

На правах рукописи

Хохлова Наталья Игоревна

**ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДИСБИОЗА  
В МНОГОФАКТОРНОЙ СИСТЕМЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой  
степени доктора медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
Толоконская Наталья Петровна

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
Помогаева Альбина Петровна

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, профессор  
Сафонов Александр Дмитриевич

(Омская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, профессор  
Тихонова Елена Петровна

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО)

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» декабря 2012 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

Автореферат разослан «  » \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.Г. Патурина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Эволюция патологии человека в современный период во многом определяется двумя сопряженными процессами – негативными изменениями структуры и качества острых инфекционных заболеваний и повышением в условиях дисбиоза активности эндогенных инфекций, что имеет прямое отношение к возникновению и прогрессированию хронических заболеваний [Ткаченко Е.И., 2004; Толоконская Н.П., 2005; Сергиев В.П., Филатов Н., 2006].

В последнее десятилетие в России, как и во многих странах мира, при нарастании распространения в популяции персистирующих инфекций, обусловленных вирусами гепатитов В, С, Д и др., отмечается снижение доли острых вирусных гепатитов (ВГ), особо существенное для ВГВ и ВГС. Оно сопровождается качественными изменениями острых ВГ – ростом частоты как стертых, атипичных, так и тяжелых и даже фульминантных форм, что определяет сложности ранней диагностики тяжести болезни и прогноза [Ковеленов Ю.В., 2004; Kim J.I. et al., 2010; Hussain Z. et al., 2011].

В условиях несостоятельности иммунитета и измененной реактивности организма у HBV- и HCV-инфицированных лиц имеется риск развития сложной болезни, с возможными внепеченочными проявлениями, исходом в цирроз печени и/или гепатоцеллюлярную карциному [Серов В.В., 2006; Han Y.F. et al., 2011; Peng C.Y., 2012]. Ввиду длительного, многолетнего клинически скрытого или малосимптомного характера персистирующих HBV- и HCV-инфекций, отсутствия четких клинических рамок нозологической формы, констатация болезни, определение ее тяжести и прогноза у инфицированных представляют значительные сложности [Hoofnagle J. et al., 2007; Lok A.S. et al., 2007; Bonito F. et al., 2010; Harkisoen S. et al., 2012]. Биохимические и морфологические признаки активности патологического процесса в печени, как и показатели «вирусной нагрузки», отличаются значительной динамичностью и не всегда согласуются между собой, а выраженный фиброз печени как надежный критерий неблагоприятного течения болезни выявляется лишь на

поздних стадиях заболевания [Романова Е.В. и соавт., 2008; Fontana R., Lok A., 2002; Rotman Y. et al., 2010].

Дифференцировка случаев ВГ со сходными проявлениями цитолиза и активности инфекционного процесса становится возможной с позиций целостной оценки болезни, выходящей за рамки нозологической формы. Этому служит использование многофакторной системы клинической диагностики, учитывающей состояние основных систем гомеостаза, внутреннего контроля над инфекциями.

Ключевую роль в становлении тонких механизмов гомеостаза, саморегуляции, реактивности организма и иммунитета играет эндобиocenoz [Бондаренко В.М., 2008; Wallans T. et al., 2011; Molloy M. et al., 2012]. Его нарушения приводят к неадекватности реакций внутренней среды организма, являются источником токсических влияний, что становится основой формирования эндогенной интоксикации (ЭИ) [Толоконская Н.П., 2005, Хейне Х., 2006]. Интегральная оценка этих нарушений предусматривает установление взаимосвязей многих клинических фактов в большом временном масштабе и может быть дополнена современными лабораторными показателями ЭИ и дисбиоза.

**Цель исследования.** Совершенствование клинического диагноза острых и хронических вирусных гепатитов на основе интегральной оценки эндогенной интоксикации и дисбиоза.

#### **Задачи исследования**

1. Дать общую клинико-эпидемиологическую характеристику вирусных гепатитов А, В и С в Новосибирской области в 2000-2010 гг.
2. Определить значение интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах А и В и разработать на ее основе математические модели прогноза тяжелой формы болезни.
3. Изучить показатели активации клеточного звена иммунитета при острых вирусных гепатитах А и В с учетом тяжести болезни.
4. Определить значение интегральной клинической оценки эндогенной

интоксикации в диагнозе и прогнозе при хронических вирусных гепатитах В и С.

5. Оценить клиническое значение интегральной оценки дисбиоза у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами.

**Научная новизна работы.** За период 2000-2010 гг. в Новосибирской области показано значительное изменение уровней и структуры заболеваемости ВГ. В условиях преобладания хронической формы парентеральных ВГ при существенном снижении заболеваемости острыми ВГВ и ВГС установлены неравномерный, порой взрывной (в 2001 и 2005 гг.), характер заболеваемости ВГА, рост доли тяжелой формы острых ВГ, изменение возрастной структуры острых и хронических ВГ у взрослых со смещением к старшему возрасту. Впервые выявлены высокая доля микст-инфекции ВГА в 2001 г. (25,0 %) со значительной частотой при ней внутривенной наркомании (56,1 %), большая выраженность клинико-биохимических проявлений при ВГА+В и меньшая – при ВГА+С по сравнению с моноинфекцией,  $p < 0,05$ .

Впервые у больных ВГ использована интегральная клиническая оценка ЭИ, предусматривающая учет клинических и стандартных биохимических симптомов в сопоставлении с частотой, характером и хронологией острых и хронических соматических заболеваний и биохимическими лабораторными показателями ЭИ. Впервые при ВГ показана информативность для диагноза и прогноза показателей связывающей способности альбумина – ЭКА и РСА, отражающих нагрузку гидрофобными токсинами и резервы организма к дезинтоксикации. На основе интегральной клинической оценки ЭИ разработаны математические модели прогноза тяжелой формы ВГА и ОВГВ.

Впервые при ВГ проведено динамическое изучение микробиоценозов нескольких биотопов организма, которое выявило значительную выраженность и стойкость сочетанных дисбиотических изменений у больных как ОВГ, так и ХВГ. При ВГА показано несоответствие выраженности дисбиотических изменений тяжести клинических проявлений заболевания, в противоположность ОВГВ.

Впервые как при ОВГ, так и ХВГ установлена большая выраженность изменений лабораторных показателей ЭИ и микрофлоры различных биотопов организма у больных с определенными видами соматической патологии, максимальная – при наличии дегенеративных заболеваний.

Впервые по экспрессии маркера ранней активации CD69<sup>+</sup> субпопуляциями лимфоцитов и внутриклеточной продукции ими IFN $\gamma$  показаны более выраженная активация субпопуляций лимфоцитов при тяжелой форме ВГА по сравнению со среднетяжелой и, напротив, отсутствие таковой при тяжелом ОВГВ.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Установленные изменения уровней и структуры заболеваемости ВГ в НСО в последнее десятилетие способствуют постановке новых задач клинического диагноза, лечения и профилактики ВГ.

Выявленная у больных ВГ зависимость выраженности интегральных биохимических показателей ЭИ и дисбиоза от наличия определенных видов сопутствующей соматической патологии служит прояснению причин происхождения ЭИ и нарушений эндобиоценоза.

Установленный индивидуальный характер изменений показателей МДА, ЭКА и РСА у больных ОВГ, рассматриваемых в контексте проявлений острой фазы и характера исходной соматической патологии, способствует дифференцировке случаев ОВГ по тяжести при сходных клинических симптомах. Разработанные на основе интегральной клинической оценки ЭИ математические модели прогноза способствуют решению задачи ранней диагностики и прогноза тяжелой формы ВГА и ОВГВ в ранние сроки болезни. Изменения эндобиоценоза различных биотопов организма у больных ОВГ, свидетельствующие о нарушении иммунитета, служат дополнительными критериями тяжести целостной болезни.

Интегральная клиническая оценка ЭИ и дисбиоза у больных ХВГ при сходных и зачастую мало выраженных симптомах дает важные аргументы при определении степени тяжести болезни, ее долгосрочного прогноза в плане

риска активации персистирующей вирусной инфекции и прогрессирования связанной с ней болезни.

Результаты исследования служат совершенствованию методологии клинического диагноза, основанной на целостной оценке организма и болезни, и, таким образом, планированию дифференцированной терапии, направленной не столько на купирование настоящих проявлений ВГ, сколько на восстановление здоровья в целом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В последнее десятилетие в Новосибирской области в условиях нарастающего распространения ВГ в популяции при резком снижении до минимума заболеваемости острыми формами вирусных гепатитов В и С стала доминирующей их хроническая форма с преобладанием случаев клинически скрытого и малосимптомного течения, трудных для долгосрочного прогнозирования. На этом фоне наблюдаются серьезные качественные изменения энтерального вирусного гепатита А, которые заключаются в неравномерном характере заболеваемости, преобладании взрослых со смещением заболеваемости к старшим возрастным группам, что сопряжено с возрастанием доли тяжелых форм, регистрацией нетипичных проявлений болезни, более частой при микст-инфекции.

