

Пробиотики как неотъемлемая часть комплексного лечения детей с туберкулезной инфекцией

И.В.Соловьева¹, И.В.Белова¹, Н.Б.Репина², А.Г.Точилина¹, Н.В.Васильева², Т.П.Иванова¹

¹Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н.Блохиной, лаборатория микробиоценозов и конструирования пробиотиков

(зав. лабораторией – д.м.н. И.В.Соловьева);

²Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер, детское отделение (зав. отделением – Н.Б.Репина)

Целью работы явилось совершенствование алгоритма лечения туберкулезной инфекции у детей и подростков путем включения нового авторского шестикомпонентного пробиотика и оценка его эффективности. Штаммы лакто- и бифидобактерий, входящие в состав нового жидкого многокомпонентного бактериального концентрата обладают выраженной антибиотикорезистентностью и антагонистической активностью к циркулирующим в регионе штаммам патогенных и условно-патогенных бактерий. Симбиотик был включен в алгоритм лечения туберкулезной инфекции у детей в качестве пробиотической составляющей диетотерапии. В результате проведенных исследований доказана высокая эффективность включения нового пробиотика в алгоритм лечения туберкулезной инфекции у детей. К моменту выписки в основной группе отмечена выраженная положительная динамика состояния микрофлоры у 90% обследованных. У детей этой группы наблюдалось нарастание титров лакто- и бифидобактерий, снижение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов. Нормальная микрофлора выявлена у 27% детей, исчезли выраженная и резко выраженная формы дисбактериоза. На 3,8–4% снизилось количество осложнений лечения как токсического, так и токсико-аллергического характера.

Ключевые слова: туберкулезная инфекция, пробиотики, противотуберкулезные препараты, бифидобактерии, лактобациллы

Probiotics as an integral part of combined treatment in children with tuberculosis infection

I.V.Solovyeva¹, I.V.Belova¹, N.B.Repina², A.G.Tochilina¹, N.V.Vasilieva², T.P.Ivanova¹

¹Acad. I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Laboratory of Microbiocenosis and Probiotic Design

(Head of the Laboratory – DMSci I.V.Solovyeva);

²Nizhny Novgorod Regional TB Dispensary, Children's Department (Head of the Department – N.B.Repina)

The work was implemented in order to improve the procedure of tuberculosis infection treatment in children and teenagers by means of introducing a new designer's six-component probiotic, as well as to evaluate its effectiveness. Strains of lactobacillus and bifidobacterium, which compose the six-component bacterial concentrate, are characterized by expressed antibiotic resistance and antagonistic activity towards strains of pathogenic and opportunistic pathogenic bacteria, circulating in the area. Symbiotic was included in the procedure of tuberculosis infection treatment in children as a probiotic component of alimentary therapeutics. The results of the carried work proved high efficiency of introduction of the new probiotic into the procedure of tuberculosis infection treatment in children: by the time of discharge from the hospital it was noted that the micro flora of 90% of examined children was improving, there was also observed an intense improvement of lactic acid bacilli and bifidus bacteria titers; reduction of opportunistic pathogen shedding frequency; normal micro flora was detected in 27% of children; symptoms and full-blown disbacteriosis forms disappeared. Adverse clinical outcomes, both of toxic and toxic-allergic type, reduced by 3.8–4%.

Key words: tuberculosis infection, probiotics, antituberculous medicines, bifidobacterium, lactobacillus

Для корреспонденции:

Соловьева Ирина Владленовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией микробиоценозов и конструирования пробиотиков Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н.Блохиной

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44

Телефон: (831) 433-7655

E-mail: lab-lb@yandex.ru

Статья поступила 15.07.2010 г., принята к печати 08.06.2011 г.

Туберкулез является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Около 1/3 населения планеты инфицированы *Mycobacterium tuberculosis*. Ежегодно регистрируют примерно 8,4 млн новых случаев и 2 млн человек умирают от этого заболевания [1].

В последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу в Нижегородской области остается напряженной. В 2009 г. туберкулез впервые зарегистрирован у 2613 че-

людей. Общий показатель заболеваемости туберкулезом увеличился на 5,0% и составил 78,2 на 100 тыс. населения. Также отмечены рост заболеваемости различными формами туберкулеза с бактериовыделением (2008 г. – 29,8 на 100 тыс. населения, в 2009 г. – 30,9 на 100 тыс. населения) и высокие показатели смертности (11,6 на 100 тыс. населения).

Ухудшение эпидемической ситуации подтверждается также ростом первичной заболеваемости детей на 6,0% (2008 г. – 15,9 на 100 тыс. населения, 2009 г. – 16,8 на 100 тыс. населения) и ростом заболеваемости подростков в 1,29 раза (2008 г. – 23,8 на 100 тыс. населения, 2009 г. – 30,7 на 100 тыс. населения) [2].

Течение туберкулеза в детском возрасте имеет свои особенности. Невозможность высказать свои жалобы, высокая склонность к генерализации любых патологических процессов, отсутствие симптомов, патогномоничных для туберкулеза, создают объективные трудности в диагностике заболевания у детей младшего возраста. Позднее начало специфического лечения ведет к прогрессированию туберкулеза, что может в дальнейшем привести к гибели ребенка [3, 4].

Часто у детей раннего возраста рентгенологически определяются выраженные локальные изменения. Начальные проявления инфекции выражаются общими симптомами интоксикации или только появлением впервые выявленной положительной туберкулиновой реакции на пробу Манту. Тем не менее, при «вираже» туберкулиновых реакций наблюдается напряжение Т- и В-систем иммунитета, что указывает на развитие ранней стадии инфекционного процесса и требует проведения химиопрофилактики для предупреждения развития болезни. Необходимо отметить, что туберкулез у детей в возрасте с 10 до 17 лет, имеющих свои физиологические особенности, связанные с гормональной перестройкой организма, протекает своеобразно. У них преобладают формы вторичного туберкулеза, характерно малосимптомное начало заболевания. В то же время при мало выраженных клинических проявлениях наблюдается в значительном числе случаев (31,1–63,5%) распад легочной ткани, бактериовыделение (27–74,7%), выраженная чувствительность к туберкулину [5–7].

Туберкулез – хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, на фоне которого часто возникает синдром дисбиоза. Развитию дисбиоза способствуют, во-первых, сами микобактерии туберкулеза, непосредственно вступая в конкуренцию с индигенной микрофлорой за место в микробиоте и нарушая важнейшие ее функции: иммуномодулирующую, белково-витаминосинтетическую и другие. Во-вторых, воздействие токсинов микобактерий на организм ребенка вызывает астенизацию за счет снижения или потери аппетита, тошноты, рвоты, нарушения пищеварения. В-третьих, антибактериальная противотуберкулезная терапия усугубляет развитие синдрома дисбиоза, способствует аллергизации макроорганизма и токсическому поражению гепатоцитов, резко уменьшая детоксикационные свойства печени.

Известно, что имеется прямая коррелятивная связь между длительностью, массивностью применения антибиотиков и химиотерапевтических препаратов и степенью развития

дисбиотических нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта. При туберкулезе антибиотики и химиопрепараты используют наиболее длительно (от 3–6 мес до 1,5 лет), вследствие этого дисбиоз развивается у 73–89,6% больных и осложняет течение основного заболевания [8–11]. Кроме изменений в составе микрофлоры, нарушаются ферментативные процессы в кишечнике, что приводит к развитию устойчивого диарейного синдрома и снижению веса детей. Дисбиоз желудочно-кишечного тракта также значительно ухудшает переносимость противотуберкулезных препаратов, за счет снижения иммунитета способствует сохранению туберкулезной интоксикации и замедляет инволюцию туберкулезного процесса. В связи с этим, в методических рекомендациях по диетотерапии больных туберкулезом [8] предусмотрено включение в рацион питания диетических (лечебных и профилактических) пищевых продуктов, обогащенных про- и пребиотиками, что в условиях длительной антибактериальной терапии способствует профилактике дисбиотических нарушений и нормализации микробиоценозов, сопровождающейся улучшением метаболических и иммунологических показателей у больных туберкулезом.

