

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО ИММОБИЛИЗОВАННОГО ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

И. В. БЕЛОВА¹, И. В. СОЛОВЬЕВА¹, А. Г. ТОЧИЛИНА¹, С. Ф. БАРБОЛИНА², А. В. ПАВЛУНИН², А. С. ШПРЫКОВ²

¹ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора», г. Нижний Новгород, Россия

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Исследование проведено с целью оценки эффективности включения иммобилизованной пробиотической биологически активной добавки к пище «LB-комплекс Л» в диетотерапию при комплексном лечении больных туберкулезом легких. Изучена динамика изменений микробиоценоза толстой кишки у больных туберкулезом легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в двух группах пациентов: получающих только базовую терапию и получающих базовую терапию и иммобилизованный пробиотик «LB-комплекс Л» как добавку к диете. Предложен алгоритм приема пробиотика с учетом фармакодинамики противотуберкулезных препаратов. Показана эффективность использования предложенного алгоритма для профилактики формирования выраженных нарушений микробиоценоза, повышения приверженности пациентов к лечению, снижению частоты, тяжести и длительности побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: туберкулез легких, микробиоценоз, дисбиоз, иммобилизованный пробиотик

Для цитирования: Белова И. В., Соловьева И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Павлунин А. В., Шпрыков А. С. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40

EFFICIENCY OF NEW IMMOBILIZED PROBIOTIC AS A PART OF TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

I. V. BELOVA¹, I. V. SOLOVIEVA¹, A. G. TOCHILINA¹, S. F. BARBOLINA², A. V. PAVLUNIN², A. S. SHPRYKOV²

¹I. N. Blokhina Nizhegorodsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhegorodskaya State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

The study was conducted in order to evaluate the efficiency of adding immobilized probiotic biologically active food supplement of LB-Complex L to integral treatment of pulmonary tuberculosis. Changes of colon microorganism community in pulmonary tuberculosis patients including those with multiple drug resistance were studied in two groups of patients: receiving only basic treatment and basic treatment with the immobilized probiotic of LB-Complex L as a food supplement. The algorithm of probiotic intake has been offered with the consideration of pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs. The offered algorithm proved to be effective for prevention of disorders in microorganism community, enhancement of adherence to treatment, reduction of frequency, severity and duration of side effects to anti-tuberculosis drugs.

Key words: pulmonary tuberculosis, microorganism community, dysbiosis, immobilized probiotic

For citations: Belova I.V., Solovieva I.V., Tochilina A.G., Barbolina S.F., Pavlunin A.V., Shprykov A.S. Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 34-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40

Государственная программа «Развитие здравоохранения Нижегородской области на 2013-2020 гг.», утвержденная постановлением правительства Нижегородской области от 26 апреля 2013 г. № 274, ставит целью снижение заболеваемости туберкулезом к 2020 г. до 27,9 на 100 тыс. населения (в 2015 г. – 41,9 на 100 тыс. населения). Решению этой проблемы препятствуют рост числа заболевших туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) (2013 г. – 29,7 на 100 тыс. населения; 2014 г. – 30,2 на 100 тыс. населения, 2015 г. – 31,4 на 100 тыс. населения), высокая доля больных деструктивным туберкулезом – 56,1%, большое число бактериовыделителей (2013 г. – 28,3 на 100 тыс. населения, 2014 г. – 31,3 на 100 тыс. населения, 2015 г. – 24,3 на 100 тыс. населения) [2].

При наличии МЛУ МБТ в программу лечения туберкулезной инфекции включают не менее пяти противотуберкулезных препаратов (ПТП), интенсивная фаза лечения длится минимум 6 мес., а общий срок терапии данного заболевания составляет от 18 мес. и более [9, 11]. Необходимость временной или постоянной коррекции химиотерапии или прерывания курса лечения из-за возникающего кожно-аллергического синдрома, метаболических нарушений, диспептических расстройств, нейротоксических и гепатотоксических реакций появляется почти у половины больных туберкулезом с МЛУ МБТ [6]. Прерывание курса противотуберкулезной терапии создает предпосылки к развитию широкой лекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis complex*. Досрочное прекращение курса лечения, формирование МЛУ МБТ, а также приверженность пациентов к лечению яв-

ляются наиболее серьезными проблемами в улучшении контроля за туберкулезом. Недостаточная эффективность лечения приводит к высокой стоимости терапии и способствует росту популяции больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Многочисленные исследования предыдущих лет убедительно доказывают эффективность применения разнообразных пробиотиков для снижения частоты побочных реакций при антибиотико- и химиотерапии туберкулеза [14, 15]. Пробиотики в данной ситуации выступают в качестве дополнения лечебного питания, одной из задач которого при туберкулезе является повышение сопротивляемости организма к интоксикации и нормализации обмена веществ [4].

