

Корреляционной зависимости между рентгенологической стадией АС и уровнями ФНО- α и ИЛ-1 установить не удалось. Статистически достоверных различий в содержании ИФ- α и АТ к ДНК и корреляций их со стадией и формой заболевания нами выявлено не было.

Определение уровня ФНО- α и ИЛ-1 расширяет возможности диагностики активного процесса при АС.

PECULIARITY OF IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

N.M. Pavlova, E.G. Kirdey, U.A. Goryaev, T.S. Belohvostikova, L.A. Dmitrieva

(Irkutsk State Medical University)

Serum levels of some immunocytokines in patients with Ankylosing Spondylitis were examined. Levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IF- α and anti-DNA were research in dependence on inflammatory activity, forms and radiography stage. The results are compared with literature data.

Литература

1. Гусейнов Н.И. Анкилозирующий спондилоартрит: особенности патогенеза, клиника, эволюция и прогноз различных клинических форм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1990. – 37с.
2. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Алекберова З.С. и др. Современные подходы к оценке активности системной красной волчанки // Клиническая ревматология. – 1995. – №1. – С.41-46.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Чичасова Н.В. и др. Неоптерин: лабораторный маркер активации клеточного иммунитета при ревматоидном артрите // Тер. архив. – 1998. – №5. – С.28-31.
4. Ноймюллер И., Парч Г., Еберль Р. и др. Изучение фагоцитоза при анкилозирующем спондилоартрите // Тер. архив. – 1980. – №6. – С.21-24.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. – М., 2000. – 100с.
6. Arend W.P.; Dayer J.-M. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. – 1990. – Vol.33, N.3. – P.305-315.
7. Day S.M., Yan X.H., Liu Y. and all. Serum level of cytokines in Rheumatoid arthritis and Ankylosing Spondylitis patients // Abstracts of 9th Asia Pacific league of Associations for Rheumatology congress – China 21-26 May. – P.337 (PT 061 A).
8. Gratocos J., Collado A., Filella X. and all. Serum cytokines (IL-6; TNF- α ; IL-1; IFN- γ) in Ankylosing Spondylitis // Br. J. Rheumatol. – 1994. – Vol.33, N.10. – P.927-931.
9. Mac Lean I.L., Archer J.R., Cowley M.I.D. and all. Immune Complexes in Ankylosing Spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 1992. – Vol.51, N.3. – P.83-86.
10. Mmaugeri D., Tropea S., Panebianco P. and all. Biochemical markers of bone turnover in ankylosing spondylitis // Материалы XIV конгресса Европейской лиги борьбы с ревматизмом, Scotland, 6-11 June 1999. – P. 264-265(1119).
11. Sieper J. Role of cytokines in pathogenesis of different forms of arthritides // Abstracts of 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. China 21-26 May 2000. – P.107(WS48).
12. Toussierot E., Lafforquie P., Boucraut J. and all. Serum levels IL-1 beta, TNF- α , IL-2 soluble receptors in Ankylosing Spondylitis // Rheumatol. Int. – 1994. – Vol.13, N.5. – P.175-80.
13. Tutuncu Z.N., Bilgie A., Kennedy L.G., Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 1994. – Vol.53, N.4. – P.425-426.
14. Veroz R., Munoz-Villanueva M.C., Munoz E. and all. Clinical features of activity and their relationship with acute phase proteins and cytokin levels in patients with spondyloarthropathy // Материалы XIV конгресса Европейской лиги борьбы с ревматизмом, Scotland, 6-11 June 1999. – P.268 (1137).

© ШУГАЕВА С.Н. –
УДК 616.24-002.5-08

СОСТОЯНИЕ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ДО НАЧАЛА И В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

С.Н. Шугаева.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра туберкулеза, зав. – С.А. Толстых)

Резюме. Исследовано состояние микроэкологии кишечника у 100 впервые выявленных больных туберкулезом легких и у 25 практически здоровых лиц. До начала противотуберкулезной терапии у всех больных выявлены дисбиотические нарушения по сравнению со здоровыми лицами. Установлена корреляционная связь между степенью угнетения бифидофлоры и распространенностью, тяжестью туберкулеза, развитием побочных реакций и эффективностью

лечения. В процессе химиотерапии микрофлора оставалась нарушенной, достоверных различий по сравнению с исходным состоянием микробиоценоза получено не было. Установлена устойчивость бифидобактерий различных штаммов к противотуберкулезным препаратам. Результаты работы не позволяют судить о дисбиотических нарушениях кишечника исключительно как следствию влияния противотуберкулезной терапии

В настоящее время опубликовано ограниченное количество работ, посвященных изучению взаимосвязи туберкулезного процесса и состояния микроэкологии кишечника.

