УДК: 614.4:616.35-008-084+616-002.5

Код специальности ВАК: 03.02.03, 14.01.16

ПРОФИЛАКТИКА ФОРМИРОВАНИЯ ВЫРАЖЕННЫХ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, В ТОМ ЧИСЛЕ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

И. В. Белова[1], С. Ф. Барболина[2], А. Г. Точилина[1], И. В. Соловьева[1], А. С. Шпрыков[2], Т. П. Иванова[1], В. А. Жирнов[1], И. Г. Шерстнев[3], Н. В. Васильева[3], О. А. Аникина[3],

[1] ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной»,
[2] ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[3] ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Белова Ирина Викторовна *– e-mail: lab-lb@yandex.ru*

В статье представлена динамика изменений микробиоценоза толстой кишки у больных туберкулезом легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью при традиционных схемах лечения и при включении в диету иммобилизованного пробиотика «LB-комплекс Л». Показана эффективность использования предложенного алгоритма для профилактики формирования выраженных нарушений микробиоценоза, повышения приверженности пациентов к лечению, снижению частоты, тяжести и длительности побочных реакций на ПТП.

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

Large intestine microbiocenosis time pattern among TBC patients, including patients with MDR during traditional treatment regimen, and in case of inclusion of immobilized probiotic «LB-complex L» into a diet are presented in the article. The effectiveness of usage of a suggested algorithm for prevention of formation of frank abnormality of microbiocenosis, increase of patiens' inherence to the treatment, decrease of frequency, severity and duration of adverse antituberculotics reaction is shown.

Key words: pulmonary tuberculosis, microbiocenosis, dysbiosis, immobilized probiotic.

В Нижегородской области, несмотря на стабилизацию заболеваемости туберкулезом и снижение показателя смертности населения от туберкулеза в 2014 г. в 1,4 раза, ситуация по заболеваемости данной инфекцией остается неблагополучной, о чем свидетельствуют, в частности, рост удельного веса заболевших туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (2012 г. – 22,1%, 2013 г. – 28,3%; 2014 г. – 31,5%), высокий удельный вес больных с деструктивными формами туберкулеза – 56,8% и рост бактериовыделителей (2013 г. – 27,5 на 100 тыс. населения, 2014 г. – 31,4 на 100 тыс. населения) [1].

В соответствии с приказами МЗ РФ № 109 и № 951 при наличии МЛУ проводят более длительную терапию туберкулезной инфекции (от 18 месяцев и более) с использованием в интенсивной фазе лечения в течение минимум шесть месяцев не менее пяти противотуберкулезных препаратов (ПТП) [2, 3]. При такой тактике лечения больных серьезной проблемой становится приверженность пациентов к проводимой терапии, в том числе из-за возникающих побочных реакций. 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 [4]. Прерывание курса противотуберкулезной терапии в свою очередь создает предпосылки к развитию широкой лекарственной устойчивости Micobacterium tuberculosis complex (МБТ).

Многочисленные исследования предыдущих лет убедительно доказывают эффективность применения разнообразных пробиотиков для снижения частоты побочных реакций при антибиотико- и химиотерапии туберкулеза [5, 6]. 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 [7].

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы: разработка алгоритма комплексного лечения больных туберкулезом легких с использованием в качестве пробиотической составляющей диетотерапии иммобилизованной пробиотической биологически активной добавки к пище (БАД) «LB-комплекс Л».