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы: оценка эффективности включения иммобилизованной пробиотической биологически активной добавки к пище (БАД) «LB-комплекс Л» в диетотерапию при комплексном лечении больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 120 пациентов: 26,7% – в возрасте 17-20 лет, 73,3% – в возрасте 21-60 лет; 60% женщин и 40% мужчин. Чаще всего у обследованных больных диагностировали инфильтративный туберкулез легких (58,3%), а также выявляли другие формы легочного туберкулеза: фиброзно-кавернозный туберкулез (13,3%), диссеминированный туберкулез (10%), туберкулему (8,3%), экссудативный плеврит, очаговый туберкулез (по 2,5%), первичный туберкулезный комплекс (1,7%), кавернозный туберкулез легких, казеозную пневмонию (по 0,8%). Двусторонний процесс наблюдался у 46,0% больных, односторонний – у 53%. МБТ выделялись у 83,3% обследованных. Сопутствующие заболевания отмечались в 55% случаев, из которых наиболее часто встречалось поражение желудочно-кишечного тракта – в 31,7% случаев, патология печени и желчевыводящих путей – в 5%, сахарный диабет и заболевания глаз – в 3,3%, бронхиальная астма – в 2,5%, псориаз и гломерулонефрит – в 1,7%, заболевания центральной нервной системы – в 0,8%. У всех пациентов, находящихся под наблюдением, осуществляли диагностику микобактерий туберкулезного комплекса с помощью микроскопического и классического бактериологического методов в соответствии с приказом № 109 (приложения 9-11) [11]. Больные получали специфическую базовую терапию согласно приказу № 109 и в соответствии с результатами теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), а также дополнительную при наличии сопутствующей патологии. В процессе химиотерапии проводили мониторинг побочных реакций на ПТП. Лекар-

ственную устойчивость МБТ к препаратам основного и резервного рядов определяли методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена непрямым методом и жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы Вастес MGIT 960. У всех пациентов двукратно изучено содержание в крови INF- γ , IL-4, IL-8, TNF- α с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100. Микробный пейзаж просвета толстой кишки больных в процессе проводимого лечения изучен 2-кратно стандартным бактериологическим методом [3]. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли с использованием MALDI-масс-спектрометрии (масс-спектрометр Autoflex speed Bruker, программа Biotyper). Интерпретацию результатов анализов выполняли с учетом ОСТа 91500.11.0004-2003 [12]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критериев Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса, критический уровень значимости – $p = 0,05$. Проведено анонимное анкетирование (без сбора персональной информации) о влиянии введения «LB-комплекс Л» в алгоритм комплексного лечения больных туберкулезом легких на самочувствие пациентов и уменьшение побочного действия ПТП.

Все пациенты разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести и формам туберкулезного процесса. Группу сравнения составили 54 человека, получавшие на фоне базовой противотуберкулезной терапии вместо пробиотической составляющей плацебо. Основную группу – 66 пациентов, на фоне базовой терапии получавшие новый иммобилизованный жидкий пробиотик IV поколения «LB-комплекс Л» (СГР № RU77.99.88.003.E.000946.01.15 от 26.01.2015 г.). Иммобилизованная форма пробиотика обеспечивает лучшую сохранность пробиотических микроорганизмов при прохождении агрессивной кислой среды желудка, гарантированную доставку бактерий в активном физиологическом состоянии в толстый кишечник за счет образования ими микроколоний на сорбенте, эффективное взаимодействие с пристеночным слоем слизистой кишечника и включение в состав биопленки хозяина сохраненных пробиотических штаммов, очищение кишечника от токсинов, продуктов незавершенного метаболизма, патогенных и условно-патогенных бактерий и аллергенов [5]. Композиция штаммов лакто- и бифидобактерий «LB-комплекс Л» подобрана таким образом, что в пробиотике всегда есть два-три штамма, устойчивых к действию конкретного химиопрепарата, используемого в противотуберкулезной терапии [1]. Цеолиты, выбранные в качестве матрицы для иммобилизации пробиотических штаммов, разрешены к применению в медицинской практике (СГР № KZ.16.01.78.003.E.004706.08.15 от 18.08.2015 г.).