2. Как в периоде разгара острых ВГА и ВГВ, так и в начале обострения хронических гепатитов В и С установлен высокий уровень эндогенной интоксикации по изменению интегральных биохимических показателей (МДА, ЭКА и РСА), сохраняющийся в динамике до момента купирования клинических проявлений, при отсутствии корреляционной связи показателей эндогенной интоксикации с уровнем и динамикой стандартных биохимических показателей.

3. Разработанные на основе интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации математические модели при острых ВГА и ВГВ дают возможность раннего прогноза тяжелой формы болезни.

4. Как острым, так и хроническим ВГ присущи значительные сочетанные

изменения микрофлоры различных биотопов организма (кишечника, зева, носа, мочевыводящей системы), сохраняющиеся у большинства при купировании симптомов, что свидетельствует о выраженной степени дисбиоза как основы нарушения иммунитета целостного организма и источника токсических воздействий.

5. Одновременно выявляемые значительные и стабильные уровни эндогенной интоксикации и дисбиоза у больных острыми и хроническими ВГ, взаимосвязанные с определенными видами соматической патологии, характеризуют целостную болезнь организма и служат важными критериями клинического диагноза на раннем этапе и долгосрочного прогноза.

**Апробация работы.** Основные положения работы доложены на I Евро-Азиатском Конгрессе по инфекционным болезням (Витебск, 2008), на VI и VII Российских съездах врачей-инфекционистов (Санкт-Петербург, 2003, Нижний Новгород, 2006), на I ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2009), на II и III Российских научных конференциях с международным участием «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера (Новосибирск, 2002, 2006), на научной конференции с международным участием «Гепатология сегодня» (Харьков, 2005), на VIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы сохранения здоровья населения в Сибири» (Омск, 2008), на VI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2008).

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику Городской инфекционной клинической больницы № 1 (г. Новосибирск), инфекционных отделений 321 окружного военного клинического госпиталя Сибирского военного округа (г. Новосибирск), Городской больницы № 5 и Городской больницы № 6 им. Карповича (г. Красноярск), в учебный процесс кафедр инфекционных болезней и детских инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского

университета.

**Публикации результатов исследований.** По теме диссертации опубликована 61 научная работа. Основные результаты представлены в 20 публикациях, из них – 11 статей в рецензируемых научных журналах из перечня ВАК Минобрнауки России.

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 296 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 59 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 6 глав, представляющих результаты собственных исследований, раздела обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 184 отечественных и 228 зарубежных источников.

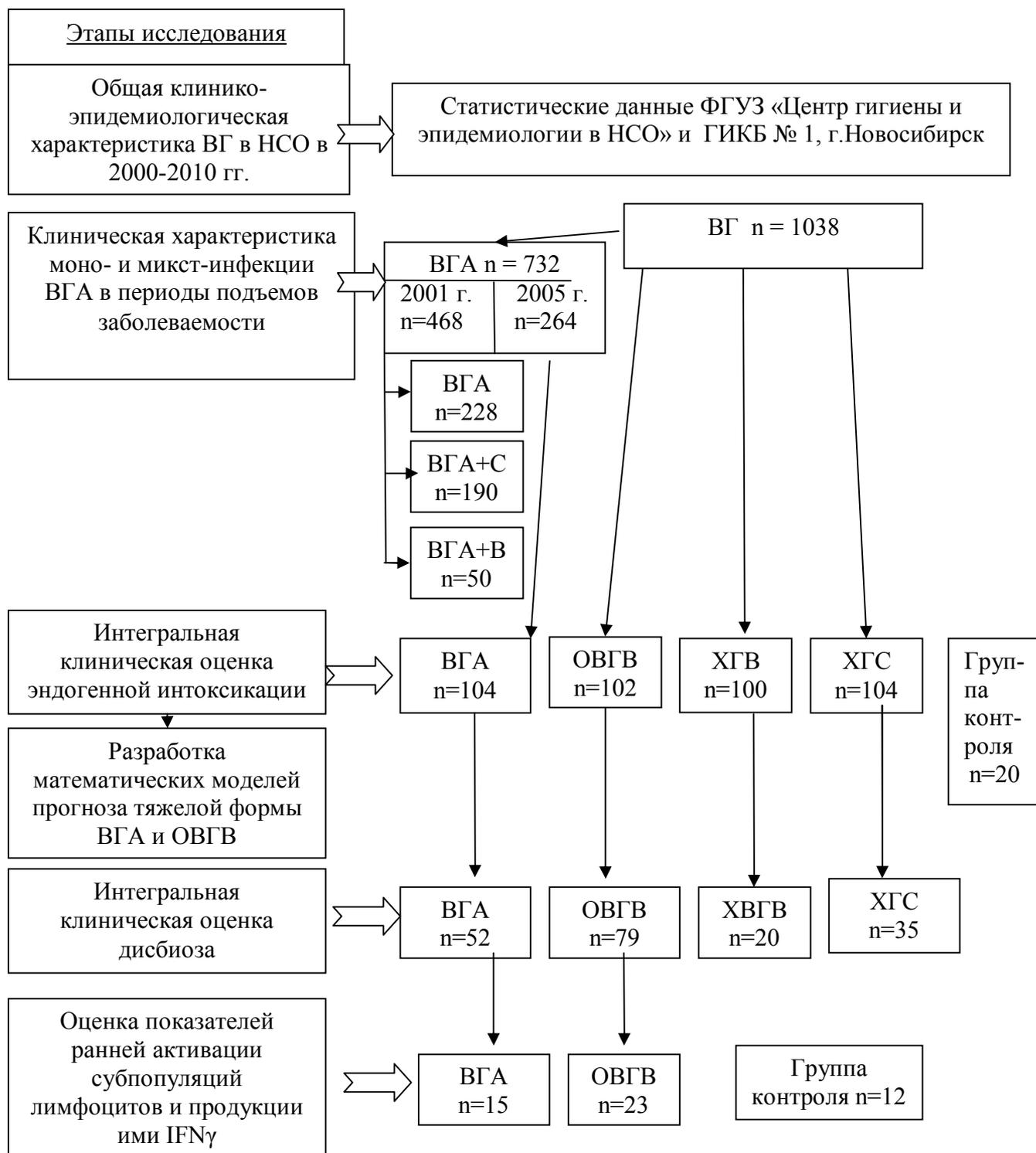
**Личное участие автора.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Городской инфекционной клинической больницы № 1, г. Новосибирск (протокол № 2 от 15.11.2004). Автором самостоятельно собраны, статистически обработаны и проанализированы все полученные данные.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Дизайн исследования** (рис.1). Общая клинико-эпидемиологическая характеристика ВГ в НСО осуществлялась на основе анализа данных ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в НСО» за период 2000-2010 гг. о динамике заболеваемости ВГА, ВГВ, ВГС, показателях летальности, структуре путей передачи, доле взрослых, а также дополнялась данными Городской инфекционной клинической больницы № 1 г. Новосибирск (ГИКБ № 1) о структуре клинических форм ОВГ у взрослых, распределении больных ОВГ и ХВГ по возрасту.

В клиническое исследование включено 1038 взрослых больных ВГ в возрасте от 15 до 72 лет, находившихся на лечении в ГИКБ № 1 в период 2001 – 2008 гг. В их числе было: 732 больных ВГА (средний возраст  $25,5 \pm 0,9$  лет), 102 больных ОВГВ (средний возраст  $30,1 \pm 0,85$  лет), 100 больных ХГВ (средний возраст  $38,5 \pm 4,6$  лет), 104 больных ХГС (средний возраст  $33,5 \pm$

1,3 лет). При постановке диагноза использовались общепринятые клинико-эпидемиологические и биохимические критерии, а также совокупность специфических маркеров ВГ, определявшихся методами ИФА и в ряде случаев ПЦР [Фарбер Н.А. и соавт., 1979; Соринсон С.Н., 1997; Рахманова А.Г., 2003].



**Рис. 1.** Дизайн исследования

Для сравнительной клинической характеристики моно- и микст-инфекции ВГА в периоды двух значительных подъемов заболеваемости (2001 и 2005 гг.) были обследованы 732 больных ВГА. Из числа 468 больных, наблюдавшихся в 2001 г., с учетом высокой частоты микст-инфекции, были сформированы 3 подгруппы: I – 228 пациентов с моноинфекцией ВГА, II – 190 пациентов микст-инфекцией ВГА+С, III – 50 пациентов ВГА+В. IV подгруппу составили 264 больных моноинфекцией ВГА, наблюдавшихся в 2005 г.

Интегральная клиническая оценка ЭИ была проведена у 410 больных ВГ, отобранных методом случайной выборки: 104 больных ВГА (80 – среднетяжелой формой и 24 – тяжелой), 102 больных ОВГВ (64 – среднетяжелой формой и 38 – тяжелой, в том числе у 2 – фулминантной), а также 100 больных ХГВ и 104 больных ХГС с различной степенью активности.

