candida*.

Ключевые слова: микрофлора кишечника у детей, противотуберкулезное лечение, дисбиоз кишечника, туберкулез у детей, микробиота, лактобактерии, бифидобактерии.

Адрес для переписки:

Брюхачева Екатерина Олеговна
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А,
ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский
университет.
Тел.: 8 (3842) 54-56-51.
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Contacts:

Ekaterina O. Bryukhacheva
650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilov str., 22A,
Kemerovo State Medical University.
Phone: +7 (3842) 54-56-51.
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Для цитирования:

Брюхачева Е.О., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Пьянзова Т.В.
Характеристика кишечной микрофлоры у детей, получающих
противотуберкулезную терапию // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13,
№ 1. С. 156–160. doi: 10.15789/2220-7619-COT-2037

Citation:

Bryukhacheva E.O., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Pyanzova T.V.
Characteristics of the intestinal microflora in children receiving anti-
tuberculosis therapy // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 156–160. doi: 10.15789/
2220-7619-COT-2037

CHARACTERISTICS OF THE INTESTINAL MICROFLORA IN CHILDREN RECEIVING ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY

Bryukhacheva E.O., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Pyanzova T.V.

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Abstract. The progress in investigating microbiome in children and adolescents as well as its impact on maintaining health is considered one of the most significant achievements of modern medicine. In children with various diseases, the qualitative and quantitative indicators of the intestinal microflora change, which causes the development of dysbiosis. The assessing changes in intestinal microflora in children during treatment with anti-tuberculosis drugs has retained its importance and relevance due to insufficient data in the field, which requires a more detailed understanding of this problem. The presented article assesses the state of gut microbial biocenosis in children receiving anti-tuberculosis treatment. The purpose of the study: to study the microbial landscape of the colonic contents in children receiving anti-tuberculosis therapy. *Materials and methods.* The study included 24 children with verified tuberculosis of the respiratory organs receiving treatment in a 24-hour hospital of the Kuzbass Clinical Phthisiopulmonological Medical Center named after I.F. Kopylova. The study of intestinal microflora was carried out by a quantitative bacteriological method. The material of the study was feces collected in a sterile disposable container, which was delivered to the Department of Microbiology, Immunology and Virology of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health. *Results.* Dysbiosis with predominance of microecological disorders of II (41.7%) and III (37.3%) degrees was detected in all children receiving anti-tuberculosis therapy. The microbial landscape of the intestine was characterized by a decrease in the quantitative content of representatives of the obligate flora *Bifidobacterium* spp. in 66.7% of children and *Lactobacillus* spp. in 45.8%, an increase in the number of facultative microorganisms: *E. coli* lac⁺ and *Citrobacter freundii* in 12.5%. Maintaining a full-fledged and active intestinal normobiota is possible by ensuring its dynamic control in children with tuberculosis during treatment. The results of studying the characteristics of the microbiota suggest that patients need probiotic therapy during the treatment of tuberculosis. *Conclusion.* Microecological disorders in children with tuberculosis therapy were characterized by a decrease in the quantitative content of representatives of obligate flora and an increase in the number of facultative microorganisms. Also in the material, various types of fungi of the genus *Candida* were identified.

Key words: *intestinal microflora in children, anti-tuberculosis treatment, intestinal dysbiosis, tuberculosis in children, microbiota, lactobacilli, bifidobacteria.*

Введение

В кишечнике здорового человека находится более 300 видов различных микроорганизмов [3]. Кишечная микрофлора за счет своего состава способна оказывать влияние на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и на формирование иммунитета [7, 12, 14].

У детей при различных заболеваниях, как инфекционных, так и неинфекционных, изменяются качественные и количественные показатели микрофлоры кишечного тракта [4]. Первопричинами дисбактериоза могут быть: заболевания органов пищеварения, перенесенные острые кишечные инфекции, длительный прием антибактериальных препаратов, диеты и стрессовые ситуации [2, 5]. Клиническую картину дисбаланса кишечной микрофлоры можно узнать по таким жалобам как метеоризм, чувство тяжести в животе, боль, неустойчивый стул [1]. При нарушении микробиоты снижается иммунная защита, в том числе и в отношении туберкулезной инфекции [10, 13]. Также в литературе имеются данные о негативном воздействии на микрофлору кишечника противотуберкулезных препаратов (ПТП), способных вызвать глубокий и стойкий дисбиоз [8, 9, 11].

Изучение изменений в состоянии микрофлоры кишечника у детей при лечении противотуберкулезными препаратами сохранило свою значимость и актуальность, поскольку исследований в этой области недостаточно, они противоречивы или выполнены без учета режима противотуберкулезной терапии.