Материал и методы

Исследование проводилось в период 2013–2014 гг. Под наблюдением находилось 120 пациентов работоспособного возраста, из них 60% женщин и 40% мужчин. Пациенты юношеского возраста (17–21 год) составляли 26,7%, зрелого возраста (21–60 лет) – 73,3%. Инфильтративная форма туберкулеза легких диагностирована у 58,3% больных, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 13,3%, диссеминированный туберкулез легких – у 10% пациентов, туберкулема – у 8,3%, экссудативный плеврит, очаговый туберкулёз – по 2,5%, первичный туберкулёзный комплекс – у 1,7%, кавернозный туберкулёз лёгких, казеозная пневмония – по 0,8%. Двусторонний процесс наблюдался у 46,0% больных, односторонний – у 53%. Micobacterium tuberculosis complex выделялись у 83,3% обследованных. Сопутствующие заболевания отмечены в 55% случаев, из которых наиболее часто встречалось поражение ЖКТ – 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 ЦНС – в 0,8%. Диагностика микобактерий туберкулезного комплекса осуществлялась микроскопическим и классическим бактериологическими методами в соответствии с приказом № 109, приложения 9–11 [2] у всех пациентов, находящихся под наблюдением. Лекарственную устойчивость МБТ определяли методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена непрямым методом и жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 как к препаратам основного, так и резервного ряда. Также 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. Больные получали специфическую базовую терапию согласно приказу № 109 и в соответствии с результатами теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) и дополнительную, при наличии сопутствующей патологии. В процессе химиотерапии проводился мониторинг побочных реакций на противотуберкулёзные препараты.

Все пациенты были 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 составили 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). Преимуществом иммобилизованных пробиотиков являются: лучшая сохранность при прохождении агрессивной кислой среды желудка, гарантированная доставка иммобилизованных бактерий в толстый кишечник за счет образования микроколоний на сорбенте, эффективное взаимодействие с пристеночным слоем слизистой кишечника и включение в состав биопленки хозяина сохраненных в активном физиологическом состоянии пробиотических штаммов, очищение кишечника от токсинов, продуктов незавершенного метаболизма, патогенных и условно-патогенных бактерий и аллергенов [8]. 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 [9]. 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).

Для контроля изменений микробного пейзажа ЖКТ в процессе проводимого лечения была двукратно изучена микрофлора просвета толстой кишки больных из обеих групп стандартным бактериологическим методом [10]. Видовую идентификацию микроорганизмов осуществляли с использованием MALDI масс-спектрометрии (масс-спектрометр Autoflex speed Bruker, программа Biotyper). Интерпретацию результатов анализов проводили с учетом ОСТа 91500.11.0004-2003 [11]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критериев Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса, критический уровень значимости p=0,05.

Результаты и их обсуждение

Из 120 обследованных пациентов у 100 выделялись Micobacterium tuberculosis complex. Среди 100 пациентов с известными исходными данными ТЛЧ полирезистентность установлена в 6% случаев, МЛУ – в 48,0%, широкая лекарственная устойчивость – в 2%, в остальных случаях (44%) лекарственная чувствительность выделенных МБТ была сохранена.

Исследование микрофлоры кишечника больных до начала лечения показало, что в обеих группах обнаруживаются выраженные дисбиотические нарушения II и III степени: 62,9% – в группе сравнения и 87,8% – в основной группе (рис. 1А).