Интегральная клиническая оценка ЭИ предусматривала изучение клинических симптомов и стандартных биохимических показателей ФПП в сопоставлении с данными о характере, хронологии и взаимосвязях соматических заболеваний в масштабе жизни пациента. Исходя из фундаментальных знаний о воспалительно-регенераторном потенциале организма, учитывались: 1) качественные изменения острых инфекционных заболеваний (ОИЗ: ОРЗ, ангина, острых кишечных инфекций и др.) – отсутствие цикличности, фебрильной температуры в течение 5 лет и более, затяжное течение, что расценивалось как свидетельство негативных изменений реактивности организма и иммунитета; 2) характер и хронология хронических заболеваний, обусловленных активацией эндогенных инфекций (ХЗОЭИ) – хронические холецистит, пиелонефрит, синусит, тонзиллит и др., что рассматривалось как проявления дисбиоза; 3) характер заболеваний пищеварительной системы (ПС), являющейся ключевой системой гомеостаза; 4) заболевания дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими и опухолевыми процессами), свидетельствующие об особой выраженности ЭИ; 5) токсические воздействия на организм (алкоголизм, наркомания).

Данные расширенного клинического анализа дополнялись определением интегральных биохимических показателей ЭИ в динамике заболевания. О выраженности гидрофильного компонента ЭИ судили по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА). Для суммарной оценки выраженности гидрофобного компонента ЭИ и, одновременно, резервов организма к дезинтоксикации, определяли показатели связывающей способности альбумина: эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), которая отражает его функциональную способность к связыванию любых гидрофобных токсичных лигандов, и резерв связывания альбумина (РСА), который представляет соотношение ЭКА и общей концентрации альбумина (ОКА) и характеризует долю его свободных центров.

Лабораторные показатели ЭИ определялись в одни сроки с показателями ФПП: у больных острыми ВГ – трехкратно (при поступлении в стационар и далее с интервалом 8-10 дней), у больных ХГВ и ХГС – двукратно (при поступлении и через 18-20 дней). Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц (средний возраст  $27,1 \pm 2,1$  лет), у которых в ИФА не были выявлены маркеры ВГ.

Далее, на основе интегральной клинической оценки ЭИ разрабатывались математические модели прогноза тяжелой формы ВГА и ОВГВ.

Интегральная клиническая оценка дисбиоза была проведена у 191 человека из 410 больных ВГ: 52 больных ВГА (39 – среднетяжелой формой и 13 – тяжелой), 79 больных ОВГВ (49 – среднетяжелой формой и 30 – тяжелой), 20 больных ХГВ и 35 больных ХГС. Комплексное исследование состояния микрофлоры кишечника, зева, носа и мочевыводящих путей проводилось при поступлении и в динамике через 10 дней.

Оценка показателей активации субпопуляций лимфоцитов проведена у 38 больных ОВГ: 15 больных ВГА (9 – среднетяжелым и 6 – тяжелым) и 23 больных ОВГВ (6 – среднетяжелым и 17 – тяжелым) в 1–5-е дни периода разгара заболевания, а также у 12 человек группы контроля.

**Характеристика методов исследования.** Исследования осуществлялись

на базе Городской инфекционной клинической больницы № 1 (г. Новосибирск), в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета, Научно-исследовательском институте клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН.

Общий анализ крови и мочи, стандартные ФПП (активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, содержание билирубина и фракций, альбумина, ПТИ) определялись на анализаторе «Cobas EMIRA». Маркеры ВГА, В и С определялись в иммуноферментном анализе с использованием тест-систем НПО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Содержание МДА (ммоль/л) в сыворотке крови определялось фотоколориметрическим методом [Esterbauer H., 1990] с использованием фотометра КФК-3-01-«ЗОМЗ». ЭКА (г/л) и ОКА (г/л) определяли по связыванию гидрофобного флюоресцентного зонда [Грызунов Ю.А. и соавт., 1994; Добрецов Г.Е. и соавт., 1994] с использованием набора реактивов «Альбумин-Зонд» (Москва) на флюориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). РСА вычисляли по соотношению ЭКА и ОКА и выражали в усл. ед.

Исследование кала на дисбактериоз проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава СССР (1986). Оценивалось количественное содержание видов облигатных и условно-патогенных микроорганизмов в колониеобразующих единицах на 1 г кала (КОЕ/г). Оценка степени дисбиоза кишечника осуществлялась в соответствии с отраслевым стандартом (2003). Бактериологическое исследование отделяемого зева и носа на микрофлору проводилось количественным методом [J. C. Gould, 1965]. Степень дисбиоза зева оценивалась в соответствии с критериями И. Г. Пономаревой, Л. В. Крамарь (1992) и М. В. Ланкиной (2002). Для оценки изменений микрофлоры слизистой носа использованы данные Покровского В. И. и соавт. (1999), Усвяцова Б. Л. и соавт. (2000). Микробиологическое исследование мочи проводилось в соответствии с методическими указаниями Минздрава (1985).

Количественную оценку лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,

CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) проводили с помощью моноклональных антител. Функциональную активность фагоцитарного звена оценивали по числу гранулоцитов и моноцитов, поглотивших латекс, меченый ФИТЦ; экспрессии молекул HLA-DR на моноцитах. Процентное содержание CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD69, оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител. Оценку внутриклеточной продукции IFN $\gamma$  CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами проводили методом трехцветной проточной цитофлуориметрии [Maino V.C., Picker L.J.,1998] на проточном цитометре FACS Calibur.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением прикладной программы STATISTICA-6,0. Достоверность различий между группами проверяли при помощи непараметрических критериев: Манна-Уитни для абсолютных величин и  $\chi^2$  Пирсона (для малых групп с поправкой Йетса) – для относительных величин. Для определения функциональных связей между параметрами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для создания математических моделей прогноза использовалась формула вероятности гипотез (теорема Байеса) [Флетчер Р.,2004; Шиган Е.Н.,1973]. Прогностические коэффициенты каждого фактора риска рассчитывали по методике Е. В. Гублера [1976].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Общая клинико-эпидемиологическая характеристика ВГ в НСО.** В структуре заболеваемости ВГ в период 2000-2010 гг. в НСО, как и в РФ, преобладали парентеральные ВГ. Заболеваемость ХГВ в НСО в 2000-2001 гг. составляла 41,2 и 47,8 случаев на 100 тыс. населения соответственно, а затем снизилась в два раза и колебалась от 19,6 до 25,0. Показатели носительства ВГВ в НСО были наиболее высокими также в 2000-2001 гг. (50,5 и 62,6), а затем неуклонно снижались, составив 5,1 в 2010 г. Во все годы показатели заболеваемости ХГВ превышали таковые в РФ (14,2-16,0), а показатели носительства в НСО были ниже, чем в РФ, которые постепенно снижались с 95,7 до 25,6. На этом фоне в НСО отмечалось неуклонное снижение

заболеваемости острым ВГВ: сначала резкое – с 79,3 в 2000 г. до 17,7 в 2003 г., а затем постепенное – до 2,2 в 2010 г., аналогично снижению уровня заболеваемости ОВГВ в РФ с 42,4 до 1,9 в эти годы.

Снижение заболеваемости ОВГВ в течение десятилетия было сопряжено с увеличением доли тяжелых форм болезни – с 14,2 % до 45,0 %. Доля фулминантных форм ОВГВ варьировала от 0 % до 3,8 %. Летальные исходы при ОВГВ в НСО имели место у 15 чел., летальность составляла 0,038 – 0,183 случаев на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ХГС в НСО в течение десятилетия превышала заболеваемость ХГВ. В 2000-2001 гг. она составила 69,9 и 84,8, затем до 2008 г. колебалась от 47,9 до 56,0 и вновь повысилась в 2009-2010 гг. до 67,3 и 89,2 соответственно. Ежегодная регистрация новых случаев ХГС при известной невозможности санации организма подразумевает масштабное распространение данной инфекции в популяции. Показатели носительства ВГС в НСО колебались от 56,2 до 88,3 в 2000-2007 г., что сменилось резким их снижением до 18,9 в 2008 г. и прекращением регистрации в 2009-2010 г. Последнее объясняется отнесением всех лиц с выявленной персистирующей HCV-инфекцией к категории больных ХГС даже в преобладающих случаях клинического благополучия. Показатели заболеваемости ХГС в НСО в течение десятилетия в 2-3 раза превышали таковые в РФ, увеличившиеся с 20,9 до 40,2, тогда как показатели носительства ВГС в НСО были практически в два раза ниже показателей РФ (от 127 до 86,8), что объяснимо отсутствием единых критериев разграничения болезни и носительства, как и при ХГВ. Заболеваемость острым ВГС после 2001 г. (18,5) постоянно снижалась и составила 1,1 в 2009-2010 гг., аналогично снижению в РФ – с 19,3 до 2,1.