Установлено, что у подавляющего большинства больных, даже без локализации туберкулезных изменений в кишечнике, формируются нарушения в составе микрофлоры кишечника [2]. Доказана патогенетическая значимость дисбаланса интестинальной флоры в формировании гепатотоксических реакций и воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте у фтизиатрических больных, усугубляющих течение основного заболевания и снижающего эффективность проводимой терапии [3,4].

Общим для всех исследований было то, что изменение кишечного микробиоценоза рассматривалось только как следствие влияния туберкуло-статиков и рассматривалось как осложнение химиотерапии [3,5].

На наш взгляд, трактование дисбиоза кишечника как следствия противотуберкулезной терапии, не имеет достаточного клинико-экспериментального обоснования, так как в этих работах изучение микрофлоры проводилось только в процессе химиотерапии, и не исследовалась чувствительность нормальных симбионтов кишечника к противотуберкулезным препаратам.

Исследования 50-70х годов касались аэробного звена микрофлоры толстого кишечника, составляющего не более 10% общего количества микробов, тогда как на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения ключевая роль анаэробных представителей микробного пейзажа в реализации многочисленных функций поддержания гомеостаза организма человека.

В задачи настоящей работы входило изучение состояния кишечной флоры у больных с впервые выявленным туберкулезом легких до начала противотуберкулезной терапии и в динамике в процессе стационарного этапа лечения больных туберкулезом; определение чувствительности бифидобактерий различных эубиотических препаратов к антибиотикам широкого спектра действия, используемым во фтизиатрии и синтетическим туберкулостатикам.

Материалы и методы

Было обследовано 100 больных с впервые выявленными формами туберкулеза легких в возрасте 20-60 лет. Все больные до поступления в стационар в течение последнего года не получали антибактериальных препаратов, что позволило нам исключить наиболее выраженное ятрогенное влияние на микробную экологию кишечника. В качестве контроля обследовано 25 практически здоровых лиц той же возрастной группы.

Большинство составили мужчины – 77 (77%) чел., в сельской местности проживало 50 (50%), преобладали неработающие с доходом на одного члена семьи меньше прожиточного уровня – 59 (59%) чел.

У 55 (55%) больных диагностирована инфильтративная форма, очаговая – у 10 (10%), диссеминированная – у 17 (17%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 13 (13%), казеозная пневмония – у 1 (1%), косто-диафрагмальный плеврит – у 3 (3%), туберкулома – у 1 (1%) больного.

65 (65%) больных при поступлении в стационар предъявляли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, среди которых преобладали: неустойчивый стул, склонность к запорам либо поносам, периодические боли в животе без четкой локализации, метеоризм. У 17 (17%) человек в анамнезе выявлены различные заболевания органов пищеварения без признаков активности к моменту поступления в стационар.

Микробиоценоз кишечника оценивался в соответствии с “Методическими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дисбактериозов” (М., 1997). Микробиологическое исследование фекалий проводилось при поступлении больных в стационар, через 1 неделю (для исключения дисбиотических реакций) и в динамике через 2 и 4 месяца от начала противотуберкулезной терапии.

Чувствительность бифидобактерий сухого коммерческого *бифидумбактерина*, *бификола*, *биовестина*, кисломолочного продукта *бифивит* определялась методом серийных разведений к 12 препаратам (изониазид, фтивазид, метазид, салюзид, этионамид, протионамид, пипразинамид, этамбутол – сугубо специфичные туберкулостатики; рифампицин, рифабутин, стрептомицин, канамицин – антибиотики широкого спектра действия, используемые во фтизиатрии). Посев различных штаммов бифидобактерий производился из расчета 10^9 микробных тел на 15,0 мл среды. Использованы суточные культуры бифидобактерий, выращенные в среде Блаурокка. Применены концентрации химиопрепаратов от 1280 до 0,16 мкг/мл. После инкубации в течение 24 и 48 часов из пробирок, где получен рост бифидобактерий при самых высоких концентрациях антибактериальных препаратов, производилась микроскопия мазков и пересев на среду Блаурокка. Для достоверности полученных результатов все опыты проведены трехкратно.

Результаты и обсуждение

Анализ выделенной кишечной микрофлоры позволил определить наличие выраженных дисбиотических нарушений у всех больных с впервые выявленным туберкулезом легких до начала про-

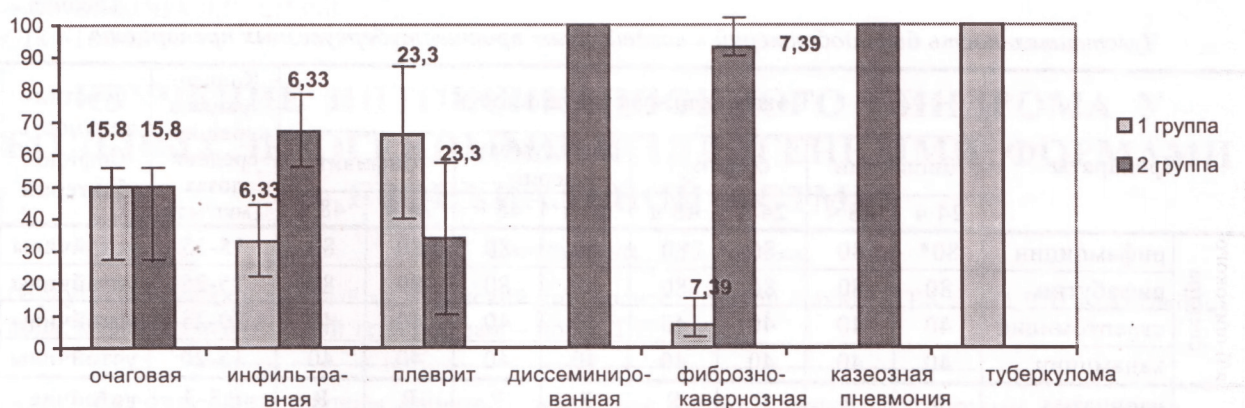


Рис. 1. Клиническая структура форм туберкулеза у больных 1 и 2 групп, %.

Установлена корреляционная связь между развитием побочного действия противотуберкулезных препаратов и выраженностью угнетения бифидофлоры. Из 16 больных, у которых в ходе лечения развились разнообразные аллергические и токсические реакции на туберкулостатики, 14 ($87,5 \pm 8,28\%$) больных принадлежали ко 2 группе. Выраженные нейротоксические реакции на изониазид в виде острого галлюциноза проявились у 2 ($12,5 \pm 3,9\%$) больных (ИД составил в среднем $100594,6$). В микробном пейзаже этих больных отмечен выраженный дефицит бифидобактерий и типичных эшерихий, основных продуцентов пиридоксина, являющегося конкурентным ингибитором изониазида.

При оценке эффективности стационарного этапа лечения больных обеих групп получены следующие результаты. В группе больных с резким угнетением бифидофлоры достоверно реже наступало прекращение бактериовыделения, что повышает эпидемиологическую опасность этих больных, и отмечалось более длительное купирование интоксикационного синдрома. Абациллирование достигнуто у $88,23 \pm 7,82\%$ больных 1 группы и только у $38,33 \pm 6,28\%$ – 2 группы ($p < 0,001$). Это может быть объяснено тем, что подавление микробной популяции МБТ, и соответственно, купирование интоксикационного синдрома, во многом зависит от иммунологической реактивности организма, в поддержании которой немаловажную роль играет анаэробная флора кишечника. Достоверных различий в закрытии полостей распада у больных обеих групп не получено.

Проведенные исследования демонстрируют необходимость проведения корректирующих мероприятий, направленных на восстановление нормальных симбионтов кишечника, и, в частности бифидофлоры, на ранних этапах лечения больных туберкулезом. Но, существующая концепция о губительном действии противотуберкулезных препаратов на интестинальную флору существенно сужает арсенал средств для коррекции дисбиотических нарушений у больных туберкулезом, так как из комплекса восстанавливающих флору препаратов исключается одно из основопо-

лагающих звеньев – эубиотики, содержащие бифидобактерии.

Анализ чувствительности бифидобактерий, входящих в состав различных эубиотических препаратов к антибиотикам широкого спектра действия, используемых во фтизиатрии и сугубо специфичным туберкулостатикам представлен в таблице 2.

Штаммы бифидобактерий обладали высокой устойчивостью по отношению к антибиотикам широкого спектра действия. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифампицина и рифобутина составила 80 мкг/мл, что в 3,2 раза превышает максимальную концентрацию в сыворотке крови (МКК) при использовании максимально допустимых доз этих препаратов. Бифидобактерии так же нечувствительны к высоким концентрациям антибиотиков из группы аминогликозидов. МИК стрептомицина и канамицина составила 40 мкг/мл, что превысило МКК в 1,6 и 2,0 раза соответственно.

Исследуемые микроорганизмы были резистентными по отношению ко всем разведениям сугубо специфичных туберкулостатиков.