Результаты исследования

До начала лечения у 100 из 120 обследованных пациентов выделялись *Micobacterium tuberculosis complex*. При этом полирезистентность по результатам ТЛЧ установлена в 6% случаев, МЛУ – в 48,0%, широкая лекарственная устойчивость – в 2%, в остальных случаях (44%) лекарственная чувствительность выделенных МБТ была сохранена.

При бактериологическом исследовании в микрофлоре кишечника больных до начала лечения обнаруживали выраженные дисбиотические нарушения II и III степени в 76,6% случаев. Микрофлора характеризовалась снижением количества бифидобактерий: у 23,4% пациентов бифидобактерии не выявлялись, а у 35% обследованных бифидобактерии обнаруживались в количествах менее 10^8 КОЕ/мл (ниже физиологической нормы). Лактобактерии отсутствовали у 16,7%, у 31,7% определялись в количествах ниже 10^7 КОЕ/мл. Бактероиды обнаруживались у 85% пациентов и только у 51,6% в пределах нормальных значений – 10^7 - 10^9 КОЕ/мл; *E. coli* выделялись у 78,3% больных, у 53,3% в количестве 10^6 - 10^8 КОЕ/мл. Следует отметить, что до лечения отмечалось увеличение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов в значимых количествах ($\geq 10^5$ КОЕ/мл). Так, коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) в значимых количествах выделялись у 26,6% обследованных, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – у 31,6% в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл (из них

половина – *C. albicans*), неферментирующие грам-отрицательные микроорганизмы (НГОВ), в том числе *Pseudomonas spp.* – у 18,3%, *Corynebacterium spp.* – у 11,6%, *Klebsiella spp.* – у 6,6%, *Enterobacter spp.* определялись у 3,3% пациентов. Ассоциации из 2 условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) обнаруживались у 31,6% пациентов, из 3 УПМ – у 25%, из 4 и более микроорганизмов – у 33,3% обследованных.

Состояние микробиоценоза у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (54 пациента) практически не отличалось от общей выборки: до лечения нормальную микрофлору обнаруживали у 11,1%, дисбиотические нарушения I степени – у 11,1%, II степени – у 41%, III степени – у 37% обследованных. Видовое разнообразие выделяемых микроорганизмов и частота их обнаружения также не имели достоверных отличий от общегрупповых показателей. В отличие от общей выборки в данной группе ассоциации из 4 видов микроорганизмов и более обнаруживались в 11,1% случаев, т. е. чаще в 1,7 раза.

В результате предварительного изучения антибиотикорезистентности лакто- и бифидобактерий, входящих в состав БАД к пище «ЛВ-комплекс Л», и устойчивости их к ПТП, а также с учетом фармакокинетики последних (табл. 1) предложен алгоритм приема пробиотиков.

Таким образом, с учетом графика приема препаратов базовой терапии в течение дня пробиотик «ЛВ-комплекс Л» назначали на ночь с кефиром, йогуртом, компотом, киселем.

Таблица 1. Алгоритм приема пробиотика «ЛВ-комплекс Л» на фоне противотуберкулезной терапии

Table 1. Algorithm of intake for the probiotic of LB-Complex L during treatment of tuberculosis

Наименование препарата	K, мкг/мл	МИК _{МБТ} , мкг/мл	МИК _{Лb/Bif} , мкг/мл	T _{1/2} , ч	Время приема пробиотика
Изониазид	0,3-3,0	0,015-0,030	1	3,0-5,0	В любое время
Этамбутол	2,0-5,0	1,0-5,0	10	3,0-4,0	В любое время
Этионамид	5,0-10,0	0,6-3,2	30	2,0-3,0	В любое время
Рифампицин	16,3	0,1-1,0	0,13-33,30	6,1	В обед или на ночь
Стрептомицин	25,0-50,0	1	0,52-10,00	2,0-4,0	Утром или на ночь
Канамицин	20	1,25-2,00	0,47-30,00	2	Через 4 ч после приема АБ
Пиразинамид	28,0-50,0	16,0-50,0	10,0-30,0	9,0-12,0	Утром или на ночь
Амикацин	12,0-21,0	2,0-4,0	64,0-128,0	2,0-3,0	В любое время
Левофлоксацин	5,2	1,25-5,00	128	6,0-8,0	В любое время
Моксифлоксацин	3,1	0,125-0,500	128	12	В любое время
Протионамид	4,5	0,6-3,2	10,0-25,0	2,0-3,0	В любое время
Напреомицин	20,0-47,0	1,25-2,50	64,0-128,0	4,0-6,0	В любое время
Циклосерин	24	3,0-25,0	10,0-30,0	10	Утром или на ночь
Теризидон	6,5	1,0-4,0	2,5-5,0	24	Утром или на ночь
Парааминосалициловая кислота	75	0,5	128	6,0-11,5	В любое время
Линезолид	15,1-21,0	32	16,0-32,0	5,0-7,0	Утром или на ночь
Амоксициллина клавуланат	32,3-105,4	10	0,12-25,0	0,9-1,7	Утром или на ночь
Кларитромицин	5,16-9,40	0,06-4,00	2,5-300,0	5,4-7,9	В любое время
Спарфлоксацин	1,3	1,25-2,50	64	17,6	В любое время