В числе больных парентеральными ВГ в НСО в течение десятилетия отмечалось существенное преобладание взрослых (95,0 % – 98,2 %), в возрастной структуре которых постепенно уменьшилась доля больных 15-20 лет – при ОВГВ с 34,5 % до 11,0 %, при ХВГ – с 38,2 % до 7,9 %, тогда как доля пациентов старше 40 лет постоянно увеличивалась – при ОВГВ с 10,4 % до

28,0%, при ХВГ – с 5,2 % до 37,1 %.

В условиях значительного распространения в популяции HBV- и HCV-инфекций в последнее десятилетие отмечены качественные изменения ВГА. Заболеваемость ВГА в НСО в 2000-2010 гг. имела неравномерный, порой взрывной характер, при равных санитарно-эпидемиологических условиях в разные годы, с преобладанием спорадических случаев. Максимальный подъем заболеваемости имел место в 2001 г. (100,7 после 26,9 в 2000 г.) и сменился резким спадом в 2002 г. (25,4). Второй подъем произошел в 2005 г. (25,4 после 7,8 в 2004 г.) с последующим 5-летним периодом снижения заболеваемости (с 10,5 до 6,3). Показатели заболеваемости в НСО были во все годы ниже показателей РФ (7,3 – 56,5), за исключением 2001 г. (100,7 против 79,5). В НСО было зарегистрировано 3 летальных исхода при ВГА у взрослых.

При существенном преобладании среди больных ВГА взрослых в течение десятилетия (64,6 % – 88,3 %), в их структуре отмечено уменьшение доли пациентов в возрасте 15-20 лет – с 76,3 % в 2001 г. до 12,0 % в 2009 г., тогда как доля пациентов старше 40 лет возросла с 2007 г. (10,8 %– 15,9%) по сравнению с предшествующими годами (3,2 % – 8,8 %). Начиная с 2004 г., отмечено повышение доли тяжелых форм ВГА у взрослых до 10,8 % – 26 %, по сравнению с 6,6 % – 7,7 % в 2000-2003 гг.

Особенностью максимального подъема заболеваемости ВГА 2001 г. стала высокая доля у взрослых микст-инфекции ВГА+С и ВГА+В (25,0 %), по сравнению с 1,8 % – 8,1 % в другие годы. При микст-инфекции в 2001 г. была значительной частота внутривенной наркомании (56,3 %) по сравнению с моноинфекцией (6,1 %),  $p < 0,05$ . У больных микст-инфекцией ВГА+В и ВГА+С по сравнению с моноинфекцией в 2001 г. чаще регистрировались нетипичные для ВГА черты болезни: постепенное начало (20,4 %\* и 14,2 %\* против 7,7 % соответственно), отсутствие повышения температуры (12,3 % и 22,2 %\* против 10,9 %), артралгии (22,0 %\* и 12,1 % против 8,7 %), отсутствие улучшения самочувствия с появлением желтухи (70,0 %\* и 36,8 % против 32,8 %), \* –  $p < 0,05$ . Установлены меньшие значения средних показателей АЛТ

и АСТ при ВГА+С по сравнению с моноинфекцией,  $p < 0,05$ , но более высокие средние показатели холестаза (ГГТ и ЩФ) при микст-инфекции по сравнению с моноинфекцией,  $p < 0,05$ . Моноинфекция ВГА в 2005 г. по сравнению с моноинфекцией 2001 г. чаще протекала с субфебрильной температурой (41,4 % против 30,0 % ,  $p < 0,05$ ) и без улучшения самочувствия с появлением желтухи (54,4 % против 32,8 % ,  $p < 0,05$ ). Атипичность, неяркость проявлений ВГА в ранние сроки болезни не исключала развитие тяжелой формы заболевания в более поздние сроки.

**Результаты интегральной клинической оценки ЭИ при ОВГ.** У больных ВГА в преджелтушном периоде и первые дни желтушного периода частота основных клинических симптомов при тяжелой форме и среднетяжелой была сопоставима, тогда как при тяжелой форме ОВГВ по сравнению со среднетяжелой чаще выявлялись рвота, головная боль, головокружение, нарушение сна, смена субфебрильной температуры на фебрильную ( $p < 0,05$ ), анорексия ( $p < 0,01$ ). Показатели ФПП в эти сроки болезни при тяжелой и среднетяжелой формах ВГА и ОВГВ у значительной части больных варьировали в одинаковых пределах, что затрудняло раннее определение тяжести заболевания. Отличия между тяжелой и среднетяжелой формами у больных ВГА и ОВГВ ретроспективно были установлены в отношении средних величин АЛТ, АСТ, ГГТ ( $p < 0,05$ ), билирубина и ПТИ ( $p < 0,01$ ).

В целях разработки дополнительных критериев разграничения случаев ОВГ по тяжести у тех же больных были изучены биохимические показатели ЭИ в сопоставлении со степенью тяжести заболевания.

В 1-3-й дни периода разгара (1-е исследование) уровень МДА был выше нормы (более 3,8 ммоль/л) у всех пациентов ВГА и ОВГВ и варьировал от 3,9 до 15,4 ммоль/л. Средний уровень МДА при ВГА и ОВГВ был выше, чем в контрольной группе,  $p < 0,01$  (табл. 1). Показатели связывающей способности альбумина у больных ОВГ варьировали: ЭКА – от 22 до 56 г/л, РСА – от 0,50 до 0,98 усл.ед. Уровень ЭКА был ниже нормы (менее 35 г/л) у 41,3 % больных ВГА и 50,0 % ОВГВ. Уровень РСА был снижен (менее 0,80 усл.ед.) у 28,3 %

больных ВГА и 51,0 % ОВГВ. При этом средние значения ЭКА при ВГА и ОВГВ были ниже, чем в группе контроля,  $p < 0,01$ , так же как и средние значения,  $p < 0,05$  (табл. 1).

Таблица 1

**Средние показатели МДА, ЭКА и РСА ( $M \pm m$ )  
у больных ВГА и ОВГВ в динамике и с учетом степени тяжести болезни**

| Группы пациентов                        | Показатели | 1-е исследование         | 2-е исследование         | 3-е исследование         |
|---|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Группа контроля<br>n = 20               | МДА        | 2,8 ± 0,2                | –                        | –                        |
|   | ЭКА        | 44,3 ± 1,6               |                          |                          |
|   | РСА        | 0,89 ± 0,02              |                          |                          |
| Больные ВГА<br>n = 104                  | МДА        | 7,9 ± 0,2 <sup>^^</sup>  | 6,3 ± 0,2 <sup>^^</sup>  | 5,2 ± 0,2 <sup>^</sup>   |
|   | ЭКА        | 36,9 ± 0,6 <sup>^^</sup> | 38,6 ± 0,6 <sup>^</sup>  | 40,7 ± 0,8 <sup>^</sup>  |
|   | РСА        | 0,83 ± 0,01 <sup>^</sup> | 0,84 ± 0,02 <sup>^</sup> | 0,85 ± 0,01 <sup>^</sup> |
| Больные ОВГВ<br>n = 102                 | МДА        | 8,6 ± 0,2 <sup>^^</sup>  | 6,9 ± 0,2 <sup>^^</sup>  | 5,4 ± 0,3 <sup>^</sup>   |
|   | ЭКА        | 34,7 ± 0,6 <sup>^^</sup> | 37,3 ± 0,7 <sup>^</sup>  | 38,5 ± 1,0 <sup>^</sup>  |
|   | РСА        | 0,79 ± 0,01 <sup>^</sup> | 0,79 ± 0,02 <sup>^</sup> | 0,81 ± 0,01 <sup>^</sup> |
| Больные<br>тяжелым ВГА<br>n = 24        | МДА        | 8,1 ± 0,4                | 6,6 ± 0,5                | 5,6 ± 0,6                |
|   | ЭКА        | 34,8 ± 1,0*              | 37,2 ± 0,6               | 38,4 ± 1,1               |
|   | РСА        | 0,81 ± 0,01*             | 0,81 ± 0,01*             | 0,78 ± 0,02**            |
| Больные<br>среднетяжелым ВГА<br>n = 80  | МДА        | 7,9 ± 0,3                | 6,2 ± 0,3                | 5,5 ± 0,2                |
|   | ЭКА        | 37,3 ± 0,7               | 39,1 ± 0,6               | 41,2 ± 0,8               |
|   | РСА        | 0,85 ± 0,01              | 0,86 ± 0,01              | 0,87 ± 0,01              |
| Больные<br>тяжелым ОВГВ<br>n = 38       | МДА        | 9,3 ± 0,3*               | 7,6 ± 0,4                | 5,6 ± 0,6                |
|   | ЭКА        | 32,1 ± 1,1*              | 35,5 ± 1,1*              | 35,2 ± 1,5*              |
|   | РСА        | 0,74 ± 0,01**            | 0,78 ± 0,02              | 0,75 ± 0,02*             |
| Больные<br>среднетяжелым ОВГВ<br>n = 64 | МДА        | 8,2 ± 0,3                | 6,6 ± 0,3                | 5,0 ± 0,3                |
|   | ЭКА        | 36,2 ± 0,8               | 38,5 ± 0,6               | 40,7 ± 1,7               |
|   | РСА        | 0,82 ± 0,02              | 0,80 ± 0,01              | 0,84 ± 0,01              |

Примечание: достоверность различий по критерию Манна-Уитни: а) ВГА и ОВГВ по сравнению с контролем, <sup>^</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>^^</sup> –  $p < 0,01$ ; б) тяжелой формы болезни по сравнению среднетяжелой, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Уровень МДА был повышен в 100 % случаев, частота снижения РСА при ВГА и ОВГВ была сопоставима при тяжелой и среднетяжелой формах, что

ограничивало применение отклонения этих показателей от нормы для индивидуальной диагностики тяжести ОВГ. Снижение уровня ЭКА чаще отмечалось при тяжелой форме по сравнению со среднетяжелой ( $p < 0,05$ ) при ВГА (62,5 % против 28,7 %) и при ОВГВ (63,2 % против 42,2 %).