В качестве дополнительного контроля выполнен пересев культур после инкубации с самыми высокими разведениями противотуберкулезных препаратов на среду Блаурокка с последующей микроскопией мазков. Во всех случаях получен рост бифидобактерий, подтвержденный микроскопией.

Не получено различий при разных сроках инкубации культур. Антибиотикорезистентность бифидобактерий различных эубиотических препаратов была одинаковой.

Таким образом, установлено наличие выраженных дисбиотических нарушений кишечника у всех впервые выявленных больных туберкулезом до начала противотуберкулезной терапии по сравнению со здоровыми лицами.

Степень угнетения бифидофлоры коррелирует с распространенностью и тяжестью диагностированных процессов, развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты, абациллированием больных туберкулезом легких.

Таблица 2.

Чувствительность бифидобактерий к воздействию противотуберкулезных препаратов

Препараты		Показатели чувствительности								Концентрация в крови при средних дозах (мкг/мл)	чувствительность бифидобактерий
		биовестин		бификол		бифидумбак-терин		бифивит			
		24 ч	48 ч	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч		
а/б широкого спектра	рифампицин	80*	80	80	80	80	80	80	80	15-25	устойчивы
	рифабутин	80	80	80	80	80	80	80	80	15-25	устойчивы
	стрептомицин	40	40	40	40	40	40	40	40	20-25	устойчивы
	канамицин	40	40	40	40	40	40	40	40	15-20	устойчивы
специфичные туберкулостатики	изониазид	R	R	R	R	R	R	R	R	0,3-3	устойчивы
	фтивазид	R	R	R	R	R	R	R	R	–	устойчивы
	метазид	R	R	R	R	R	R	R	R	–	устойчивы
	салюзид	R	R	R	R	R	R	R	R	–	устойчивы
	этамбутол	R	R	R	R	R	R	R	R	8	устойчивы
	пиразинамид	R	R	R	R	R	R	R	R	30-50	устойчивы
	этионамид	R	R	R	R	R	R	R	R	1-2	устойчивы
	протионамид	R	R	R	R	R	R	R	R	1-2	устойчивы

Примечания: * – минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл), R – рост бифидобактерий во всех разведениях туберкулостатиков

Выявленные исходные нарушения микробного баланса и резистентность бифидобактерий к противотуберкулезным препаратам не позволяет судить о дисбиотических нарушениях у больных туберкулезом, исключительно как следствию влияния противотуберкулезной терапии.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости проведения коррекции дисбиотических нарушений на ранних этапах лечения больных туберкулезом и возможности использования препаратов, содержащих бифидобактерии в комплексной патогенетической терапии туберкулеза.

THE CONDITION OF MICROECOLOGY OF BOWER OF TUBERCULAR PATIENTS BEFORE AND DURING ANTITUBERCULAR THERAPY

S.N. Shugaeva

(Irkutsk State Medical University)

The state of microecology of bower of a 100 patients fallen ill pulmonary tuberculosis for the first time and 25 practically healthy people had been examined. Before treating for tuberculosis all patients had a disbiotic disturbance in comparison with healthy people. It was fixed a correlative connection with the degree of bifidoflora depression and prevalence, severity of tuberculosis, development of secondary reactions and effective treatment. During chemotherapy the microfiora was disturbed, an authentic difference in connection with the initial condition of microbiocenosis was not given. It was set up the stability of Bifidobacterium of different cultures to antituberculosis preparations. The data of the work can't allow speaking about disbiotical disturbance of antituberculosis therapy.

Литература

1. Гариб Ф.Ю., Адылов Ш.К., Соколова И.Э. Развитие дисбактериоза кишечника у половозрелых крыс после тимэктомии // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиологии. – 1991. – №9. – С.16-18.
2. Ключкова Г.С. К вопросу об изменении кишечной микрофлоры у туберкулезных больных при лечении специфическими препаратами // Антибактериальные препараты и реактивность макроорганизма при туберкулезе / Тр. ин-та туберкулеза АМН СССР. – 1956. – Т.8. – С.57-66.
3. Линева З.Е. Дисбактериоз кишечника и методы его коррекции у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Якутск, 1995. – 32с.
4. Линева З.Е., Тяптыргянова Н.Г., Павлова. О роли дисбактериоза кишечника в развитии побочных реакций у больных деструктивным туберкулезом легких // Борьба с туберкулезом на Крайнем Севере: Тез. докл. межрегион. конф. – Якутск, 2000. – С.210-211.
5. Шмелев Н.А., Степанян Э.С. Побочное действие противотуберкулезных препаратов. – М.: Медицина. – 1977. – 280с.