Примечание: K – максимальная концентрация в плазме крови; МИК_{МБТ} – минимальная ингибирующая концентрация для МБТ; МИК_{Лb/Bif} – минимальная ингибирующая концентрация для пробиотических штаммов; T_{1/2} – период полувыведения антибиотиков, ПТП

После курсового лечения в течение 50 дней в группе сравнения обнаружено ухудшение состояния микробиоценоза толстой кишки: нормальная микрофлора не сохранилась ни у одного из 26% пациентов, дисбиоз I степени перешел во II и III – у 7,3% больных. В результате дисбиоз II степени диагностирован у 38,4% пациентов, III степени – у 58%.

У 65,4% пациентов отмечено резкое снижение количества облигатных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта – бифидо- и лактобактерий, которые определялись в количествах ниже 10^7 - 10^8 КОЕ/мл, вплоть до полного их исчезновения. *Bacteroides spp.* выделялись только у 30,7% обследованных.

Несмотря на резкое угнетение облигатной микрофлоры, снизилась и частота выделения в значимых количествах УПМ семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* и НГОБ, уменьшилась частота выделения ассоциаций из 3 видов микроорганизмов на 7,8%, из 4 видов – на 2,8%, увеличилась частота выделения ассоциаций из 2 видов на 3,6%. Частота выделения грибов рода *Candida* в группе сравнения после лечения увеличилась на 10,7%. В группе больных туберкулезом с МЛУ МБТ после курса противотуберкулезной терапии УПМ в значимых количествах обнаруживали только в ассоциациях из двух видов у 25% пациентов. Угнетение облигатных представителей нормальной микрофлоры и условно-патогенных микроорганизмов можно объяснить длительным массивным применением этиотропной химиотерапии.

В основной группе к концу лечения количественный и видовой состав микрофлоры ЖКТ восстановился до нормальных значений у 60,6% пациентов, у 33,3% НГОБ состав микрофлоры улучшился ($p = 0,05$) (рис.). Содержание лакто- и бифидобактерий в микробиоценозе толстой кишки в пределах нормальных показателей (10^7 - 10^{10} КОЕ/мл) отмечено у 100% пациентов. Вместе с тем частота выделения облигатных представителей нормальной микрофлоры *E. coli* в количестве 10^7 - 10^8 КОЕ/мл снизилась до 39,3%.

Также произошло снижение видовой представленности и частоты выделения УПМ. Так, частота выделения КОС в значимых количествах снизилась с 26,6 до 6,0%. В составе микрофлоры отсутствовали микроорганизмы родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. После курса лечения в основной группе *C. albicans* выделялась в 11,5% случаев (тогда как в группе сравнения частота выделения *C. albicans* увеличилась до 27,2%). Ассоциации из 4 видов микроорганизмов и более не выявлялись, из 3 видов обнаруживались в 22,7% случаев. Частота выделения ассоциаций из двух видов УПМ снизилась с 31,6 до 24,2%. У больных туберкулезом с МЛУ МБТ в основной группе, так же как и в группе сравнения, после лечения в 22% случаев обнаруживались ассоциации из 2 видов УПМ в зна-

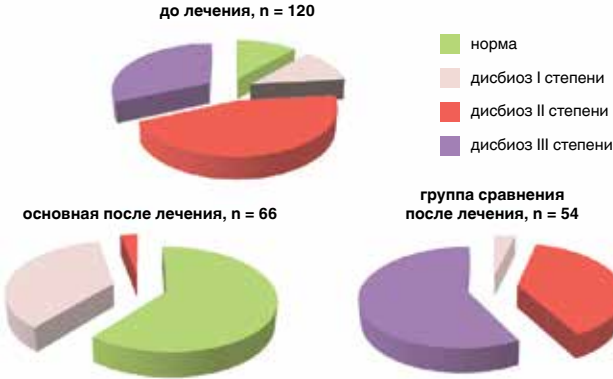


Рис. Характеристика микрофлоры толстого кишечника у пациентов до лечения ($n = 120$) и после лечения основной группы ($n = 66$) и группы сравнения ($n = 54$)

Fig. Description of colon microorganism population in the patients before treatment ($n=120$) and after treatment of the main group ($n=66$) and comparison group ($n=54$)

чимых количествах, но на фоне восстановившейся бифидо- и лактофлоры.

В результате изучения иммунологических показателей отмечено, что уровень лимфокина Th2-типа (IL-4) в крови находился в пределах физиологической нормы и не различался в исследуемых группах пациентов на протяжении всего периода лечения (табл. 2). Поскольку IL-4 задействован в регуляции активности гуморального звена адаптивного иммунитета (регуляция функций В-лимфоцитов, синтез антител) и обладает противовоспалительной активностью [10, 13], данный факт расценили как положительное стабилизирующее влияние медикаментозной терапии, которую планомерно получали все больные. В пользу нашей гипотезы свидетельствовало и то, что другой цитокин – TNF- α , концентрация которого в сыворотке крови резко увеличивается при критических состояниях у человека [10, 13], также был в норме у всех пациентов за все время исследования (табл. 2.).

Таблица 2. Уровень сывороточных цитокинов в сравниваемых группах больных туберкулезом до и после лечения ($M \pm m$)

Table 2. Level of serum cytokines in the compared groups of tuberculosis patients before and after treatment ($M \pm m$)

Цито- кины/ нормаль- ные значе- ния в сыво- ротке крови	Группа сравнения		Основная группа	
	до лечения (пг/мл)	после лечения, через 50 дней (пг/мл)	до лечения (пг/мл)	после лечения, через 50 дней (пг/мл)
IL-4/0-4 пг/мл	2,01 \pm 0,09	2,01 \pm 0,10	2,22 \pm 0,09	2,18 \pm 0,07
TNF- α /0-6 пг/мл	3,90 \pm 0,25	3,80 \pm 0,17	3,13 \pm 0,17	3,15 \pm 0,09
INF- γ /0-15 пг/мл	15,72 \pm 0,45	15,20 \pm 0,57	15,19 \pm 0,58	15,16 \pm 0,59
IL-8/0-10 пг/мл	16,20 \pm 6,15	14,42 \pm 6,27	15,56 \pm 7,90	10,65 \pm 4,31

В то же время обнаружено повышение уровня лимфокина Th1-типа (INF- γ) более чем у половины пациентов. На всем протяжении исследований также наблюдались колебания уровня сывороточного INF- γ как в большую, так и в меньшую сторону, что свидетельствовало о постоянной активации и нестабильности гиперсенситилизованных Т-лимфоцитов (прежде всего Th1) при гиперчувствительности замедленного типа, характерной для туберкулеза [7, 8]. Прием пробиотиков не имел однозначного влияния на динамику синтеза лимфоцитарного интерферона: колебания уровня INF- γ в большей степени носили индивидуальный характер и не коррелировали с клинической формой заболевания.

О наличии воспалительного процесса также свидетельствовал повышенный уровень IL-8 у части пациентов в группе сравнения и в основной группе, который в среднем составлял $16,20 \pm 7,15$ и $15,56 \pm 8,3$ пг/мл соответственно. При этом выраженность воспалительного процесса была различна и отражала индивидуальные особенности течения болезни. Тем не менее замечено, что в основной группе пациентов после курса приема препарата «LB-комплекс Л», в отличие от группы сравнения, наметилась тенденция к снижению уровня сывороточного IL-8: с $15,58 \pm 8,90$ до $10,65 \pm 6,31$ пг/мл (табл. 2).

Известно, что IL-8 обладает провоспалительной активностью и является хемоаттрактантом, стимулируя трансмиграцию и хемотаксис прежде всего фагоцитов-нейтрофилов и макрофагов [10, 13]. В связи с этим можно предположить, что данные клеточные эффекторы врожденного (неспецифического) иммунитета будут достаточно быстро реагировать на процессы, связанные с присутствием и метаболической активностью пробиотических лакто- и бифидобактерий – представителей нормальной микробиоты человека.