При тяжелой форме ВГА по сравнению со среднетяжелой были ниже средние показатели ЭКА и РСА,  $p < 0,05$ , а при тяжелой форме ОВГВ по сравнению со среднетяжелой были более выражены изменения средних показателей как МДА,  $p < 0,05$ , так и ЭКА и РСА,  $p < 0,01$  (табл. 1).

В динамике острой фазы ВГ показатели МДА оставались выше нормы в периоде угасания клинических проявлений (2-е исследование) у большинства пациентов ВГА (79,2 %) и ОВГВ (74,7 %), также как и в периоде ранней реконвалесценции (3-е исследование) – у 80,0 % и 80,3 % соответственно. Средний уровень МДА был выше нормы при ВГА и ОВГВ как при 2-м исследовании,  $p < 0,01$ , так и при 3-м,  $p < 0,05$  (табл. 1), что свидетельствует о сохранении высокого уровня ЭИ, несмотря на купирование клинических симптомов у большинства пациентов.

При 2-м исследовании показатель ЭКА был ниже нормы у 26,4 % больных ВГА и 32,7 % – ОВГВ, РСА – у 32,2 % и 45,1 % соответственно, а при 3-м исследовании показатель ЭКА оставался сниженным у 14,4 % больных ВГА и 12,7 % – ОВГВ, РСА – у 19,2 % и 17,6 % соответственно. Средние показатели ЭКА и РСА оставались ниже нормы как при 2-м, так и при 3-м исследовании,  $p < 0,05$  (табл. 1), что отражает сохраняющуюся нагрузку альбумина токсичными лигандами.

При тяжелой форме ВГА средние показатели РСА оставались ниже, чем при среднетяжелой при 2-м ( $p < 0,05$ ) и 3-м исследованиях ( $p < 0,01$ ). При тяжелой форме ОВГВ отличия от среднетяжелой формы в динамике касались как средних показателей ЭКА, так и РСА ( $p < 0,05$ ). При этом при тяжелой форме ВГА и ОВГВ наблюдалась отрицательная динамика среднего показателя РСА к периоду ранней реконвалесценции, что можно объяснить истощением резервов дезинтоксикационных систем организма (табл. 1).

В целях прояснения истинных причин ЭИ у больных ОВГ были изучены характер и взаимосвязи различных соматических заболеваний в значительном временном масштабе. Изменения качества ОИЗ выявлены у 30,8 % больных ВГА и 46,1 % больных ОВГВ, отсутствие каких-либо ОИЗ в течение 5 лет и более – у 3,8 % и 4,9 % соответственно. Дополнительным доказательством значительно измененной реактивности организма была сопряженность этих фактов с ранним появлением и нарастанием частоты ХЗ, обусловленных эндогенными инфекциями, – у 47,1 % больных ВГА и 52,9 % ОВГВ.

Установлена высокая частота патологии пищеварительной системы (ПС) – у 64,4 % больных ВГА и 67,6 % ОВГВ, у большинства она была сочетанного характера. Преобладающими были хронические холецистит и/или холангит – у 41,3 % больных ВГА и 42,3 % ОВГВ. Хронические гастрит/гастродуоденит регистрировались у 19,2 % и 22,5 % больных соответственно, панкреатит – у 11,5 % и 11,8 %, хронические запоры – у 13,4 % и 19,6 %. ХЗ дегенеративного характера (сахарный диабет, ИБС, эпилепсия, опухоли и др.) регистрировались у 10,5 % больных ВГА и 7,8 % ОВГВ и развивались на фоне указанных выше видов патологии, у части пациентов – уже в молодом возрасте.

При ВГА были установлены более выраженные изменения средних показателей ЭИ в подгруппе больных с дегенеративными заболеваниями (для ЭКА) и в подгруппе с токсическими воздействиями (для МДА и РСА) по сравнению с оппозитными подгруппами ( $p < 0,05$ ). При ОВГВ более выраженные изменения средних показателей ЭИ были выявлены в подгруппах с ОИЗ, протекающими 5 и более лет без фебрильной температуры (для ЭКА и РСА), с ХЗОЭИ при сочетании их качественными изменениями ОИЗ (для МДА и ЭКА) и в подгруппе с токсическими воздействиями (для МДА и РСА) по сравнению с оппозитными подгруппами ( $p < 0,05$ ). Таким образом, были получены дополнительные подтверждения роли исходного дисбиоза и нарушений реактивности организма в развитии ЭИ у больных ОВГ.

На основе интегральной клинической оценки ЭИ с применением теоремы Байеса были разработаны математические модели раннего прогноза тяжелой

формы ВГА и ОВГВ. В них были включены те клинические симптомы и виды исходной соматической патологии, частота которых была выше при тяжелой форме болезни по сравнению со среднетяжелой,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Таблица 2

**Прогностические коэффициенты (ПК) клинических и лабораторных показателей в отношении тяжелой формы ВГА и ОВГВ (в баллах)**

| Показатели                                    | Градации показателей                                      | ПК при ВГА | ПК при ОВГВ |
|---|---|------------|-------------|
| 1   | 2   | 3          | 4           |
| Смена субфебрильной температуры на фебрильную | есть / нет  | –          | 7/ 0        |
| Анорексия                                     | есть / нет  | –          | 7/ -3       |
| Рвота   | есть /нет   | –          | 3/ -3       |
| Головная боль                                 | есть /нет   | –          | 6/ -1       |
| Головокружение                                | есть /нет   | –          | 6/ -1       |
| Нарушения сна                                 | есть /нет   | –          | 5/ -1       |
| Геморрагические проявления                    | есть /нет   | –          | 5/ -1       |
| Активность АЛТ (ед/л)                         | $\geq 3500$ / $<3500$<br>$\geq 3000$ / $<3000$            | 9/-3       | 7/-3        |
| Активность АСТ (ед/л)                         | $\geq 3000$ / 2000-3000/ $<2000$<br>$\geq 2500$ / $<2500$ | 10/ 4/ -3  | 7/ -3       |
| Общий билирубин (мкмоль/л)                    | $\geq 200$ / $<200$                                       | 4/ -1      | 9/ -3       |
| Прямой билирубин (мкмоль/л)                   | $\geq 150$ / $<150$                                       | 7/ -1      | 4/ -3       |
| Активность ГГТ (ед/л)                         | $\geq 300$ / $<300$                                       | -4/ 1      | –           |
| Протромбиновый индекс (%)                     | $<75$ / $\geq 75$<br>$<80$ / $\geq 80$                    | 7/ -2      | 6/ -3       |
| Токсические воздействия                       | есть /нет   | –          | 4/ -1       |
| ОИЗ без фебрильной температуры 5 лет и более  | есть /нет   | –          | -2/ 2       |
| Отсутствие ОИЗ 5 лет и более                  | есть /нет   | 12/ -1     | 8/ -1       |
| ХЗОЭИ   | есть / нет  | –          | 2/ -4       |
| Заболевания ЖВП                               | с запорами/ без запоров/ нет                              | 6/ 0/ -1   | 9/ 3/ -4    |
| Дегенеративные заболевания                    | есть /нет   | 6/ -1      | 8/ -1       |
| Содержание МДА (ммоль/л)                      | $\geq 10$ / $<10$   | –          | 3/ -1       |
| ЭКА (г/л)                                     | $<35$ / $\geq 35$<br>$<30$ / 30-34,5 / $\geq 35$          | 2/ -3      | 5/ -1/ -2   |
| РСА (усл.ед.)                                 | $<0,65$ / от 0,65 до 0,80 / $\geq 0,80$                   | –          | 10/ 0/ -2   |

Также математически были определены те градации ФПП и показателей МДА, ЭКА и РСА в разгаре болезни, которые чаще регистрировались при тяжелой форме ВГА и ОВГВ по сравнению со среднетяжелой ( $p < 0,05$ ). Для каждого значимого признака при ВГА и ОВГВ были определены

прогностические коэффициенты (табл. 2). После их суммирования определены интервалы суммы баллов, которым соответствует разная вероятность развития тяжелой формы болезни. Высокая вероятность ( $\geq 95$  %) развития тяжелой формы ВГА установлена при сумме  $\geq 8$  баллов, ОВГВ –  $\geq 17$  баллов.