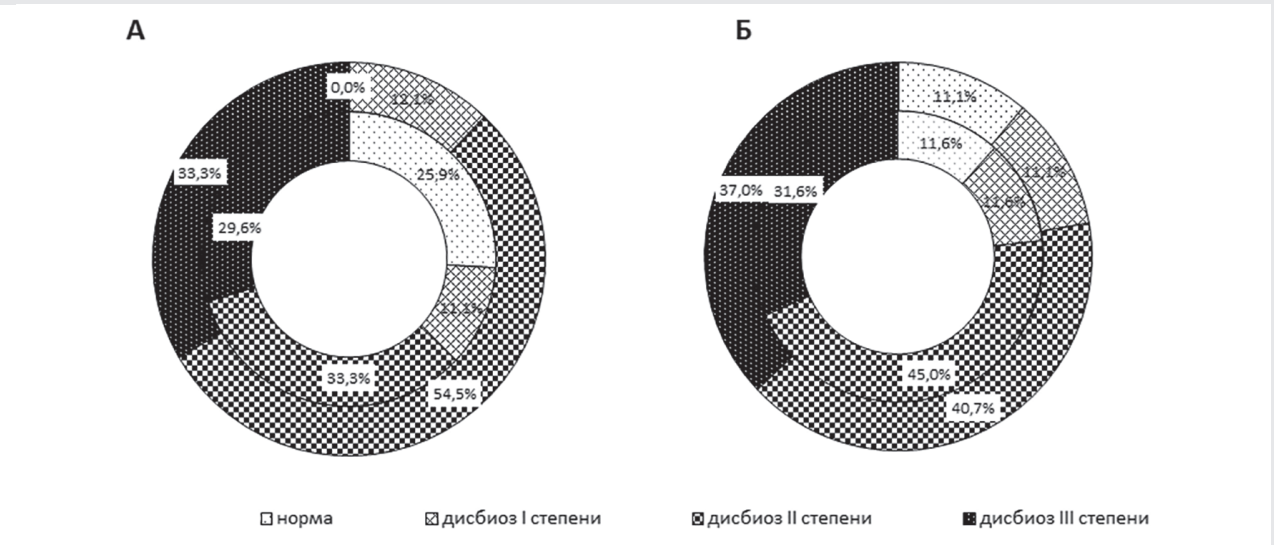

РИС. 1.
Характеристика микрофлоры толстого кишечника до начала лечения (А) у пациентов основной группы, n=66 (наружный круг) и группы сравнения, n=54 (внутренний круг), (Б) подгруппы пациентов с МЛУ туберкулезом, n=54 (наружный круг) и общей выборки, n=120 (внутренний круг).

Микрофлора характеризовалась снижением количества бифидобактерий (рис. 2): у 23,4% пациентов бифидобактерии не выявлялись, а у 35% обследованных бифидобактерии обнаруживались в количествах менее 10^8 КОЕ/мл (ниже физиологической нормы). Лактобациллы 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 и у 53,3% в количестве 10^6–10^8 КОЕ/мл. Видовое разнообразие и частота выделения условно-патогенных микроорганизмов у пациентов до лечения представлена на диаграмме (рис. 2).

Следует отметить, что до лечения обнаруживалось 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 грамотрицательные микроорганизмы (НГОБ), 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 двух УПМ обнаруживались у 31,6% пациентов, из трех УПМ – у 25%, из четырех и более микроорганизмов – у 33,3% обследованных.

Состояние микробиоценоза у больных с МЛУ туберкулезом (54 пациента) практически не отличалось от общей выборки: до лечения нормальная микрофлора обнаруживалась в 11,1%, дисбиотические нарушения I степени – 11,1%, II степени – у 41%, III степени – у 37% обследованных (рис. 1В). 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 четырех 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 «LB-комплекс Л», и устойчивости их к противотуберкулезным препаратам, а также с учетом фармакокинетики последних (таблица 1) был предложен алгоритм приема пробиотиков.

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

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 был диагносцирован у 38,4% пациентов, III степени у 58% (рис. 3).

Отмечено резкое снижение количества облигатных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта – бифидобактерий и лактобацилл – у 65,4%