В настоящее время для коррекции дисбиотических нарушений, улучшения переносимости противотуберкулезных препаратов и снижения частоты и тяжести побочных реакций используют не только традиционные кисломолочные продукты – кумысы, но и различные препараты-пробиотики и биологически активные добавки (БАД) к пище, обогащенные пробиотическими микроорганизмами. Так, получены положительные результаты при использовании в комплексном лечении детей, больных туберкулезом, бифидосодержащей БАД к пище на основе обезжиренного молока, жидких БАД на основе лакто- и бифидобактерий. Отмечено, что коррекция дисбиоза кишечника в сочетании со стандартной химиотерапией позволяют повысить эффективность комплексного лечения больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста [10]. В результате применения пробиотиков наблюдается нормализация микробиоценоза кишечника, положительная динамика массы тела, нормализация биохимических показателей крови, улучшение аппетита и общего самочувствия [11, 12].

Цель работы – совершенствование алгоритма лечения туберкулезной инфекции у детей путем включения оригинального пробиотического препарата и оценка его эффективности.

Пациенты и методы

В Нижегородском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной (ННИИЭМ) сконструирован новый жидкий симбиотик – бактериальный концентрат шести симбиотических штаммов: три штамма лактобацилл видов *L. plantarum*, *L. fermentum* и три штамма бифидобактерий видов *B. bifidum*, *B. longum* (патент №2192269 от 3.07.2000). В качестве основы для пробиотика использован гидролизат казеина, представляющий собой гипоаллергенный раствор аминокислот и простейших пептидов. В отличие от молочных гидролизатов в нем не содержится лактоза, а штаммы лактобацилл, входящие в пробиотик, обладают

высоким уровнем β -галактозидазной активности, что позволяет назначать пробиотик пациентам при лактазной недостаточности. Композиция штаммов подобрана таким образом, что подходит для применения как детям, так и взрослым. В 1 мл пробиотика содержится 10^9 – 10^{11} КОЕ/мл живых микробных клеток.

Симбиотик удобен для применения, так как не требует предварительного разведения водой, индивидуально дозирован, применяется один раз в день.

Стартерные культуры образуют устойчивую систему, обладающую высоким антагонизмом по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям. Антагонистическая активность микроорганизмов была изучена методом отсроченного антагонизма. Высокий уровень антагонизма к тестовым культурам выявляется у всех штаммов лакто- и бифидобактерий, входящих в пробиотик (табл. 1).

Штаммы обладают недетерминированной плазмидами резистентностью к действию антибактериальных препаратов, применяемых при лечении туберкулеза. Изучение уровней и спектра антибиотикорезистентности производилось методом серийных разведений на жидкой среде (табл. 2).

В табл. 2 представлены максимальные концентрации антибиотиков, создающиеся в плазме при парентеральном введении, минимальные ингибирующие концентрации для микобактерий и для лакто- и бифидобактерий. Из представленных данных видно, что включенные в бакте-

риальный концентрат штаммы обладают различной степенью резистентности к действию антибактериальных препаратов, применяемых при лечении. Так, все штаммы естественно резистентны к специфическим противотуберкулезным препаратам. Однако к антибиотикам группы аминогликозидов (канамицин, стрептомицин) и рифампицинов пробиотические штаммы демонстрируют различную степень устойчивости, при этом в симбиотике три штамма всегда сохраняют высокий уровень резистентности даже при введении антибактериальных препаратов парентерально. Приведенные минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков (бактериостатические) для лактобацилл и бифидобактерий значительно превышают эти значения для микобактерий.

Период полувыведения изученных препаратов (концентрация в плазме снижается в 2 раза) составляет, в среднем, 2–4 ч, что уже создает возможность работы всех штаммов пробиотика при использовании рекомендуемого нами графика его приема с учетом фармакокинетики противотуберкулезных препаратов (ПТП). Хочется отметить также, что стандарты использования противотуберкулезных средств предусматривают назначение, в частности стрептомицина и рифампицина, ежедневно один раз в сутки. Учитывая эти данные, в табл. 3 представлено оптимальное время приема нового пробиотика, гарантирующее работу всех штаммов, входящих в него.

Таблица 1. Уровни антагонистической активности производственных штаммов лактобацилл и бифидобактерий к свежeweдeнным тест-культурам

Штаммы	<i>C. freundii</i> 1010	<i>S. aureus</i> 107	<i>C. albicans</i> 60	Зоны подавления роста в см					<i>E. coli</i> лак- 9064
	1	2	3	<i>K. pneumoniae</i> 712	<i>S. enteritidis</i> 383	<i>S. flexneri</i> 615	<i>S. sonnei</i> 837	8	
<i>L. plantarum</i>	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	3 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
<i>L. fermentum</i> 1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	3,3 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
<i>B. bifidum</i> 1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	0 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
<i>B. bifidum</i> 2	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	0 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
<i>L. plantarum</i> ± <i>L. fermentum</i> 1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
<i>B. bifidum</i> 1 ± <i>B. bifidum</i> 2	2 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0 ± 0,1	2,3 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1	>5 ± 0,1
Контроль роста тест-штаммов	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0 ± 0,1

Таблица 2. Устойчивость штаммов к противотуберкулезным препаратам

Препарат Штамм	Концентрация антибиотика в мг/л					
	Изониазид K = 0,3–3	Этамбутол K = 2–5	Этионамид K = 5–10	Рифампицин K = 16,3	Стрептомицин K = 25–50	Канамицин K = 20
Микобактерии (МИК**)	0,015–0,03	1–5	0,6–3,2	0,1–1,0	1,0	2,0
<i>L. plantarum</i>	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	7,5 ± 2,04	8,33 ± 1,36	30,0 ± 0
<i>L. fermentum</i> 1	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	0,523 ± 0,08	2,08 ± 0,34	25,0 ± 4,09
<i>L. fermentum</i> 2	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	0,13 ± 0,021	0,523 ± 0,08	0,469 ± 0
<i>B. bifidum</i> 1	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	33,33 ± 5,45	10,0 ± 0	30,0 ± 0
<i>B. bifidum</i> 2	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	0,267 ± 0,043	0,523 ± 0,08	3,125 ± 0,51
<i>B. longum</i>	1,0 ± 0	10,0 ± 0	30,0 ± 0	16,67 ± 2,72	10,0 ± 0	30,0 ± 0

K – максимальная концентрация препарата в плазме крови при парентеральном введении;

МИК – минимальная ингибирующая концентрация (минимальная концентрация, подавляющая рост тест-штамма).

Таблица 3. Фармакокинетика противотуберкулезных препаратов

Препарат	K, мг/л	МИК _{БК} , мг/мл	T _{1/2} -период полувыведения антибиотика, ч	Время приема пробиотика
Изониазид	0,3–3	0,015–0,03	3–5, при длительном приеме 2–3	В любое время
Этамбутол	2–5	1–5	3–4	В любое время
Этионамид	5–10	0,6–3,2	2–3	В любое время
Рифампицин	16,3	0,1–1,0	6,1	В обед или на ночь
Стрептомицин	25–50	1,0	2–4	Утром или на ночь
Канамицин	20	2,0	2	Через 4 часа после приема АБ

МИК_{БК} – минимальная ингибирующая концентрация для микобактерий.

Симбиотик был включен в комплексную терапию больных туберкулезом в детском отделении областного противотуберкулезного диспансера. Под наблюдением находилось 74 ребенка со следующими диагнозами: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 37 (50%) обследованных; первичный туберкулезный комплекс – 20 (27,1%); различные формы внелегочного туберкулеза (множественный туберкулезный папиллит почки с выделением микобактерий туберкулеза, туберкулезный лимфаденит подмышечной области в фазе абсцедирования и т.п.) – 9 (12,2%); дети из групп риска заболевания туберкулезом (вираж туберкулиновых проб, гиперергическая чувствительность к туберкулину, контакт с больными туберкулезом) составили 8 (10,8%) обследованных.

При локальных формах туберкулеза специфическое лечение проводилось по I режиму химиотерапии, 4 противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин) – 37 пациентам (65,8%); по III режиму, 3 противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид) – 16 пациентам (27,8%); по режиму II А и II Б модифицированной схемы – 4 пациентам (6,3%).

Дети VIA, VIБ и IV групп диспансерного учета получали два противотуберкулезных препарата (изониазид и пиразинамид) – 17 человек (23%). Длительность лечения в фазе интенсивной терапии в условиях детского отделения стационара составляла при первичном туберкулезе в среднем 188 койко-дней, при внелегочном туберкулезе – 255 койко-дней, у детей из групп риска – 60 койко-дней.

Было выделено две группы больных: 43 человека основной группы на фоне противотуберкулезной терапии получали жидкий бактериальный концентрат лакто- и бифидобактерий; 31 пациент контрольной группы получал противотуберкулезную терапию и плацебо. Основная и контрольная группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести и формам туберкулезного процесса. В основной и контрольной группах девочек было 24 и 17, мальчиков – 19 и 14 соответственно. По возрасту дети распределялись следующим образом: дети дошкольного возраста (3–6 лет) – 17 чел., дети школьного возраста (7–14 лет) – 57 чел. БАД к пище применялась в дозе 5 мл один раз в день. Время приема определялось с учетом фармакокинетики препаратов противотуберкулезной терапии, длительность курса составляла не менее 45 дней. Изучение микрофлоры просвета толстой



Рис. 1. Характеристика микрофлоры толстого кишечника у детей основной и контрольной групп до и после курса лечения.

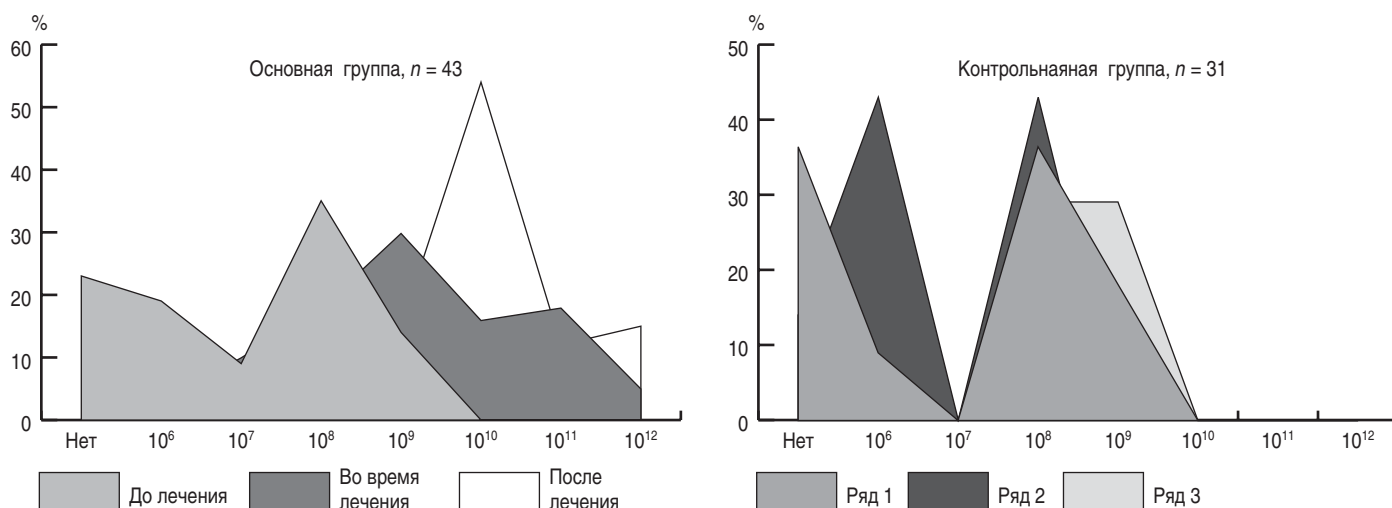


Рис. 2. Анаэробная флора кишечника детей, находящих на лечении в детском отделении областного противотуберкулезного диспансера (бифидобактерии).

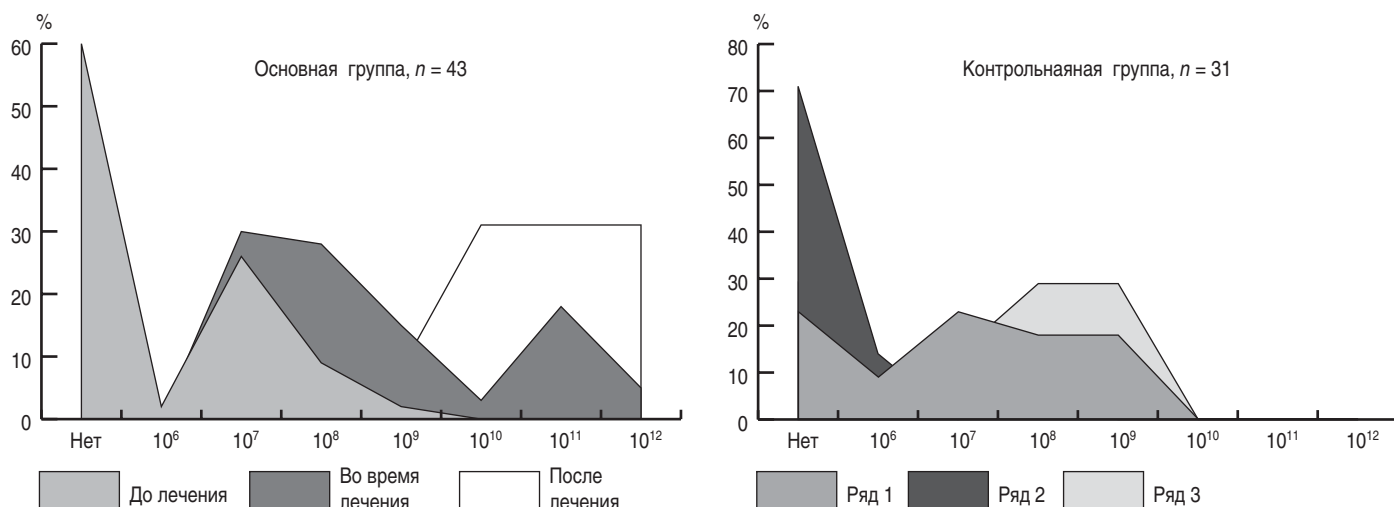


Рис. 3. Анаэробная флора детей, находящихся на лечении в детском отделении областного противотуберкулезного диспансера (лактобациллы).

кишки (фекалии) проводилось в соответствии с методическими рекомендациями по методу, модифицированному в ННИИЭМ [13, 14]. Интерпретацию результатов анализов проводили по разработанным нами критериям с учетом ОСТа 91500.11.0004-2003 [14, 15]. Исследование проводили трехкратно.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении дисбактериоз выявлен у 65 (88,4%) обследованных, причем выраженный и резко выраженный дисбактериоз у 46 (62,8%); количество бифидобактерий было резко снижено у 38 (51,2%) пациентов, лактобацилл — у 46 (62,8%) больных. В значимых количествах 10⁵ КОЕ/мл и более выделялись условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*) у 17 (23,3%) обследованных; *Staphylococcus spp.* — у 14 (18,6%) пациентов, грибы рода *Candida* — у 10 (13,3%) обследованных.

УПМ в ассоциациях двух-трех различных видов были обнаружены у 21 (27,9%) ребенка. Обследование, проведенное через 50 дней от начала лечения, показало, что в основной группе резко выраженных форм дисбактериоза не было обнаружено, в то время как в контрольной группе происходило нарастание дисбиотического синдрома (рис. 1).

К моменту выписки в основной группе микрофлора нормализовалась у 12 (27%) детей и не выявлялись выраженные и резко выраженные формы дисбактериоза, тогда как в контрольной группе они зарегистрированы у 8 (25,8%) и 15 (48,4%) детей соответственно. Также показана положительная динамика нарастания титра бифидобактерий у детей основной группы. К концу курса лечения содержание бифидобактерий составило 10⁹–10¹² КОЕ/мл у 41 (96%) больного. В контрольной группе на протяжении всего курса лечения у 13 (43%) детей было отмечено резкое угнетение бифидофлоры до 10⁶ КОЕ/мл и менее. Бифидофлора была сохранена у 9 (28,6%) пациентов в количестве не более 10⁹ КОЕ/мл (рис. 2).

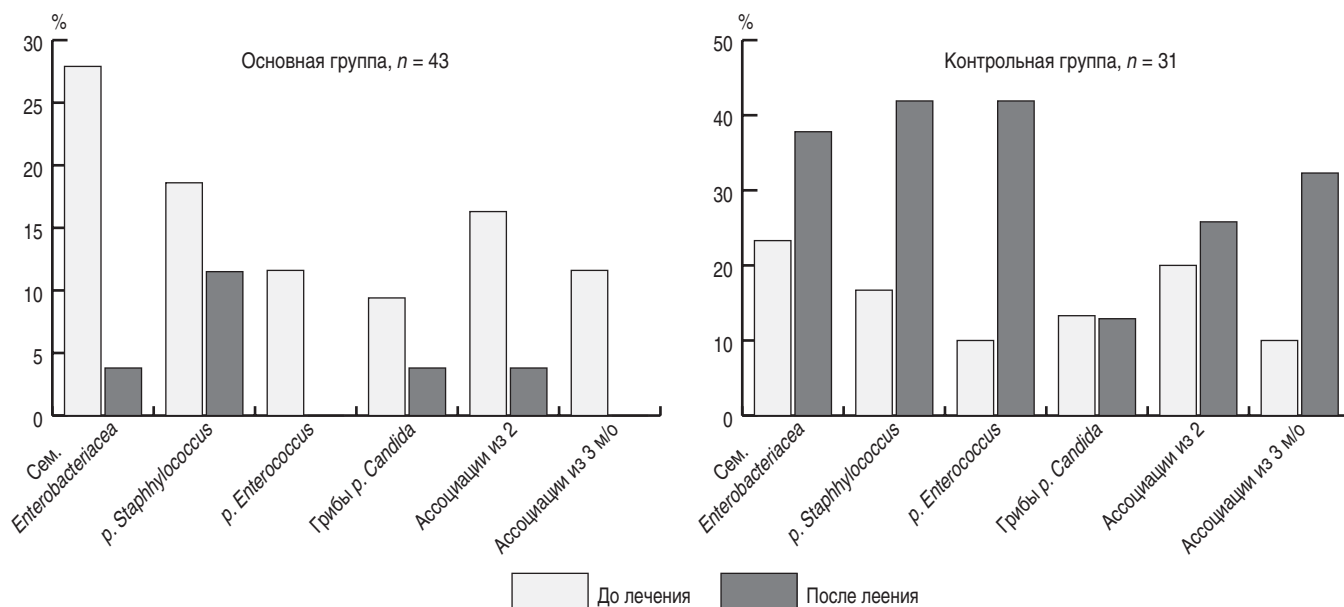


Рис. 4. Характеристика условно-патогенной микрофлоры кишечника детей основной и контрольной групп.

Та же закономерность была выявлена и в отношении лактобацилл. Отмечено резкое угнетение лактофлоры у детей контрольной группы в середине курса лечения (рис. 3).

В основной группе резко снизилось число находок условно-патогенных микроорганизмов в значимых количествах ($\geq 10^5$ КОЕ/мл); ассоциации из двух видов выявлены у 2 (3,8%) обследованных, ассоциации из трех видов не были обнаружены. В контрольной группе к моменту выписки ассоциации из двух и трех видов микроорганизмов выделялись у 18 (58,1%) детей (рис. 4).

Всего за период 2005–2008 гг. новая многокомпонентная БАД к пище на основе лакто- и бифидобактерий была включена в качестве дополнения диетотерапии в алгоритм лечения 624 детей, находящихся на стационарном лечении в детском отделении Нижегородского областного клинического противотуберкулезного диспансера. В результате проведенного лечения у всех детей отмечена положительная клинко-рентгенологическая динамика. Абациллирование детей и закрытие полостей распада достигнуто в 100% случаев.

В 2004 г., до введения пробиотика в диетотерапию, токсические и токсико-аллергические осложнения противотуберкулезной терапии наблюдались у 30 (18,5%) детей из 161, находящегося на лечении в стационаре. Из них токсические осложнения со стороны печени (повышение уровня АсАТ и АлАТ) отмечены в 45% случаев (у 14 детей); токсико-аллергические (повышение содержания эозинофилов в крови, подтвержденное реакцией агглютинации лейкоцитов крови) – в 16,7% (у 5 пациентов). С 2005 г. после введения симбиотика в алгоритм лечения эти показатели составили 18, 30 и 10% соответственно. В 2006 г. из 155 госпитализированных детей осложнения лечения были отмечены у 22 (14,5%); в 2007 г. из 154 пациентов – у 22 (14,2%); в 2008 г. из 159 человек – у 20 (13,1%). Таким образом, за четыре года наблюдения частота токсических и токсико-аллергических осложнений лечения туберкулезной инфекции у детей снизилась в 1,4 раза.

Выводы

Проведенные исследования доказывают эффективность использования оригинального шестикомпонентного жидкого пробиотика в комплексе лечения туберкулезной инфекции у детей, что позволяет рекомендовать препарат в качестве пробиотической компоненты диетотерапии во фтизиатрических стационарах.

Литература

1. Furin J.J., Johnson J.L. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Tuberculosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – V.11(3). – P.189–194.
2. О профилактике туберкулеза: пресс-релиз Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области от 21.09.2010.
3. Васильев Н.А., Гаврилов А.А., Богданова Е.В., Киселевич О.К. Туберкулезная инфекция детей раннего возраста // *Лечащий врач.* – 1998. – №6. – С.67–69.

4. Барышникова Л.А., Каткова Л.И., Вдовенко С.А., Федорин И.М., Аксенова В.А. Профилактика и активное выявление туберкулеза у детей и подростков в условиях общей лечебной и противотуберкулезной службы // *Педиатрия.* – 2010. – Т.89. – №4 – С.54–58.
5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ: приказ МЗ РФ от 21.03.2003г. №109.
6. Овсянкина Е.С. Проблемы туберкулеза у детей и подростков в условиях роста эндемии заболевания // *Рус. мед. журн.* – 2002. – Т.10. – №18. – С.837–838.
7. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Врублевская Н.И. и др. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции // *Проблемы туберкулеза.* – 2002. – №4. – С.12–16.
8. Диетическая терапия больных туберкулезом: методические рекомендации №2029-ВС. Утверждены МЗ СР РФ 16.12.2005.
9. Юсубова А.Н. Состояние микробиоценоза кишечника у детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом. Автореф. дисс. ... к.м.н. – М., – 2009. – 22 с.
10. 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.
11. Юсубова А.Н., Киселевич О.К., Богданова Е.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных туберкулезом // *Вестн. РГМУ.* – 2009. – №5. – С.33–35.
12. Применение бифидосодержащей биологически активной добавки «Биовестин» во фтизиатрической практике. – Методические рекомендации. – Новосибирск, 2004.
13. Эпштейн-Литвак Р.В. и др. Бактериологическая диагностика дисбактериоза. – Методические рекомендации. – М., 1977. – 20с.
14. Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать–дети»: Книга для практического врача / Под ред. Е.И.Ефимова, К.Я.Соколовой. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 376 с.
15. ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. – Утвержден Приказом МЗ РФ №231 от 09.06.2003. – М., 2003. – 173с.

Информация об авторах:

Белова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиоценозов и конструирования пробиотиков Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н.Блохиной
Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44
Телефон: (831) 433-7655
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Репина Надежда Борисовна, заведующая детским отделением Нижегородского областного клинического противотуберкулезного диспансера
Адрес: 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 198
Телефон: (831) 438-0313
E-mail: noptd@yandex.ru

Точилина Анна Георгиевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиоценозов и конструирования пробиотиков Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н.Блохиной
Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44
Телефон: (831) 433-7655
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Васильева Наталья Виллиевна, заместитель главного врача по лечебной части Нижегородского областного клинического противотуберкулезного диспансера
Адрес: 603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, 198
Телефон: (831) 438-0313
E-mail: noptd@yandex.ru

Иванова Татьяна Петровна, научный сотрудник лаборатории микробиоценозов и конструирования пробиотиков Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н.Блохиной
Адрес: 603950, Нижний Новгород, ул. Грузинская, 44
Телефон: (831) 433-7655
E-mail: lab-lb@yandex.ru