**Результаты интегральной оценки дисбиоза при ОВГ.** Полученные клинические свидетельства исходного дисбиоза у больных ОВГ были подтверждены результатами комплексного изучения состояния микрофлоры нескольких биотопов организма в динамике острой фазы. В периоде разгара у всех пациентов ВГА и ОВГВ выявлялись изменения эндобиоценоза кишечника, в большинстве случаев значительные – дисбиоз 3-й степени (40,4 % и 31,6 %) и 2-й (55,8 % и 59,5 %).

Изменения индигенной микрофлоры характеризовались снижением содержания бифидобактерий (96,2 % и 100,0 %), лактобактерий (88,5 % и 92,4 %), реже – типичных кишечных палочек (69,2 % и 73,4 %) и энтерококков (57,7 % и 64,6 %). У части пациентов регистрировался избыток типичных кишечных палочек (13,5 % и 8,9 %), энтерококков – (13,5 % и 15,2 %), выявлялись лактозонегативные эшерихии (36,5 % и 27,8 %), реже – гемолитические эшерихии (5,8 % и 12,7 %). У большинства пациентов ВГА и ОВГВ (75,0 % и 72,2 %) в кишечнике обнаруживались УПМ в повышенных титрах, чаще стафилококки, грибы, энтеробактер, цитробактер, у части больных – ассоциации УПМ (28,8 % и 18,7 %).

Дисбиоз зева регистрировался у 80,8 % больных ВГА и 64,6 % ОВГВ, чаще 3-й степени (71,2 % и 53,2 %). Он проявлялся частичным или полным вытеснением характеристических видов (нейссерий, альфа-зеленящих стрептококков) и усиленным размножением УПМ:  $\beta$ -гемолитических стрептококков (34,5 % и 27,8 %), пневмококков (36,5 % и 30,4 %), реже – грибов рода *Candida* (23,1 % и 20,3 %). В трети случаев имели место ассоциации УПМ в зева (36,5 % и 21,5 %). Изменения состояния микрофлоры слизистой носа выявлялись в 40,4 % случаев при ВГА и в 30,4 % при ОВГВ. При значительном угнетении содержания представителей нормофлоры

(эпидермального стафилококка, альфа-зеленящего стрептококка) отмечалось увеличение содержания ( $\geq 10^3$  КОЕ/г) таких потенциальных патогенов, как золотистый стафилококк (36,5 % и 21,5%), редко – пневмококк, пиогенный стрептококк, энтеробактерии и грибы рода *Candida*. Факты бактериурии регистрировались у 36,5 % пациентов ВГА и 26,5 % – ОВГВ. Выявленная в моче УПМ чаще была представлена энтерококками, эшерихиями, стафилококками. У большинства пациентов ОВГ имел место дисбиоз двух и более биотопов, в 23,1 % случаев ВГА и 17,7 % ОВГВ выявлялся один и тот же представитель УПМ в разных биотопах, чаще грибы рода *Candida*.

Средней степени тяжести ВГА по сравнению с тяжелой соответствовала большая частота ( $p < 0,05$ ): высоких титров УПМ в кишечнике (30,7 % против 7,7 %), 3-й степени дисбиоза зева (82,1 % против 38,5 %), повышения титров УПМ в зеве – золотистых стафилококков, пневмококков, ассоциаций УПМ. Только при среднетяжелом ВГА отмечалось повышение содержания в кишечнике энтерококков, золотистых стафилококков, протеев, регистрировались 3-4-компонентные ассоциации УПМ; в моче выявлялись стрептококки, грибы рода *Candida*, ассоциации УПМ; регистрировались изменения во всех исследованных биотопах (у 15,4 %). Таким образом, за внешней легкостью клинических симптомов ВГА может стоять неблагоприятное качество болезни, связанное с негативными изменениями реактивности организма и снижением иммунитета в целом.

Напротив, у больных ОВГВ при тяжелой форме по сравнению со среднетяжелой чаще выявлялись выраженные изменения микрофлоры кишечника ( $p < 0,05$ ): 3-я степень дисбиоза (53,3 % против 18,4 %), значительное снижение содержания лактобактерий (83,3 % против 57,1 %), гемолитические кишечные палочки (26,7 % против 4,1 %), высокие титры УПМ (36,7 % против 16,3 %).

В периоде угасания клинических проявлений у большинства больных ОВГ изменения микрофлоры кишечника, зева, носа и мочевыводящих путей сохранялись (58,6 %, 52,4 %, 68,9 % и 59,6 % соответственно) или даже

усугублялись (18,2 %, 20,4 %, 13,6 % и 20,2 %).

В подгруппе больных ОВГ с качественными изменениями ОИЗ по сравнению с оппозитной подгруппой чаще регистрировались повышенные титры УПМ в кишечнике и зеве, в частности, грибов рода *Candida*,  $p < 0,05$ ; в подгруппе с ХЗОЭИ – большая частота дисбиоза кишечника 3-й степени,  $p < 0,05$ ; у больных с дегенеративными заболеваниями – большая частота регистрации УПМ во всех биотопах, дисбиоза кишечника 3-й степени, ассоциаций УПМ в зеве,  $p < 0,05$ . Данные факты свидетельствуют, что нарушения эндобиоценоза являются не только характеристикой вирусного гепатита, но и исходного статуса целостного организма. Сопряженность дисбиоза как главного источника токсических влияний на организм с исходными хроническими заболеваниями является дополнительным доказательством давности ЭИ у больных ОВГ.

**Показатели активации клеточного звена иммунитета у больных ОВГ.** При изучении показателей активации субпопуляций лимфоцитов у больных ОВГ были выявлены различия их средних величин в зависимости от тяжести болезни. Тяжелая форма ВГА по сравнению со среднетяжелой отличалась большей степенью повышения абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов с маркерами ранней активации  $CD8^{+}69^{+}$  ( $p < 0,05$ ), а также повышением абсолютного числа Т-хелперов  $CD4^{+}INF\gamma^{+}$  и  $CD4^{+}69^{+}$  по сравнению с контролем, ( $p < 0,05$ ), чего не отмечалось при средней тяжести ВГА. Выявлена положительная корреляция содержания  $CD8^{+}INF\gamma^{+}$  и  $CD8^{+}69^{+}$  ( $r = 0,70$ ), а также содержания  $CD8^{+}INF\gamma^{+}$  и фагоцитирующих моноцитов ( $r = 0,50$ ),  $CD8^{+}INF\gamma^{+}$  и гранулоцитов ( $r = 0,70$ ). Таким образом, тяжелая форма ВГА сопряжена с ранней активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов и с их повышенной способностью к продукции  $INF\gamma$ , что подтверждается и установленной положительной корреляцией содержания  $CD8^{+}69^{+}$  с показателями синдрома цитолиза (активностью АЛТ и АСТ) в разгаре болезни ( $r = 0,65$  и  $r = 0,60$ ).

В отличие от ВГА, при среднетяжелой форме ОВГВ выявлено большее,

чем при тяжелой форме, повышение абсолютного содержания  $CD8^+IFN\gamma^+$  и относительного числа  $CD4^+IFN\gamma^+$  ( $p < 0,05$ ) и установлено повышение содержания  $CD4^+69^+$  по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

**Результаты интегральной клинической оценки ЭИ у больных ХВГ.** У исследованных больных ХГС и ХГВ давность и выраженность клинико-биохимических проявлений варьировали. У 44,0 % больных ХГВ и 47,1 % ХГС клинические симптомы возникли за 1-4 недели до поступления в стационар, где диагноз был установлен впервые. У 48,0 % больных ХГВ и 48,1 % ХГС диагноз был установлен ранее и давность проявлений составляла в среднем  $3,5 \pm 0,64$  и  $4,6 \pm 0,84$  лет соответственно. У половины этих больных болезнь характеризовалась малосимптомным монотонным течением, у остальных отмечались редкие обострения. Бессимптомная HBV- и HCV-инфекция, установленная ранее, имела место у 8,0 % и 4,8 % пациентов соответственно.