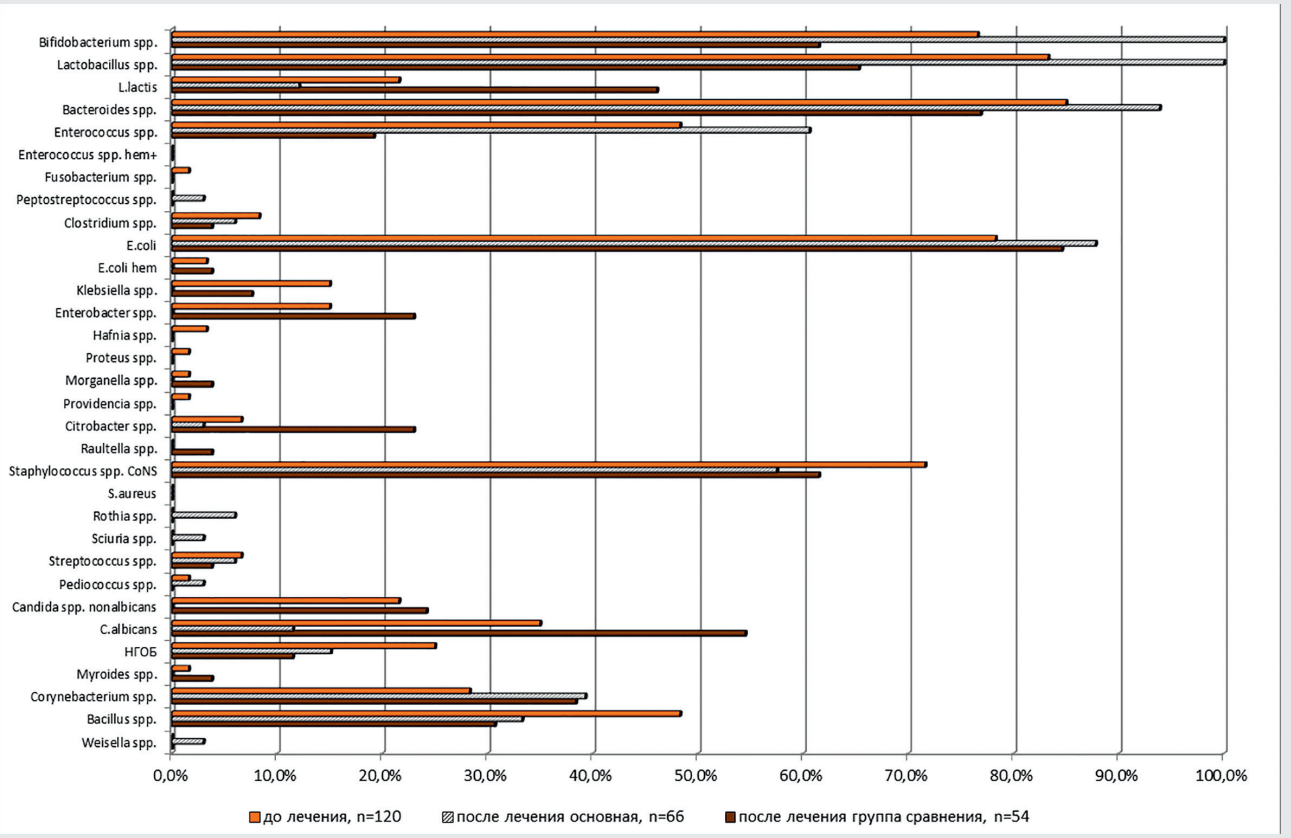

РИС. 2.
Частота выделения различных представителей микробного сообщества просвета толстой кишки.

пациентов. Эти микроорганизмы 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 УПМ семейства Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae, Streptococcaceae и НГОБ в значимых количествах, уменьшилась частота выделения ассоциаций из трех видов микроорганизмов на 7,8%, из четырех видов на 2,8% и увеличилась частота выделения ассоциаций из двух видов на 3,6%. Частота выделения грибов рода Candida в группе сравнения после лечения увеличилась на 10,7%. В группе больных с МЛУ туберкулезом после курса противотуберкулезной терапии УПМ в значимых количествах обнаруживались 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% – состав микрофлоры улучшился (p=0,05). (рис. 3). Содержание лактобацилл и бифидобактерий в микробиоценозе толстой кишки в пределах нормальных показателей (10^6–10^{10} КОЕ/мл) отмечено у 100% пациентов. Вместе с тем выявлено снижение частоты выделения облигатных представителей нормальной микрофлоры E. coli до 39,3% в количестве 10^7–10^8 КОЕ/мл.

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 четырех видов микроорганизмов и более не выявлялись, из трех видов обнаруживались в 22,7% случаев. Частота выделения ассоциаций из двух видов УПМ снизилась с 31,6 до 24,2%. У больных с МЛУ туберкулезом в основной группе так же, как и в группе сравнения, после лечения в 22% случаев обнаруживались ассоциации из двух видов УПМ в значимых количествах, но на фоне восстановившейся бифидо- и лактофлоры.