В процессе мониторинга побочных реакций на ПТП выявлено, что количество токсических побочных реакций в виде токсического лекарственного гепатита в основной группе на 25% меньше, чем в группе сравнения. Частота возникновения аллергических реакций в основной группе на фоне

лечения была на 6,3% ниже, чем в группе сравнения. Средняя продолжительность аллергических проявлений в основной группе составила 14 ± 3 против 21 ± 3 дня в группе сравнения. В основной группе отсутствовали случаи токсидермии и аллергического дерматита, тогда как в группе сравнения у 3,7% пациентов были отмечены токсикодермические реакции, а у 7,4% – аллергический дерматит тяжелого течения. В совокупности отмечается снижение числа побочных реакций в основной группе в 1,4 раза ($p = 0,05$).

При анализе анкет выявлено, что улучшение самочувствия в виде уменьшения симптомов интоксикации на 30-е сут от начала комплексного лечения отметили 64% пациентов в основной группе (получавшие пробиотик) и 49% пациентов в группе сравнения (получавшие плацебо). К окончанию курса лечения улучшение общего состояния отметили 84% пациентов в основной группе и 61% – в группе сравнения. Больные обеих групп отметили удобство однократного приема пробиотика и жидкую форму БАДа.

Достоверное снижение количества побочных реакций и более раннее купирование интоксикационного синдрома у пациентов основной группы повысили их приверженность к лечению и уменьшили длительность пребывания больного в стационаре в среднем на 23,5% ($p = 0,05$).

Заключение

Введение нового иммобилизованного пробиотика в диетотерапию по предложенному алгоритму обеспечивает не только положительную динамику микробиологических показателей, но и снижение симптомов интоксикации в 1,4 раза и длительности пребывания больного в стационаре на 23,5%. Анализ иммунологических показателей указывает на то, что предложенный комплекс мероприятий в целом оказывает положительное влияние на стабилизацию воспалительного процесса, в определенной степени обеспечивает усиление противовоспалительного эффекта проводимой комплексной противотуберкулезной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В., Новикова Н. А., Ефимов Е. И., Иванова Т. П., Жирнов В. А. Использование цеолитов в составе иммобилизованных мультипробиотиков // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 74-77.
2. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2015 г. / Под рук. Петрова Е. Ю., Осиповой Т. В., 2015 -http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2015.pdf.
3. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать – дитя»: Книга для практического врача / Под ред. Е. И. Ефимова, К. Я. Соколовой. – Н. Новгород: НГМА, 2004. – 376 с.
4. Диетология: руководство. 3-е изд. / Под ред. А. Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2008. – 1024 с.
5. Захарова И. Н., Мазанкова Л. Н., Дмитриева Ю. А. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 113-117.
6. Колпакова Т. А., Татаринова А. А., Мальцев А. В., Ситникова А. В., Федоров М. А., Куделя Н. В. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара // Медицина и образование Сибири. – 2015 г. – № 3. –http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736.
7. Кошечкин В. А., Иванова З. А. Туберкулез. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
8. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: руководство. – Н. Новгород: НГМА, 2006. – 520 с.
9. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: утв. Приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951. – М., 2014. – 47 с.
10. Москалёв А. В., Сбойчаков В. В., Рудой А. С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.
11. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ: Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 – М., 2003. – 347 с.
12. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ № 231. – М., 2003. – 112 с.
13. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-23.
14. Соловьева И. В., Соколова К. Я., Белова И. В., Репина Н. Б., Иванова Т. П., Точилина А. Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – № 2 (7). – С. 56-58.
15. Юсубова А. Н., Стаханов В. А., Киселевич О. К., Богданова Е. В., Балашова Н. А. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8, С. 26-28.