На момент поступления у большинства пациентов ХГВ и ХГС отмечались симптомы, которые принято рассматривать как проявления ХВГ: слабость (80,0 % и 84,6 % соответственно), снижение аппетита (35,0 % и 55,8 %), тошнота (35,0 % и 43,3 %), рвота (17,0 % и 20,2 %), повышение температуры (31,0 % и 33,6 %), гепатомегалия (95,0 % и 94,2 %), спленомегалия (20,0 % и 16,3 %), желтуха (39,0 % и 40,3 %). Показатели цитолиза у больных ХГВ и ХГС значительно варьировали: активность АЛТ была в пределах нормы у 33,0 % и 21,1 % соответственно, повышена до 3 раз выше нормы у 27,0 % и 21,1 %, от 3 до 10 раз – у 16,0 % и 21,1 %, повышена в 10 и более раз (максимально до 4600 ед/л) – у 24,0 % и 36,7 %. Повышение активности ГГТ отмечалось у 52,0 % и 65,3 % больных соответственно, ЩФ – у 30,0 % и 36,5 %.

Неспецифичность констатированных симптомов не позволяла судить об их причинной связи с выявленными HBV- и HCV-инфекциями. Основанием для данных клинико-биохимических проявлений могли быть другие соматические заболевания, установленные у большинства пациентов ХГВ (89,0 %) и ХГС (84,6 %). Так, ХЗОЭИ имели место у 77,0 % и 67,3 % соответственно, заболевания ПС – у 79,0 % и 70,2 %, в частности, патология

ЖВП – у 63,0 % и 57,7 %, ХЗ дегенеративного характера – у 25,0 % и 17,3 %. Наличие хронической патологии было часто сопряжено с негативными изменениями характера течения ОИЗ у 56,0 % и 39,4 %, или даже с отсутствием ОИЗ в течение 5 и более лет – у 17,0 % и 16,3 %. Длительные токсические воздействия имели место у 28,0 % больных ХГВ (алкоголизм) и 37,1 % больных ХГС (алкоголизм и/или внутривенная наркомания).

В подгруппе больных ХГС с токсическими воздействиями (алкоголизм и/или наркомания) по сравнению с оппозитной установлены большая частота астении, снижения аппетита, рвоты, желтухи и лихорадки ( $p < 0,05$ ), более высокие средние показатели АЛТ, АСТ ( $p < 0,01$ ) и ГГТ, ЩФ и билирубина ( $p < 0,05$ ), что не характерно для известного малосимптомного течения ХГС.

У больных ХГВ с токсическими воздействиями (алкоголизм) выявлены лишь более высокие средние лабораторные показатели холестаза (ГГТ и ЩФ) по сравнению с оппозитной подгруппой ( $p < 0,05$ ) при сопоставимой частоте клинических симптомов.

Независимо от характера клинических проявлений, установлены изменения биохимических показателей ЭИ у большинства больных ХВГ. При поступлении уровень МДА был повышен у 80,7 % больных ХГВ и 87,0 % ХГС, снижение показателей ЭКА отмечалось у 51,0 % больных ХГВ и 25,0 % – ХГС, РСА – у 41,0 % и 31,7 % больных соответственно. В динамике, через 18-20 дней терапии, доля измененных показателей МДА, ЭКА и РСА уменьшилась незначительно, несмотря на купирование клинических проявлений у большинства пациентов, что демонстрирует сохранение ЭИ.

Средние показатели МДА, ЭКА и РСА у больных ХГВ и ХГС при поступлении –  $(5,8 \pm 0,2)$  ммоль/л и  $(6,2 \pm 0,2)$  ммоль/л;  $(35,5 \pm 0,4)$  г/л и  $(37,2 \pm 0,4)$  г/л;  $(0,81 \pm 0,01)$  усл.ед. и  $(0,82 \pm 0,01)$  усл.ед. соответственно – отличались от группы контроля,  $p < 0,05$ , и практически не изменились в динамике, на фоне терапии. При этом не установлено корреляции показателей МДА, ЭКА и РСА со стандартными биохимическими показателями ФПП.

Более выраженные изменения средних величин показателей ЭИ

установлены в подгруппах больных ХГВ с сопутствующей патологией: МДА, ЭКА и РСА – с ХЗОЭИ ( $p < 0,01$ ), и с заболеваниями ПС в целом ( $p < 0,05$ ) и максимальные – с дегенеративными заболеваниями ( $p < 0,05$ ); ЭКА и РСА – с заболеваниями ЖВП ( $p < 0,01$ ), с хроническими запорами, отсутствием ОИЗ в течение 5 лет и более ( $p < 0,05$ ). При ХГС более низкие средние показатели ЭКА и РСА по сравнению с оппозитными подгруппами отмечались у больных с изменениями характера ОИЗ ( $p < 0,05$ ), с отсутствием ОИЗ в течение 5 и более лет, с хроническими запорами и наиболее низкие – у больных с дегенеративными заболеваниями ( $p < 0,01$ ); более низкие показатели ЭКА – у больных с ХЗОЭИ ( $p < 0,01$ ) и с патологией ЖВП ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует в пользу сопряженности ЭИ с хроническими соматическими заболеваниями, особенно дегенеративного характера.

**Результаты интегральной оценки дисбиоза у больных ХВГ.** Интегральная оценка дисбиоза проведена у 55 больных ХГВ (20 – ХГС и 35 – ХГВ). Нарушения микробиоценоза кишечника были выявлены у всех пациентов и в большинстве случаев были значительными – 2-й степени (52,7 %) и 3-й (32,7 %). У большинства больных ХВГ отмечался дефицит бифидобактерий (90,9 %), чаще значительный (61,8 %), лактобактерий (87,3 %). Часто наблюдалось снижение количества эшерихий (61,8 %) и энтерококков (54,6 %). Реже имело место их увеличение (5,5 % и 3,6 %). Лактозонегативные эшерихии выявлялись у трети больных ХВГ, гемолизирующие – у 7,3 %. У 78,2 % больных ХВГ выявлялись УПМ в повышенных титрах, лидирующими представителями были стафилококки (56,4 %), у трети больных выявлялись ассоциации УПМ.

Значительные дисбиотические изменения зева (2-й и 3-й степени) отмечались у большинства пациентов – 75,5 %. Представители выявленных УПМ были аналогичны ОВГ, ассоциации УПМ встречались несколько у 45,3 %. Изменения микробиоценоза носовой полости при ХГВ регистрировались у 38,3 %, с лидирующим представителем УПМ – золотистым стафилококком (37,2 %). Бактериурия отмечалась у 54,5 % больных ХВГ, и

структура выявленной УПМ была аналогична таковой при ОВГ. Изменения микрофлоры различных биотопов не зависели от этиологии ХВГ. Дисбиоз двух биотопов регистрировался у 32,7 %, трех и четырех – у 58,2 %.

Аналогично ОВГ, при ХВГ у большинства в динамике сохранялась прежняя степень дисбиоза исследованных биотопов (66,6 %, 83,3 %, 89,6 %, 65,0 %, соответственно), а случаи ухудшения состояния микробиоценоза касались кишечника и мочевыводящей системы (16,7 % и 5,0 % случаев).

Установлены достоверно большая частота изменений состояния микрофлоры в подгруппах больных с негативными изменениями характера ОИЗ, с ХЗОЭИ, с хроническими запорами в сочетании с патологией ЖВП по сравнению с оппозитными группами,  $p < 0,05$ . Наиболее выраженные изменения микрофлоры выявлены у больных ХВГ с ХЗ дегенеративного характера: большая частота дисбиоза кишечника 3-й степени, снижения содержания лактобактерий и энтерококков, выявления повышенных титров УПМ во всех биотопах, грибов рода *Candida* в кишечнике, зеве и моче по сравнению с оппозитной подгруппой,  $p < 0,05$ .

Выявленные у больных ХВГ выраженные и стойкие ЭИ и дисбиоз, не коррелирующие со стандартными клиническими и биохимическими симптомами, но взаимосвязанные с отдельными видами соматической патологии, можно рассматривать как критерии серьезного заболевания целостного организма и как факторы риска прогрессирования болезни, что определяет особые подходы к наблюдению и точки приложения терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. В Новосибирской области в период 2000-2010 гг. в общей структуре парентеральных вирусных гепатитов при сокращении регистрации носительства и значительном снижении заболеваемости острыми ВГВ (с 79,3 до 1,9 на 100 тыс. населения) и ВГС (с 18,5 до 1,1), сопряженном с возрастанием доли тяжелых форм острого ВГВ (с 18,2 % до 45,0 %), установлено доминирование случаев хронических гепатитов В и С с клинически скрытым или малосимптомным течением со смещением

заболеваемости на более старшие возрастные группы.

2. В Новосибирской области в период 2000-2010 гг. установлены качественные изменения ВГА: неравномерный характер преимущественно спорадической заболеваемости с двумя резкими подъемами – в 2001 г. (100,7) и 2005 г. (25,4); стабильное преобладание взрослых со смещением возрастной структуры к более старшему возрасту, увеличение доли тяжелых форм (с 5,4 % до 26,0 %); большая частота нетипичных черт болезни при микст-инфекции ВГА+В и ВГА+С по сравнению с моноинфекцией,  $p < 0,05$ .