Цель исследования: изучить микробный пейзаж толстокишечного содержимого у детей, получающих противотуберкулезную терапию.

Материалы и методы

В исследование включены 24 ребенка, которые получали лечение в Кузбасском клиническом фтизиопульмонологическом медицинском центре им. И.Ф. Копыловой. Пациенты в возрасте от 9 до 17 лет включительно, без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Гендерный состав представлен 15 (62,5%) девочками и 9 (37,5%) мальчиками, средний возраст — 12,5 (10,75; 16,25) лет. Среди клинических форм преобладали инфильтративный туберкулез — у 9 (37,5%) детей и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — у 8 (33,3). Реже встречался очаговый туберкулез — у 4 (16,7%) детей, туберкулезный плеврит — у 2 (8,3%), диссеми-

нированный туберкулез легких — у 1 (4,2%) пациента. Дети получали лечение по IV, V режиму химиотерапии (ХТ), среднее количество полученных доз — 78 (27,0; 121,0).

Исследование кишечной микрофлоры проводили количественным бактериологическим методом. Материалом исследования служил кал, забранный в стерильный одноразовый контейнер, который доставляли в бактериологическую лабораторию кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Разведения осуществлялись в стерильном физиологическом растворе, определяли pH, выполняли посевы на селективные и дифференциально-диагностические среды. Биохимические свойства изучали при помощи коммерческих тест-систем АНАЭРО-TEST 23 (Lachema Diagnostica s.r.o., Чехия), STAPHYtest 16 (Lachema Diagnostica s.r.o., Чехия), ENTEROtest 24 (Lachema Diagnostica s.r.o., Чехия), AUXOCOLOR (BioRad, Франция). Результаты интерпретировали на основании региональных норм и отраслевого стандарта [6].

Результаты

По данным бактериологического исследования у всех пациентов наблюдались нарушения микрофлоры кишечника. Дисбиотические на-

рушения III степени отмечались у 9 (37,5%) детей, II степени — у 10 (41,7%) человек, I степени — у 5 (20,8%) больных. Состав представителей микрофлоры кишечника у детей с туберкулезом органов дыхания представлен в таблице.

У 16 (66,7%) пациентов выявлено снижение количества представителей рода *Bifidobacterium* spp., по сравнению с едиными нормами. Также выявлено снижение количества *Lactobacillus* spp. у 11 (45,8%) пациентов. *Clostridium* и *Klebsiella* и *Proteus* в 95,8% обнаруживались в титрах, не превышающих значения нормы. Среди условно-патогенных бактерий преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, увеличение лактозоположительной кишечной палочки встречалось у 3 (12,5%) детей, а снижение — у 5 (20,8%) пациентов. Количественный уровень лактозоотрицательных и гемолизинпродуцирующих кишечных палочек у 95,8% пациентов соответствовал норме. Кокковая условно-патогенная микрофлора была представлена бактериями рода *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Среди стафилококков были выявлено увеличение *S. simulans*, *S. lentus*, *S. epidermidis*, а количество *S. aureus* соответствовало нормам. Содержание энтерококков было снижено у 13 (54,2%) детей, были идентифицированы *E. faecalis*, *E. faecium*. О нарушениях в составе микрофлоры свидетельствует появление *Providencia rettgeri* до 3×10^5 (4,2%), *Citrobacter*

Таблица. Состав микрофлоры кишечника детей с туберкулезом

Table. Composition of intestinal microflora of tuberculosis patients

Группа Group	Представители микрофлоры Representatives of microflora	Полученное значение, lg КОЕ/г Value obtained, lg CFU/g	Норма, lg КОЕ/г Norm, lg CFU/g	Результат Result
		Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
Облигатная анаэробная микрофлора Obligate anaerobic microflora	<i>Bifidobacterium</i> spp.	7,0 (7; 9)	9,5 (9;10)	↓
	<i>Lactobacillus</i> spp.	7,0 (6; 8)	7,5 (7; 8)	↓
Факультативная Грам– микрофлора Facultative Gram– microflora	<i>E. coli</i> lac+	8,0 (6; 8)	7,5 (7; 8)	↑
	<i>E. coli</i> lac–	4,0 (4; 4)	3 (2; 4)	Норма Norm
	<i>E. coli</i> hly+	4,0 (4; 4)	3 (2; 4)	Норма Norm
	Другие условно-патогенные энтеробактерии Other opportunistic enterobacteria	4,0 (4; 5)	3 (2; 4)	↑
Факультативная Грам+ микрофлора Facultative Gram+ microflora	<i>Enterococcus</i> spp.	5,0 (4; 6)	6,5 (6; 7)	↓
	<i>S. epidermidis</i>	2,0 (2; 4)	4 (3; 5)	↓
	<i>Streptococcus</i> spp. hly+	4,0 (4; 4)	3 (2; 4)	Норма Norm
Грибы Yeast	<i>Candida</i>	4,0 (2,75; 5)	3 (2; 4)	↑

Примечание. lg КОЕ/г — логарифм колониеобразующих единиц на грамм материала, Me — медиана.

Note. lg CFU/g — logarithm of colony forming units per gram of material, Me — median.

freundii до 4×10^6 (12,5%), *Citrobacter diversus* до 3×10^6 (4,2%), *Enterobacter agglomerans* до 1×10^8 (4,2%), *Hafnia alvei* до 6×10^6 (4,2%).

Грибы рода *Candida* обнаружены в кишечном содержимом у 16 (66,7%) детей. Видовая структура грибов представлена на рисунке. Установлено существенное преобладание *C. albicans*. При исследовании рН материала наблюдалась слабокислая реакция с Me 6,5 (6,0; 6,63), что может свидетельствовать об активации патогенной микрофлоры и сбоях в работе ферментативной системы.

Как и в литературных данных [9, 11], было выявлено негативное воздействие ПТП на микрофлору кишечника, однако впервые было рассмотрено такое влияние у детей, получающих терапию по IV и V режимам с включением препаратов, входящих в данные схемы. Факторы, обуславливающие развитие дисбиоза, многообразны. Прежде всего, причиной его развития может явиться использование антибактериальных препаратов для лечения туберкулеза. Наличие заболевания туберкулезом создает предпосылки для возникновения выраженных нарушений микробиоценоза. Дисбиотическое состояние усугубляет нарушения иммунной системы, способствуя затяжному течению заболевания туберкулезом и развитию осложнений у детей.

Таким образом, поддержание полноценной и активной нормобиоты кишечника возможно при обеспечении ее динамического контроля у больных туберкулезом детей во время лечения по IV, V режиму ХТ. Результаты изучения

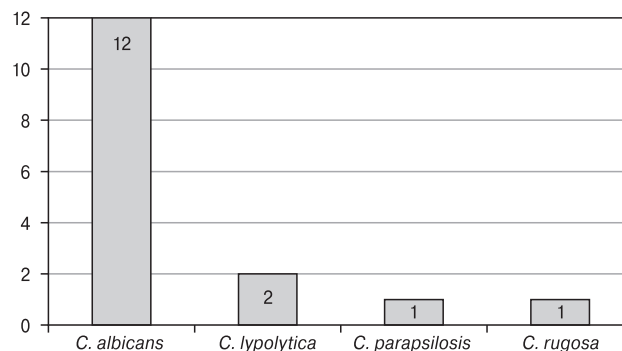


Рисунок. Характеристика структуры выделенных грибов рода *Candida* в кишечном биотопе пациентов

Figure. Characteristics of the pattern of isolated *Candida* genus in the intestinal biotope of the patients

особенностей микробиоты позволяют предположить, что пациенты нуждаются в пробиотической терапии во время лечения туберкулеза. Исследованиями различных авторов установлено, что при лечении кишечного дисбактериоза предпочтение отводится бифидосодержащим препаратам, которые обладают свойством восстанавливать данные звенья микробиоценоза [4, 8]. Это обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению возможностей профилактики и коррекции нарушений кишечной микрофлоры у детей, получающих терапию в связи с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью.

Список литературы/References

1. Голошубина В.В., Трухан Д.И., Багишева Н.В. Нарушения кишечного микробиоценоза: актуальные аспекты терминологии, клиники, профилактики // Русский медицинский журнал. 2020. Т. 28, № 12. С. 17–22. [Goloshubina V.V., Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Intestinal microbiocenosis disorder: current aspects of terminology, clinical picture and prevention. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal*, 2020, vol. 28, no. 12, pp. 17–22. (In Russ.)]
2. Демидова Е.С. Патогенетические аспекты дисбактериоза и принципы лечения // Авиценна. 2021. № 91. С. 6–7. [Demidova E.S. Pathogenetic aspects of dysbacteriosis and principles of treatment. *Avitsenna = Avicenna*, 2021, no. 91, pp. 6–7. (In Russ.)]
3. Дусмагамбетова А.М., Дусмагамбетов М.У., Жусупов Б.З. Значение грамположительных кокков в развитии дисбактериоза кишечника // American Scientific Journal. 2020. № 43. С. 21–23. [Dusmagambetova A.M., Dusmagambetov M.U., Zhusupov B.Z. The significance of gram-positive cocci in the development of intestinal dysbiosis. *American Scientific Journal*, 2020, no. 43, pp. 21–23. (In Russ.)]
4. Едгорова Н.Т. Изучение состояния микрофлоры кишечника у детей при дисбактериозе (Республика Узбекистан) // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine : Collection of scientific articles IX International correspondence scientific specialized conference, Boston, USA, 03 февраля 2019 года. Boston, USA: Problems of Science, 2019. С. 58–64. [Edgorova N.T. Study of the state of intestinal microflora in children with dysbacteriosis (Republic of Uzbekistan). International scientific review of the problems of natural sciences and medicine: Collection of scientific articles IX International correspondence scientific specialized conference, Boston, USA, February 03, 2019. *Boston, USA: Problems of Science*, 2019, pp. 58–64. (In Russ.)]
5. Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 7. С. 2–6. [Lazebnik L.B. Innovations in the correction of intestinal dysbiosis of various origins. *Russkij medicinskij zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical review*, 2018, vol. 2, no. 7, pp. 2–6. (In Russ.)]
6. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»: приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. [Approval of the industry standard “Protocol of patient management. Intestinal dysbacteriosis”: order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231. June 9, 2003. (In Russ.)] URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119089>
7. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 5. С. 37–43. [Puzanov V.A., Komissarova O.G., Nikonenko B.V. Bacterial microbiota of lower gut and bronchi in tuberculosis patients. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 5, pp. 37–43. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43

8. Холодов А.А. Характеристика кишечного микробиоценоза больных туберкулезом с различным ВИЧ статусом // *Scientist*. 2022. Т. 21, № 3. С. 40–43. [Kholodov A.A. Characteristics of the intestinal microbiocenosis of tuberculosis patients with different HIV status. *Scientist*, 2022, vol. 21, no. 3, pp. 40–43. (In Russ.)]
9. Холодов А.А., Захарова Ю.В., Отдушкина Л.Ю., Пьянзова Т.В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулезной терапии // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 4. С. 46–51. [Kholodov A.A., Zakharova Yu.V., Otdushkina L.Yu., Pyanzova T.V. Risk factors of dyspeptic syndrome in patients staying in a tuberculosis in-patient unit and the state of intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 4, pp. 46–51. (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51
10. Dumas A., Corral D., Colom A., Levillain F., Peixoto A., Hudrisier D., Poquet Y., Neyrolles O. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2656. doi: 10.3389/fimmu.2018.02656
11. Eribo O.A., du Plessis N., Ozturk M., Guler R., Walzl G., Chegou N.N. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell. Mol. Life Sci.*, 2020, vol. 77, no. 8, pp. 1497–1509. doi: 10.1007/s00018-019-03370-4
12. Ferretti P., Pasolli E., Tett A., Asnicar F., Gorfer V., Fedi S., Armanini F., Truong D.T., Manara S., Zolfo M., Beghini F., Bertorelli R., De Sanctis V., Bariletti I., Canto R., Clementi R., Cologna M., Crifò T., Cusumano G., Gottardi S., Innamorati C., Masè C., Postai D., Savoì D., Duranti S., Lugli G.A., Mancabelli L., Turroni F., Ferrario C., Milani C., Mangifesta M., Anzalone R., Viappiani A., Yassour M., Vlamakis H., Xavier R., Collado C.M., Koren O., Tateo S., Soffiati M., Pedrotti A., Ventura M., Huttenhower C., Bork P., Segata N. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell. Host Microbe*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 133–145.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005
13. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A., Fontes G., Menzies D., Xia J., Divangahi M., King I.L. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 772–783. doi: 10.1038/s41385-019-0147-3
14. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., Ross M.C., Lloyd R.E., Doddapaneni H., Metcalf G.A., Muzny D., Gibbs R.A., Vatanen T., Huttenhower C., Xavier R.J., Rewers M., Hagopian W., Toppari J., Ziegler A.G., She J.X., Akolkar B., Lernmark A., Hyoty H., Vehik K., Krischer J.P., Petrosino J.F. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, 2018, vol. 562, no. 7728, pp. 583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x

Авторы:

Брюхачева Е.О., аспирант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

Захарова Ю.В., д.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

Отдушкина Л.Ю., ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия;

Пьянзова Т.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Authors:

Bryukhacheva E.O., PhD Candidate, Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

Zakharova Yu.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

Otdushkina L.Yu., Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation;

Pyanzova T.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation.

Поступила в редакцию 23.09.2022
Принята к печати 11.02.2023

Received 23.09.2022
Accepted 11.02.2023