REFERENCES

1. Belova I.V., Tochilina A.G., Solovieva I.V., Novikova N.A., Efimov E.I., Ivanova T.P., Zhirnov V.A. Using zeoliths as a part of immobilized multi-probiotics. *Meditsinskiy Almanakh*, 2014, no. 2 (32), pp. 74-77. (In Russ.)
2. *Gosudarstvennyy доклад o sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Nizhegorodskoy oblasti v 2015 g.* [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in Nizhegorodskaya Region in 2015]. Headed by Petrov E.Yu., Osipova T.V., 2015, http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2015.pdf.
3. *Diagnostika i biokorreksiya narusheniy antiinfektsionnogo gomeostaza v sisteme «mat – ditya»: Kniga dlya prakticheskogo vracha.* [Diagnostics and bio-correction of disorders in anti-infection physiologic equilibration in mother - child system. Book for practicing doctor]. Ed. by E.I. Efimov, K.Ya. Sokolova, N. Novgorod, NGMA Publ., 2004, 376 p.
4. *Dietologiya: rukovodstvo.* [Dietology. Guidelines]. 2nd ed., Ed. by A.Yu. Baranovsky, St. Petersburg, Piter Publ., 2008, 1024 p.
5. Zakharova I.N., Mazankova L.N., Dmitrieva Yu.A. Modern probiotics for management of intestinal microorganism community in children. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2009, vol. 8, no. 2, pp. 113-117. (In Russ.)
6. Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Maltsev A.V., Sitnikova A.V., Fedorov M.A., Kudelya N.V. Medical and social characteristics and treatment adherence in multiple drug resistant tuberculosis patients treated on in-patient basis. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2015, no. 3. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736. (In Russ.)
7. Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. *Tuberkulez.* [Tuberculosis]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 304 p.
8. Mayansky A.N. *Patogeneticheskaya mikrobiologiya: rukovodstvo.* [Pathogenetic microbiology: guidelines]. N. Novgorod, NGMA Publ., 2006, 520 p.
9. *Metodicheskie rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: utv. Prikazom MZ RF ot 29.12.2014 g. № 951.* [Clinical recommendations on improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014]. Moscow, 2014, 47 p.
10. Moskal'yov A.V., Sboychakov V.V., Rudoy A.S. *Obschaya immunologiya s osnovami klinicheskoy immunologii: uchebnoe posobie.* [General immunology with basic clinical immunology: handbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 352 p.
11. Edict no. 109 by On Tuberculosis Control Activities Improvement in the Russian Federation by Russian Ministry of Health as of 21.03.2003 347 p. (In Russ.)
12. Application standard OST 91500.11.0004-2003. Protocol for patients management. Intestinal dysbacteriosis. Edict no. 231 by the Russian Ministry of Health. Moscow, 2003, 112 p. (In Russ.)
13. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 16-23. (In Russ.)
14. Solovieva I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B., Ivanova T.P., Tochilina A.G. Tuberculous infection in children: supplement to algorithm of treatment with a new probiotic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2009, no. 2 (7), pp. 56-58. (In Russ.)
15. Yusubova A.N., Stakhanov V.A., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V., Balashova N.A. Management of intestinal dysbacteriosis in children suffering from tuberculosis of tender and pre-school age during integral treatment of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 8, pp. 26-28. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора»,
603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71.
Тел./факс: 8 (831) 432-81-86, 8 (831) 432-87-93.
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Белова Ирина Викторовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории микробиома человека
и средств его коррекции.

Соловьева Ирина Владленовна

доктор биологических наук, заведующая лабораторией
микробиома человека и средств его коррекции.

Точилина Анна Георгиевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории микробиома человека и средств
его коррекции.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская
академия» Росздрава,
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.

Барболина Светлана Федоровна

ассистент кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-87-03.
E-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru

Павлушин Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.
E-mail: pavluninav@yandex.ru

Шпрыков Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.
E-mail: olgachpr@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.N. Blokhina Nizhegorodsky Research Institute
of Epidemiology and Microbiology,
71, Malaya Yamskaya St.,
Nizhny Novgorod, 603950
Phone/Fax: +7 (831) 432-81-86; +7 (831) 432-87-93.
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Irina V. Belova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Human Microbiome and Means
for Its Management

Irina V. Solovieva

Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory of Human
Microbiome and Means for Its Management

Anna G. Tochilina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Laboratory of Human Microbiome and Means
for Its Management

Nizhegorodskaya State Medical Academy,
198, Rodionva St.,
Nizhny Novgorod, 603093

Svetlana F. Barbolina

Assistant of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-87-03.
E-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru

Aleksander V. Pavlunin

Doctor of Medical Sciences,
Head of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-85-92.
E-mail: pavluninav@yandex.ru

Aleksandr S. Shprykov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-85-92.
E-mail: olgachpr@mail.ru

Поступила 02.02.2017

Submitted as of 02.02.2017