В результате изучения цитокинов было 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 (таблица 2). Поскольку IL-4 задействован в регуляции активности гуморального звена адаптивного

ТАБЛИЦА 1.
Алгоритм приема пробиотика «LB-комплекс Л» на фоне противотуберкулезной терапии

Наименование препарата	К, мкг/мл	$МИК_{МБТ}$, мкг/мл	$МИК_{Lb/Bif}$ мкг/мл	$T_{1/2}$, ч	Время приема пробиотика
Изониазид	0,3-3	0,015-0,03	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	0,13-33,3	6,1	В обед или на ночь
Стрептомицин	25,0-50,0	1	0,52-10,0	2,0-4,0	Утром или на ночь
Канамицин	20	1,25-2,0	0,47-30,0	2	Через 4 часа 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	1,25-5,0	128	6,0-8,0	В любое время
Моксифлоксацин	3,1	0,125-0,5	128	12	В любое время
Протионамид	4,5	0,6-3,2	10,0-25,0	2,0-3,0	В любое время
Капреомицин	20,0-47,0	1,25-2,5	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	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	5,16-9,4	0,06-4,0	2,5-300,0	5,4-7,9	В любое время
Спарфлоксацин	1,3	1,25-2,5	64	17,6	В любое время

Примечание:
***К** – максимальная концентрация в плазме крови;*
***$МИК_{МБТ}$** – минимальная ингибирующая концентрация для микобактерий туберкулёза;*
***МИКлакто** – минимальная ингибирующая концентрация для пробиотических штаммов;*
***$T_{1/2}$** – период полувыведения антибиотиков, противотуберкулёзных препаратов.*

иммунитета (регуляция функций В-лимфоцитов, синтез антител) и обладает противовоспалительной активностью [12, 13], мы расценили данный факт как положительное стабилизирующее влияние медикаментозной терапии, которую планово получали все больные. В пользу нашей гипотезы говорило и то, что другой цитокин – TNFα, концентрация которого в сыворотке крови резко увеличивается при критических состояниях у человека [12, 13], также был в норме у всех пациентов на всем периоде исследований (таблица 2).

В то же время, было 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 говорило о перманентной активации и нестабильности гиперсенсибилизированных Т-лимфоцитов (прежде всего Th1) при гиперчувствительности замедленного типа, характерной для туберкулеза [14, 15]. 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 16,2±7,15 пг/мл и 15,56±8,3 пг/мл соответственно. При этом выраженность воспалительного процесса была различна и отражала индивидуальные особенности течения болезни. Тем не менее, было замечено, что в основной группе пациентов после курса приема препарата «LB-комплекс Л» в отличии от группы сравнения наметилась тенденция к снижению уровня сывороточного IL-8: с 15,58 ±8,9 до 10,65±6,31 пг/мл (таблица 2).

Известно, что IL-8 обладает провоспалительной активностью и является хемоаттрактантом, стимулируя трансмиграцию и хемотаксис, прежде всего, фагоцитов – нейтрофилов и макрофагов [12, 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 было выявлено, что в основной группе количество токсических побочных реакций в виде токсического лекарственного гепатита на 25% меньше, чем в группе сравнения. Частота возникновения аллергических реакций в основной группе на фоне лечения была ниже, чем в группе сравнения на 6,3%. Средняя продолжительность

ТАБЛИЦА 2.
Этиологическая структура внебольничных пневмоний (абсолютные числа)

Группы больных	Группа сравнения		Основная группа	
Цитокины нормальные значения в сыворотке крови	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±0,09	2,01±0,1	2,22±0,09	2,18±0,07
TNFα/0-6 пг/мл	3,9±0,25	3,8±0,17	3,13±0,17	3,15±0,09
INF-γ/0-15 пг/мл	15,72±0,45	15,2±0,57	15,19±0,58	15,16±0,59
IL-8/0-10 пг/мл	16,2±6,15	14,42±6,27	15,56±7,9	10,65±4,31