3. У больных острыми ВГА и ВГВ установлены отличия от нормы средних уровней показателей эндогенной интоксикации (МДА, ЭКА и РСА) в периоде разгара,  $p < 0,05$ , более выраженные при тяжелой, чем при среднетяжелой форме,  $p < 0,05$ , сохраняющиеся до периода ранней реконвалесценции. Более выраженные изменения средних показателей эндогенной интоксикации выявлены в группах больных с дегенеративными заболеваниями (при ВГА), с негативными изменениями острых инфекционных заболеваний и с хроническими заболеваниями, обусловленными эндогенными инфекциями (при остром ВГВ), с токсическими воздействиями (при ВГА и остром ВГВ) по сравнению с оппозитными группами,  $p < 0,05$ .

4. Разработанные на основании интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации математические модели позволяют с высокой вероятностью прогнозировать развитие тяжелой формы ВГА и острого ВГВ в первые дни периода разгара.

5. При тяжелом ВГА установлена большая выраженность активации субпопуляций лимфоцитов по сравнению со среднетяжелым, что подтверждено большей степенью повышения абсолютного содержания  $CD8^{+}69^{+}$ ,  $p < 0,05$ , а также увеличением средних показателей содержания  $CD4^{+}69^{+}$  и  $CD4^{+}IFN\gamma^{+}$  по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ . Напротив, при остром ВГВ при среднетяжелой форме выявлены повышение содержания  $CD4^{+}69^{+}$  по сравнению с контролем и большая степень повышения содержания  $CD8^{+}IFN\gamma^{+}$  по сравнению с тяжелой формой,  $p < 0,05$ .

6. У больных хроническими гепатитами В и С при вариабельности лабораторных показателей эндогенной интоксикации их средние значения отличались от нормы,  $p < 0,05$ , при отсутствии корреляционной связи со стандартными показателями функционального состояния печени. Показаны стойкое сохранение изменений средних показателей эндогенной интоксикации к моменту клинической ремиссии и их большая выраженность у больных с определенными видами сопутствующей патологии,  $p < 0,05$ , особенно дегенеративного характера,  $p < 0,01$ .

7. Как при острых, так и при хронических ВГ выявлены значительные, сочетанные изменения микрофлоры нескольких биотопов организма (кишечника, зева, носа, мочевыводящих путей), у большинства сохраняющиеся или усугубляющиеся к моменту купирования клинических симптомов. При остром ВГВ показана прямая, а при ВГА – обратная зависимость тяжести болезни и выраженности дисбиотических изменений ряда биотопов организма,  $p < 0,05$ . Более выраженные изменения эндобиоценоза установлены у больных острыми и хроническими ВГ с негативными изменениями качества острых инфекционных заболеваний, с хроническими заболеваниями, обусловленными эндогенными инфекциями, с патологией пищеварительной системы и, максимальные – у больных с дегенеративными заболеваниями,  $p < 0,05$ .

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При формировании клинического диагноза у больных вирусными гепатитами, установлении тяжести целостной болезни и прогноза, обоснования дифференцированной терапии необходимо использовать предложенную интегральную клиническую оценку эндогенной интоксикации и дисбиоза. Она подразумевает учет клиническо-биохимических симптомов в сопоставлении с характером, хронологией и взаимосвязями соматических заболеваний, особенно заболеваний дегенеративного характера, патологии пищеварительной системы, хронических заболеваний, обусловленных эндогенными инфекциями, сопряженных с изменениями качества предшествующих острых инфекционных заболеваний. При необходимости интегральная клиническая оценка может

быть дополнена определением информативных биохимических показателей эндогенной интоксикации – уровней МДА, ЭКА и РСА, а также микробиологическими исследованиями нескольких биотопов организма.

2. Для раннего прогноза развития тяжелой формы острых вирусных гепатитов А и В в первые дни периода разгара болезни рекомендуется использовать разработанные математические модели прогноза, в которых наряду с общепринятыми критериями тяжести ВГ используются интегральные клинические и лабораторные показатели ЭИ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе // **Инфекционные болезни.** 2006. №4. С.28-31, автора – 0,13 п.л.

2. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Пупышев А.Б., Гончарова И.А. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение // **Инфекционные болезни.** 2007. №2. С. 11-15, автора – 0,13 п.л.

3. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Пупышев А.Б., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Значение показателей связывающей способности сывороточного альбумина в клинической оценке эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах // **Клиническая лабораторная диагностика.** 2007. № 8. С. 35-39, автора – 0,13 п.л.

4. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Сеньюков В.В., Пронкина Н.В., Кожевников В.С. Ранняя активация субпопуляции лимфоцитов и внутриклеточная продукция интерферона- $\gamma$  в диагностике острых вирусных гепатитов А и В / **Эпидемиология и инфекционные болезни.** 2007. № 5. С. 36-41, автора – 0,15 п.л.

5. Усолкина Е.Н., Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.** Значение данных об исходном статусе пациентов для диагноза и прогноза при вирусном гепатите А // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии.** 2008. № 12. С.160-161, автора – 0,1 п.л.

6. Толоконская Н.П., Покровская И.В., **Хохлова Н.И.** Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** 2010. № 1 (141). С. 88-95, автора – 0,33 п.л.

7. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Пупышев А.Б., Василец Н.М. Многофакторная оценка эндогенной интоксикации у больных хроническим гепатитом С // **Клиническая лабораторная диагностика.** 2010. №8. С. 30-33, автора – 0,33 п.л.

8 **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Пупышев А.Б. Многофакторная клиничко-лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хроническом гепатите В // **Бюллетень Сибирской медицины.** 2011. № 3. С.139-144, автора – 0,25 п.л.

9. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Василец Н.М., Проворова В.В. Математическая модель прогноза тяжелых форм острого вирусного гепатита В на основе интегральной клинической оценки эндогенной интоксикации // **Сибирский медицинский журнал.** 2012. № 4. С.104-107, автора – 0,13 п.л.

10. Толоконская Н.П., Усолкина Е.В., **Хохлова Н.И.**, Василец Н.М. Вирусный гепатита А у взрослых: совершенствование клинической диагностики и терапии // **Фундаментальные исследования.** 2012. № 7 (часть 1). С. 199-203, автора – 0,13 п.л.

11. Василец Н.М., Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.**, Пупышев А.Б., Усолкина Е.Н., Губарева Е.А., Мичурина С.В. Интегральная клиническая оценка эндогенной интоксикации в диагнозе вирусного гепатита А // **Фундаментальные исследования.** 2012. № 8. С. 49-53, автора – 0,1 п.л.

12. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Патурина Н.Г., Красильникова И.В. Динамика и структура заболеваемости вирусными гепатитами в Новосибирской области // **Сибирский консилиум.** 2007. № 8 (63). С. 19-22, автора – 0,1 п.л.

13. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Губарева Е.А., Лапицкая Н.М., Курышева Н.Г. Вирусный гепатит А в сочетании с HCV-инфекцией // VI

Российского съезда врачей-инфекционистов : материалы съезда. Санкт-Петербург, 2003. – С.418, автора – 0,03 п.л.

14. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. Совершенствование критериев диагностики интоксикации при острых вирусных гепатитах // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : материалы VII Российского съезда инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006. С. 194, автора – 0,1 п.л.

15. Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.**, Лапицкая Н.М., Пупышев А.Б. Роль предшествующей патологии в формировании эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах // Научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С.П.Боткина : материалы юбилейной конференции. – С.-Петербург, 2007. – С.299-300, автора – 0,06 п.л.

16. Покровская И.В., Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.** Оценка эндобиоценоза организма в диагностике и планировании терапии при вирусных гепатитах // I Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням : материалы. Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. Приложение № 1. С. 169, автора – 0,04 п.л.

17. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П. Клиническая диагностика при хронических заболеваниях, связанных с персистирующими HBV- и HCV-инфекциями // I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням : материалы. Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. Приложение № 1. С. 256, автора – 0,04 п.л.

18. Покровская И. В., Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.** Изменения эндобиоценоза организма у больных хроническими вирусными гепатитами // Болезни печени в клинической практике : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Харьков, 2009. – С. 138-139, автора – 0,1 п.л.

19. Покровская И. В., Толоконская Н.П., **Хохлова Н.И.** Оценка дисбиоза кишечника при парентеральных вирусных гепатитах // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: тезисы докладов III Российской науч. конф. с междунар. участием. –

Новосибирск, 2006. – С. 53-54, автора – 0,1 п.л.

20. **Хохлова Н.И.**, Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Основы клинической диагностики острых вирусных гепатитов в современных условиях // Медицина и образование в XXI веке: тезисы докладов науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Новосибирск, 2005. – С.396-398, автора – 0,1 п.л.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
|--|--|
| АЛТ  | аланинаминотрансфераза   |
| АСТ  | аспартатаминотрансфераза   |
| ВГ   | вирусные гепатиты  |
| ВГА  | вирусный гепатит А   |
| ГГТ  | гаммаглутамилтрансфераза   |
| ