

# ФАКТОРЫ РИСКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ОБЛИГАТНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А.А. Холодов<sup>1</sup>, Е.О. Брюхачева<sup>1</sup>, Н.В. Лузина<sup>2</sup>, Л.Ю. Отдушкина<sup>1</sup>, Ю.В. Захарова<sup>1</sup>, Т.В. Пьянзова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой, Кемерово, Россия

## Risk factors of microbiological ineffectiveness of complex probiotic therapy against obligate intestinal microflora in patients with multidrug-resistant tuberculosis

A.A. Kholodov<sup>1</sup>, E.O. Bryukhacheva<sup>1</sup>, N.V. Luzina<sup>2</sup>, L.Yu. Otduhkina<sup>1</sup>, Yu.V. Zakharova<sup>1</sup>, T.V. Pianzova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Kuzbass Clinical Phthisiopulmonology Medical Center named after I.F. Kopylova, Kemerovo, Russia

### Резюме

Целью работы являлось выявление факторов риска отсутствия microbiологического эффекта при применении комплексной пробиотической терапии у пациентов с лекарственно резистентным туберкулезом.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 30 пациентов с туберкулезом в процессе противотуберкулезной терапии, получивших курс комплексной пробиотической терапии. Пациенты были разделены на группы согласно microbiологическому эффекту применения пробиотика в отношении *Bifido-* и *Lactobacterium spp.*: 1 группа – восстановление *Lactobacterium spp.* произошло, 2 – не произошло, 1А – восстановление *Bifidobacterium spp.* произошло, 1Б – не произошло. При помощи статистической обработки материала определены основные факторы риска снижения его эффективности.

**Результаты.** Среди всех факторов (пол, социальный статус, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, курение, зависимость от алкоголя, клиническая форма туберкулеза и принимаемые противотуберкулезные препараты) риск снижения эффективности восстановления пула *Lactobacterium spp.* у больных туберкулезом показан у лиц мужского пола (ОШ 2,500,  $p=0,029$ ) в возрасте старше 50 лет ( $p=0,008$ ). Однако значительное снижение эффективности комплексной пробиотической терапии на восстановление пула *Lactobacterium spp.* в кишечном биотопе статистически значимо обусловлено мужским полом (ОШ 8,000,  $p=0,013$  и количеством CD4+лимфоцитов ( $p=0,005$ ).

**Заключение.** Основными факторами риска снижения скорости восстановления пула *Lactobacterium spp.* у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя явились мужской пол и возраст, а восстановление пула *Bifidobacterium spp.* зависело от мужского пола и выраженности иммунодефицита при наличии ВИЧ-инфекции.

### Abstract

The aim of the work was to identify risk factors for the absence of a microbiological effect when using complex probiotic therapy in patients with drug-resistant tuberculosis.

**Material and methods.** The object of the study was 30 patients with tuberculosis in the course of anti-tuberculosis therapy, who received a course of complex probiotic therapy. The patients were divided into groups according to the microbiological effect of using the probiotic against *Bifido* and *Lactobacterium spp.*: Group 1 – restoration of *Lactobacterium spp.* Happened, 2 – did not happen, 1A – recovery of *Bifidobacterium spp.* Happened, 1B did not happen. With the help of statistical processing of the material, the main risk factors for reducing its effectiveness have been identified.

**Research results.** Among all factors (gender, social status, HIV infection, immunodeficiency, smoking, alcohol dependence, clinical form of tuberculosis and anti-tuberculosis drugs taken), the risk of reducing the efficiency of the *Lactobacterium spp.* in tuberculosis patients it is shown in males (OR 2.500,  $p = 0.029$ ) over the age of 50 ( $p = 0.008$ ). However, a significant decrease in the effectiveness of complex probiotic therapy to restore the pool of *Lactobacterium spp.* in the intestinal biotope is statistically significant due to the male sex (OR 8,000,  $p = 0.013$  and the number of CD4 + lymphocytes ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion.** The main risk factors for a decrease in the rate of recovery of the pool of *Lactobacterium spp.* in patients with multidrug-resistant tuberculosis, the pathogen was male and female, and the recovery of the *Bifidobacterium spp.* depended on the male sex and the severity of immunodeficiency in the presence of HIV infection.

**Ключевые слова:** коррекция кишечной микрофлоры, микробиоценоз, диспептический синдром, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость.

## Введение

Во многих отраслях медицины имеется тенденция к использованию биологической терапии в лечении различных заболеваний. Ярким тому примером является широкое распространение препаратов для компенсации качественно-количественного состава микробиоценоза различных биотопов организма человека. Наибольшее внимание уделяется кишечному биотопу [1]. Существуют данные о применении пробиотической терапии у пациентов с инфекционными и неинфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также об использовании ее в онкологической практике [2]. Самыми распространенными пробиотическими штаммами в наши дни являются штаммы рода *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacterium* spp., т.е. представители облигатной микрофлоры кишечника человека. Эффективность препаратов на основе данных представителей микрофлоры подтверждает ряд рандомизированных клинических исследований [1, 2]. Следует отметить, что различные положительные эффекты пробиотической терапии являются штаммоспецифичными, что влечет за собой необходимость комбинации пробиотических штаммов для расширения полезных свойств пробиотика [3].

На современном этапе прослеживается стремление клинической медицины к персонализированным подходам к терапии ввиду особенностей микробиоценоза кишечника разных групп больных. Доказано, что существуют различия в качественно-количественном составе кишечной микрофлоры среди лиц разного пола [4] и возраста [5]. Использование индивидуально подобранных лекарственных препаратов позволяет таргетно компенсировать дефицит пула микроорганизмов в биотопе, не воздействуя на окружающую «нужную» микрофлору [6]. Персонализация приводит к разработке уникальных пробиотических композиций, эффективных при определенном круге патологических состояний.

В настоящее время показана клиническая и микробиологическая эффективность пробиотической терапии при различных заболеваниях ЖКТ (в том числе аутоиммунных) — неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, хронический гастрит, функциональная диспепсия, хронический запор и т.д. [7]. Также доказана эффективность и при различных инфекционных заболеваниях, таких как ВИЧ-инфекция [8], коронавирусная инфекция COVID-19 [9], гепатиты, шигеллезы и другие инфекции [10]. Существуют примеры включе-

**Key words:** *intestinal microflora correction, microbiocenosis, dyspeptic syndrome, tuberculosis, multidrug resistance.*

ния пробиотических препаратов в комплексную терапию злокачественных опухолей [11] и сахарного диабета [12] с эффективным исходом. Помимо купирования диспептического синдрома, доказана иммуногенная функция пробиотических штаммов, что актуально при иммуносупрессивных состояниях [13].

Кроме того, существуют особенности микробиоценоза кишечного биотопа при определенных нозологических единицах. Например, для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно снижение количества облигатных микроорганизмов в кишечнике пропорционально степени иммунодефицита. Помимо этого, имеет место изменение свойств представителей микрофлоры и снижение колонизационной резистентности в биотопе [14, 15].

Наряду с клинической эффективностью схем пробиотической терапии, встречаются данные об отсутствии микробиологической динамики при использовании пробиотических композиций при различных заболеваниях [16]. Ярким примером отсутствия микробиологического эффекта пробиотиков является исследование Lewis S. et al., проведенное среди 69 больных тяжелой антибиотик-ассоциированной диареей [17]. Микробиологическая эффективность напрямую зависит от выживаемости штаммов пробиотика в просвете желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, приживаемость зависит от исходного состояния кишечного микробиоценоза и колонизационной резистентности в нем. Кроме того, есть данные о снижении микробиологической эффективности биологических препаратов у лиц старшей возрастной группы [5].

На настоящий момент остаются неясными факторы риска неэффективности пробиотических препаратов у больных туберкулезом, получающих лечение по IV и V режимам терапии.

**Цель исследования** — выявить факторы риска отсутствия микробиологического эффекта в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с МЛУ возбудителя после применения комбинированной пробиотической терапии.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой в 2020—2021 гг. Объектом исследования являлись 30 боль-

Таблица 1

## Основной состав комбинированного пробиотика

Использованные пробиотические штаммы	Количество в суточной дозе
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1,6×10 <sup>9</sup> КОЕ
<i>Bifidobacterium animalis</i>	6×10 <sup>8</sup> КОЕ
<b>Bifidobacterium spp., всего</b>	<b>2,2×10<sup>9</sup> КОЕ</b>
<i>Lactobacillus casei</i>	1,2×10 <sup>9</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6×10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	6×10 <sup>8</sup> КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2×10 <sup>8</sup> КОЕ
<b>Lactobacillus spp., всего</b>	<b>2,6×10<sup>9</sup> КОЕ</b>

ных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя, проходящих стационарное лечение в легочно-терапевтических отделениях центра. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на исследование. Критериями включения явились: заболевание туберкулезом с МЛУ возбудителя, диспептический синдром в анамнезе. Критериями исключения служили: возраст младше 18 лет, выраженные когнитивные нарушения, наличие вирусного гепатита, выраженный иммунодефицит при ВИЧ-инфекции (количество CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл), отказ пациента от исследования. Все пациенты получили месячный курс комбинированной пробиотической терапии для коррекции диспептического синдрома, ассоциированного с приемом противотуберкулезных препаратов (ПТП). При развитии диспептического синдрома противотуберкулезную терапию не прекращали. Всем пациентам двукратно проводили количественный бактериологический анализ кала до и после терапии пробиотиком для оценки его эффективности. Состав комбинированного пробиотика представлен в таблице 1.

Исследование проводили в 2 этапа. На первом этапе пациенты (n=30) разделены на 2 группы согласно микробиологическому эффекту пробиотической терапии. В 1-ю группу (n=14) вошли пациенты, у которых на фоне комбинированной пробиотической терапии не произошла микробиологическая компенсация пула *Lactobacterium spp.* в кишечном биотопе (рис.).

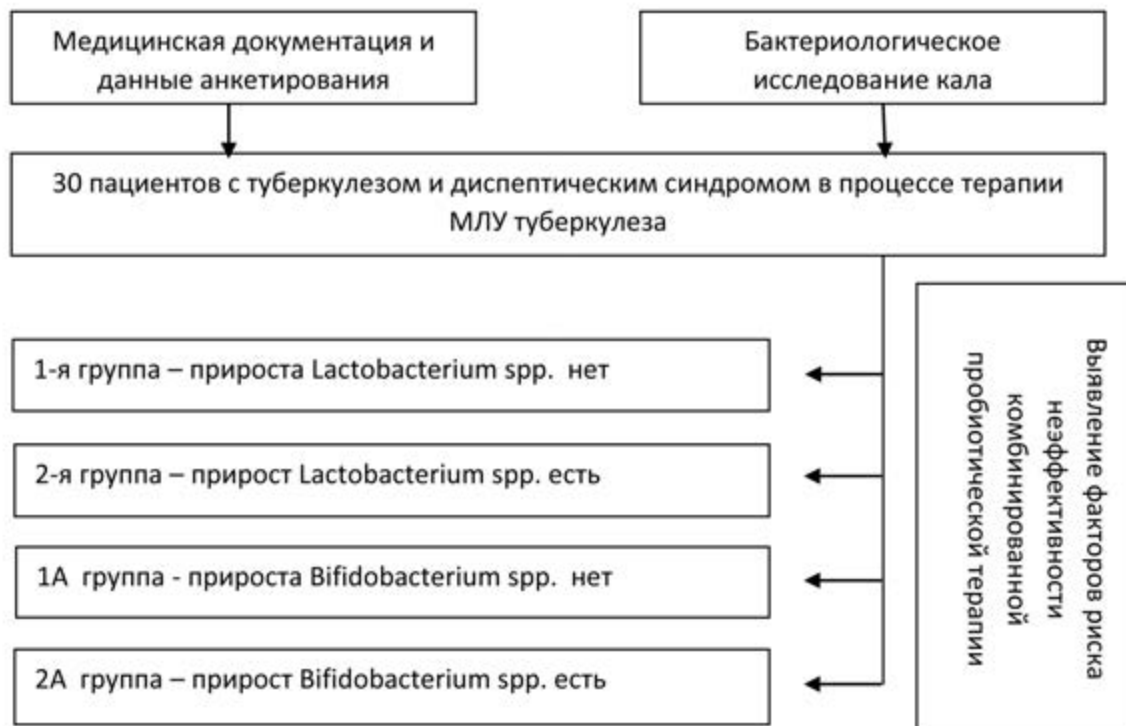


Рис. Схема разделения пациентов на группы

Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых отметили компенсацию количества *Lactobacterium spp.* в кишечнике в процессе терапии пробиотиком. В среднем титр *Lactobacterium spp.* за курс лечения в данной группе вырос на 2 (1; 4) lgКОЕ/г.

Второй этап заключался в разделении исследуемых пациентов (n = 30) на 2 группы согласно микробиологическому эффекту комбинированной пробиотической терапии в отношении *Bifidobacterium spp.* (см. рис.). В 1А группу (n = 15) вошли пациенты без компенсации бифидофлоры в процессе пробиотикотерапии. Во 2А группу (n = 15) вошли пациенты с положительной микробиологической динамикой. В среднем титр *Bifidobacterium spp.* вырос на 2 (2; 3,5) lgКОЕ/г.

Проведено сравнение групп пациентов по половозрастной характеристике, клинической форме туберкулеза, ВИЧ-статусу, степени иммунодефицита, входящим в схему лечения ПТП, нарко- и алкогольной зависимости, количеству принятых суточных доз ПТП с целью выявления факторов риска снижения микробиологической эффективности применения, комбинированного пробиотика для компенсации количества представителей облигатной микробиоты кишечника.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них критерия  $\chi^2$  и 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Ме) (25-й; 75-й). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентов наблюдали 10 (71,4%) мужчин и 4 (28,6%) женщины, во 2-й группе было 5 (31,3%) женщин и 11 (68,8%) мужчин ( $\chi^2 = 4,821$ , ОШ = 2,500 95%ДИ 1,145 – 26,413, p = 0,029). Сред-

ний возраст пациентов в 1-й группе составил 50 [42,5; 57,75] лет, во 2-й – 36,5 [34; 46,75] лет (p = 0,0008).

Из 1-й группы 3 чел. (21,4%) страдали синдромом зависимости от алкоголя, во 2-й группе – 2 (12,5%) чел. ( $\chi^2 = 0,429$ , p = 0,513). Употребление наркотических препаратов в анамнезе прослеживалось у 5 (36,7%) чел. 1-й группы и у 6 (37,5%) чел. 2-й группы (p = 0,817). Среди лиц без эффекта пробиотической терапии принято 34,5 [30; 39] доз ПТП, во 2-й группе – 34,5 [27,25; 83,25] дозы ПТП (p = 1,000).

ВИЧ-инфекцию в 1-й группе пациентов регистрировали у 7 (50,0%) чел., ВИЧ-негативных также было 7 (50,0%) чел. Во 2-й группе было 10 (62,5%) людей, живущих с ВИЧ, и 6 (37,5%) ВИЧ-негативных пациентов ( $\chi^2 = 0,475$ , p = 0,491). Медиана CD4+ лимфоцитов в 1-й группе составила 212 [205,5; 418] кл/мкл, во 2-й группе – 239,5 [220,5; 274,75] кл/мкл (p = 0,777); вирусная нагрузка в 1-й группе – 5627 [2122,5; 53463] коп/мл, во 2-й – 15060 [4139,5; 3881] коп/мл (p = 0,864).

Среди клинических форм туберкулеза оценивали влияние часто встречающихся форм. В 1-й группе наблюдали 6 чел. (42,9%). С диссеминированным туберкулезом, во 2-й группе – 5 чел. (31,2%) ( $\chi^2 = 0,433$ , p = 0,511). С инфильтративной формой наблюдали 5 (35,7%) и 8 чел. (50,0%) соответственно ( $\chi^2 = 0,621$ , p = 0,431).

Препараты, входящие в схемы лечения туберкулеза у исследуемых пациентов, не влияли на восстановление количества *Lactobacterium spp.* Исследование влияния ПТП группы фторхинолонов не проводилось, так как они входили в схемы лечения. Бедаквилин (Bq), протионамид (Pto), линезолид (Lzd), аминогликозиды, парааминосалициловая кислота (PAS), пипразинамид (Z), циклосерин (Cs) и этамбутол (E) в составе комплексной терапии не влияли на микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры толстого кишечника (*Lactobacterium spp.*). Данные наглядно представлены в таблице 2.

Таблица 2

### Влияние противотуберкулезных препаратов II ряда на количество *Lactobacterium spp.* после курса комбинированной пробиотической терапии

Название препарата	Прием в 1-й группе (n = 14)		Прием во 2-й группе (n = 16)		Критерий $\chi^2$	Значимость (p)
	Абс.	%	Абс.	%		
Bq	8	57,1	11	68,8	1,071	0,301
Pto/Eto	13	92,9	14	87,5	0,238	0,626
Lzd	1	7,1	3	18,8	0,871	0,351
Аминогликозиды	13	92,9	13	81,3	0,871	0,351
PAS	2	14,3	5	31,3	1,201	0,274

Название препарата	Прием в 1-й группе (n = 14)		Прием во 2-й группе (n = 16)		Критерий $\chi^2$	Значимость (p)
	Абс.	%	Абс.	%		
Z	12	85,7	10	62,5	2,058	0,152
Cs	11	78,6	15	93,8	1,489	0,223
E	3	21,4	—	—	3,810	0,051

При оценке эффективности комбинированной пробиотической терапии в отношении пула *Bifidobacterium spp.* также выявлены статистически значимые различия. В ходе исследования показано, что неэффективность лечения чаще встречалась у лиц мужского пола ( $\chi^2=6,212$ , ОШ=8,000 95%ДИ 1,497-58,200;  $p=0,013$ ). Средний возраст пациентов не различался и составил в 1А группе 49 [39; 53] лет, во 2А группе — 44 [34; 49,5] года ( $p=0,217$ ).

Алкогольной зависимостью страдали 5 чел. (33,3%) в 1А группе и 2 чел. (13,3%) во 2А группе ( $\chi^2=0,833$ ,  $p=0,362$ ). Прием наркотических веществ в анамнезе в 1А группе отметили у 4 (26,7%) чел., во 2А группе у 5 (33,3%) чел. ( $p=0,871$ ). Медиана принятых суточных доз ПТП на момент исследования среди больных 1А группы составила 35 [30; 39], во 2А группе — 34 [30; 97,5] доз ( $p=0,949$ ).

В группе, где комбинированная пробиотическая терапия была эффективной, наблюдали 9 (60,0%) ВИЧ-положительных пациентов, в группе с неэффективным исходом 8 (53,3%) больных с ВИЧ инфекцией ( $\chi^2=0,136$ ,  $p=0,713$ ). Медиана CD4+ лимфоцитов среди ВИЧ-инфицированных пациентов 1А группы составила 227,5 [212; 248,5] кл/мкл, в 2А группе — 312 [253; 322] кл/мкл ( $p=0,005$ ). Вирусная нагрузка в 1А группе составила 5072,5 (2900; 43081,5) коп/мл, во 2А группе — 19869 [4014; 41402] коп/мл ( $p=0,730$ ).

Клиническая форма туберкулеза не оказывала влияния на эффективность восстановления пула *Bifidobacterium spp.* В 1А группе с диссеминированным туберкулезом наблюдали 7 (46,7%) чел., во 2А группе — 4 (26,7%) чел. ( $\chi^2=1,292$ ,  $p=0,256$ ). С инфильтративным туберкулезом регистрировали 6 (40,0%) и 7 (46,7%) чел. соответственно ( $\chi^2=0,136$ ,  $p=0,713$ ).

ПТП II ряда статистически не влияли на эффективность количественного восстановления пула *Bifidobacterium spp.* Бедаквилин в обеих группах принимали по 10 чел. (66,7%) ( $\chi^2=0,0001$ ;  $p=1,000$ ), протионамид и этионамид в 1А группе принимали 14 чел. (93,3%), во 2А группе — 12 чел. (80,0%) ( $\chi^2=1,154$ ;  $p=0,283$ ), линезолид — 3 (20,0%) и 1 (6,7%) чел. соответственно ( $\chi^2=1,154$ ;  $p=0,283$ ). Аминогликозиды и полипептид в обеих группах принимали по 13 чел. (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ,  $p=1,000$ ), парааминосалициловую кислоту в 1А группе при-

нимали 3 чел. (20,0%), во 2А группе — 4 (26,7%) чел. ( $\chi^2=0,186$ ;  $p=0,666$ ), циклосерин входил в схему лечения 13 чел. (по 86,7%) обеих групп ( $\chi^2=0,000$ ;  $p=1,000$ ). Среди препаратов I ряда также не подтверждено влияние на количество представителей бифидофлоры. Пиразинамид принимали 10 чел. (66,7%) 1А группы и 12 чел. (80,0%) 2А группы ( $\chi^2=0,682$ ;  $p=0,409$ ). Этамбутол принимали 1 (6,7%) и 2 (13,3%) чел. соответственно ( $\chi^2=0,370$ ;  $p=0,543$ ).

В литературе представлены данные о влиянии пробиотических препаратов на микрофлору кишечника у лиц разных возрастных групп. Зарубежные авторы указывают на снижение эффективности пробиотической терапии с увеличением возраста пациентов [5]. Аналогичная картина получена в настоящем исследовании. Полученные данные указывают на схожесть микробиологической динамики у больных туберкулезом на фоне комбинированной пробиотической терапии с общепопуляционной, особенно в отношении облигатной микрофлоры, в данном случае — *Lactobacterium spp.*

В зарубежной литературе встречаются единичные данные об особенностях микробиоценоза мужчин и женщин [4]. По представленным данным, кишечный микробиоценоз лиц мужского пола характеризуется повышенной вегетацией представителей факультативной и транзитной микробиоты, в отличие от женщин. Полученные нами результаты свидетельствуют о повышенном риске неэффективности пробиотической терапии среди лиц мужского пола относительно представителей облигатного микробиоценоза кишечника. У мужчин также замечена тенденция к исходному увеличению количества условно-патогенной микрофлоры.

Среди ВИЧ-положительных пациентов разными авторами доказаны определенные тенденции к микробиологическим сдвигам в микробиоценозе. Помимо того, показана зависимость выраженности этих сдвигов от выраженности иммунодефицита [8, 14, 15]. В настоящем исследовании установлено снижение эффективности пробиотической терапии у лиц с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 300 кл/мкл, что доказывает их сопоставимость с результатами исследований, проводимых в общей популяции ВИЧ-инфицированных.

Таким образом, необходима более длительная комплексная пробиотическая терапия у лиц мужского пола в возрасте старше 50 лет и мониторинг клинических проявлений СКД, проведение контрольных бактериологических исследований в процессе пробиотикотерапии. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией необходима ранняя оценка иммунного статуса со своевременным подключением антиретровирусной терапии до развития выраженного иммунодефицита. Положительная микробиологическая динамика при комбинированной пробиотической терапии необходима для достижения длительной ремиссии диспептического синдрома. Приняв во внимание данные о необратимых изменениях в кишечном биотопе при проведении длительной антибактериальной терапии, встает вопрос о своевременной коррекции микробиологических нарушений у больных туберкулезом.

### Выводы

1. На микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении *Lactobacterium spp.* у больных туберкулезом с МЛУ отрицательно влиял мужской пол (ОШ 2,500;  $p=0,029$ ) и возраст старше 50-ти лет ( $p=0,008$ )

2. На микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении *Bifidobacterium spp.* у больных туберкулезом с МЛУ отрицательно влиял мужской пол (ОШ 8,000;  $p=0,013$ )

3. Эффективность и скорость восстановления пула *Bifidobacterium spp.* под влиянием комбинированной пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ зависела от уровня CD4+ лимфоцитов в крови ( $p=0,005$ )

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

### Литература

1. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17, N 3. P. 252–266.
2. Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D'Ambra G., Di Giulio E. et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, N 41. P. 4652–4662.
3. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197.
4. Yu D. et al. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with malnutrition // Aging Medicine. – 2021. – Т. 4. – №. 3. – С. 162-168.

5. Jayanama K., Theou O. Effects of probiotics and prebiotics on frailty and ageing: a narrative review // Current clinical pharmacology. – 2020. – Т. 15. – №. 3. – С. 183-192.

6. Ермоленко К.Д. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки для повышения эффективности терапии кампилобактериоза / К.Д. Ермоленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 2. – С. 88–93.

7. Бондаренко, В.М. Терапевтический эффект пробиотиков / В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – №. 1. – С. 2–3.

8. Дармов, И.В. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека / И.В. Дармов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №. 3.

9. Бомштейн, Н.Г. Эффективность сорбированных пробиотиков в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях стационара / Н.Г. Бомштейн [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – Т. 22, №. 4. – С. 31–35.

10. Скрынникова Т. И. Оценка эффективности пробиотиков на основе разных штаммов бацилл в эксперименте на биологической модели сальмонеллеза / Т.И. Скрынникова, Т.Н. Грязнева, Т.Н.А. Ле // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2020. – №. 5. – С. 28–31.

11. Zheng D. W. et al. Prebiotics Encapsulated Probiotic Spores Regulate Gut Microbiota and Suppress Colon Cancer // Advanced Materials. – 2020. – Т. 32. – №. 45. – С. 2004529.

12. Нагибович, О.А. Использование достижений биотехнологий в лечении сахарного диабета / О.А. Нагибович, Т.И. Субботина, Д.А. Решеткина // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, №. S3-3. – С. 136–142.

13. Плотникова, Е.Ю. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков / Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова // Медицинский совет. – 2020. – №. 15.

14. Захарова, Ю.В. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции / Ю.В. Захарова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – №. 2. – С. 90–95.

15. Ashuro A. A. et al. Review on the alteration of gut microbiota: the role of HIV infection and old age // AIDS research and human retroviruses. – 2020. – Т. 36. – №. 7. – С. 556-565.

16. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review // Arch. Gerontol. Geriatr. 2017. Vol. 71. P. 142–149.

17. Lewis S., Potts L., Barry R. // J. Infect. – 1998. – Vol. 36. – P. 171–174.

### References

1. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17, N 3. P. 252–266.
2. Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D'Ambra G., Di Giulio E. et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, N 41. P. 4652–4662.
3. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197.
4. Yu D. et al. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with malnutrition // Aging Medicine. – 2021. – Т. 4. – №. 3. – С. 162-168.

- nutrition // *Aging Medicine*. — 2021. — Т. 4. — №. 3. — С. 162-168.
5. Jayanama K., Theou O. Effects of probiotics and prebiotics on frailty and ageing: a narrative review // *Current clinical pharmacology*. — 2020. — Т. 15. — №. 3. — С. 183-192.
6. Ermolenko KD et al. The need for individual selection of probiotics containing lactobacilli and enterococci to improve the effectiveness of therapy for campylobacteriosis // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2021. — No. 2. — S. 88-93.
7. Bondarenko VM, Rybalchenko OV Therapeutic effect of probiotics // *Gastroenterology of St. Petersburg*. — 2009. — No. 1. — S. 2-3.
8. Darmov IV et al. Survival of microorganisms of probiotics in vitro, simulating the process of digestion in humans // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2011. — No. 3.
9. Bomshtein N. G. et al. The effectiveness of sorbed probiotics in the complex treatment of a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital environment // *Medicine of extreme situations*. — 2020. — Т. 22. — No. 4. — С. 31-35.
10. Skrynnikova TI, Gryazneva TN, Le TN A. Evaluation of the effectiveness of probiotics based on different strains of bacilli in an experiment on a biological model of salmonellosis // *Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology*. — 2020. — No. 5. — S. 28-31.
11. Zheng D. W. et al. Probiotics Encapsulated Probiotic Spores Regulate Gut Microbiota and Suppress Colon Cancer // *Advanced Materials*. — 2020. — Т. 32. — №. 45. — С. 2004529.
12. Nagibovich O. A., Subbotina T. I., Reshetkina D. A. Using the achievements of biotechnology in the treatment of diabetes // *News of the Russian Military Medical Academy*. — 2020. — Т. 39. — No. S3-3. — S. 136-142.
13. Plotnikova E. Yu., Zakharova Yu. V. Immunomodulating effects of probiotics // *Medical Council*. — 2020. — No. 15.
14. Zakharova Yu. V. et al. Intestinal microbiocenosis of children at different stages of HIV infection // *Immunopathology, Allergology, Infectology*. — 2020. — No. 2. — S. 90-95.
15. Ashuro A. A. et al. Review on the alteration of gut microbiota: the role of HIV infection and old age // *AIDS research and human retroviruses*. — 2020. — Т. 36. — №. 7. — С. 556-565.
16. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review // *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2017. Vol. 71. P. 142–149.
17. Lewis S., Potts L., Barry R. // *J. Infect*. — 1998. — Vol. 36. — P. 171–174.

---

*Авторский коллектив:*

*Холодов Артём Андреевич* — клинический ординатор кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: artjomkass96@gmail.com

*Брюхачева Екатерина Олеговна* — ассистент кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: catia.bek@yandex.ru

*Лузина Наталья Викторовна* — заместитель главного врача по медицинской части Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: tatyana\_vezhnina@mail.ru

*Отдушкина Лариса Юрьевна* — ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)73-28-71, e-mail: lara276@mail.ru

*Захарова Юлия Викторовна* — доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3842)73-28-71, e-mail: yvz@bk.ru

*Пьянзова Татьяна Владимировна* — доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: tatyana\_vezhnina@mail.ru