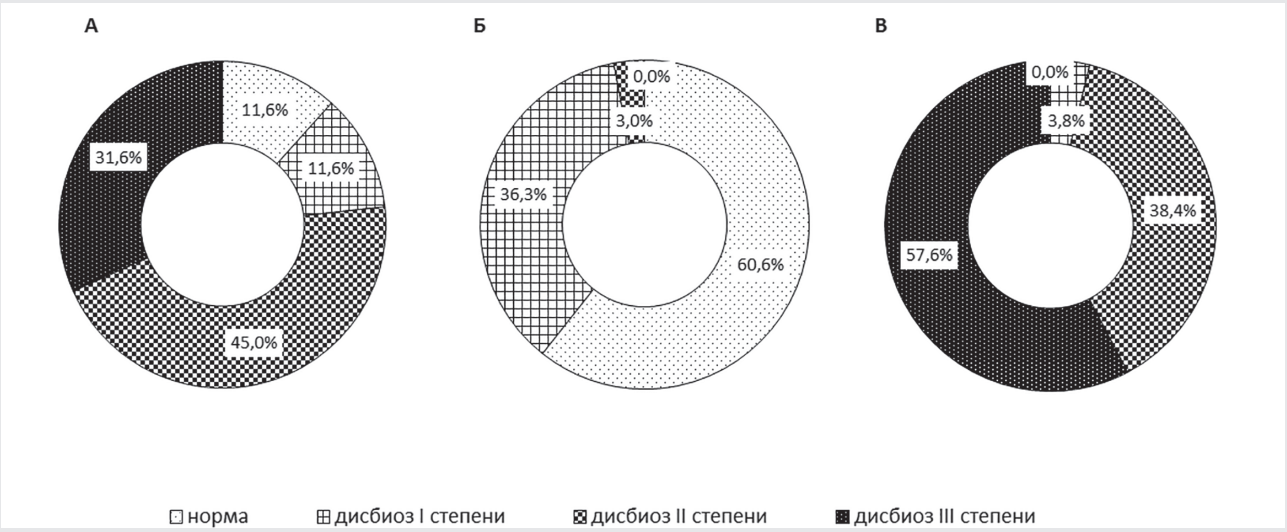

РИС. 3.
Характеристика микрофлоры толстого кишечника у пациентов до лечения, n=120 (А) и после лечения основной группы, n=66 (Б) и группы сравнения, n=54 (В).

аллергических проявлений в основной группе составила 14±3 дня 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).

Достоверное снижение количества побочных реакций и более раннее купирование интоксикационного синдрома у пациентов основной группы повысило их приверженность к лечению и снизило количество дней пребывания больного в стационаре в среднем на 23,5%.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что туберкулезная инфекция и сопровождающая ее массивная этиотропная терапия, особенно при туберкулезной инфекции с МЛУ, ухудшает состояние микробиоты толстой кишки за счет снижения количеств как анаэробного, так и аэробного компонентов нормального микробиоценоза. 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 уменьшение количества дней 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 и, в некотором роде, обеспечивает усиление противовоспалительного эффекта проводимой комплексной противотуберкулезной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2014 г.// под рук. Петрова Е.Ю., Осиповой Т.В., 2014 - http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2014.pdf.

Gosudarstvennii doklad o sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Nijegorodskoi oblasti v 2014 g .//pod ruk. Petrova E.Yu., Osipovoi T.V., 2014. - http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2014.pdf.

2. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ: Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 № 109. М. 2003. 347 с.

O sovershenstvovanii protivotuberkuleznih meropriyatii v RF: Prikaz MZ RF ot 21.03.2003 № 109. M. 2003. 347 s.

3. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: утв. Приказом МЗ РФ от 29.12.2014 № 951. М. 2014. 47 с.

Metodicheskie rekomendacii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dihaniya: utv. Prikazom MZ RF ot 29.12.2014 № 951. M. 2014. 47 s.

4. Колпакова Т.А., Татаринова А.А. , Мальцев А.В., Ситникова А.В. и др. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара. Медицина и образование Сибири. 2015. № 3. – http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736.

Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Malcev A.V., Sitnikova A.V. i dr. Mediko_socialnie harakteristiki i priverjennost k lecheniyu bolnih tuberkulezom s mnojestvennoi lekarstvennoi ustoichivostyu v usloviyah stacionara// Medicina i obrazovanie Sibiri. 2015. № 3. - http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736.

5. Соловьева И.В., Соколова К.Я., Белова И.В., Репина Н.Б. и др. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком. Медицинский альманах. 2009. № 2 (7). С. 56-58.

Soloveva I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B. i dr. Tuberkuleznaya infekciya u detei: dopolnenie algoritma lecheniya novim probiotikom. Medicinskii almanah. 2009. № 2 (7). S. 56-58.

6. 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. Туберкулез и болезни легких. 2010. № 8. С. 26-28.

Yusubova A.N., Stahanov V.A., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V., Balashova N.A. Korrekciya disbioza kishechnika u bolnih tuberkulezom detei rannego i doshkolnogo vozrasta v processe kompleksnoi himioterapii. Tuberkulez i bolezni legkih. 2010. № 8. S. 26-28.

7. Диетология: руководство. 3-е изд. / под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2008. 1024 с.

Dietologiya: rukovodstvo. 3-e izd. / pod red. A.Yu. Baranovskogo. SPb.: Piter, 2008. 1024 s.

8. 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.

Zaharova I.N._ Mazankova L.N._ Dmitrieva Yu.A. Sovremennie probiotiki dlya korrekcii mikrobiocenoza kishechnika u detei. Voprosi sovremennoi pediatrii. 2009. T. 8. № 2. S.113-117.

9. Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Новикова Н.А. и др. Использование цеолитов в составе иммобилизованных мультипробиотиков. Медицинский альманах. 2014. № 2 (32). С. 74-77.

Belova I.V., Tochilina A.G., Soloveva I.V., Novikova N.A. i dr. Ispolzovanie ceolitov v sostave immobilizovannih multiprobiotikov. Medicinskii almanah. 2014. № 2 (32). S. 74-77.

10. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать-дитя»: Книга для практического врача / под ред. Е.И. Ефимова, К.Я. Соколовой. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 376 с.

Diagnostika i biokorrekciya narushenii antiinfekcionnogo gomeostaza v sisteme «mat-ditya»: Kniga dlya prakticheskogo vracha / pod red. E.I. Efimova, K.Ya. Sokolovoi. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2004. 376 s.

11. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ № 231. М. 2003. 112 с.

Otraslevoi standart OST 91500.11.0004_2003. Protokol vedeniya bolnih. Disbakterioz kishechnika_ Prikaz MZ RF № 231. M. 2003. 112 s.

12. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16-23.

Simbircev A.S. Citokini: klassifikaciya i biologicheskie funkcii. Citokini i vospalenie. 2004. T. 3. № 2. S.16-23.

13. Москалёв А.В., Сбойчаков В.В., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учебное пособие. М.: ГЭОТАР -Медия, 2015. 352 с.

Moskalev A.V., Sboichakov V.V., Rudoi A.S. Obschaya immunologiya s osnovami klinicheskoi immunologii: ucheb.posobie. M.: GEOTAR – Mediya, 2015. 352 s.

14. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология: руководство. Н. Новгород: НГМА, 2006. 520 с.

Mayanskii A.N. Patogeneticheskaya mikrobiologiya: rukovodstvo. N. Novgorod: NGMA, 2006. 520 s.

15. Кошечкин В. А., Иванова З.А. Туберкулёз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.

Koshechkin V. A., Ivanova Z.A. Tuberkulez. M.: GEOTAR-Media, 2007. 304 s.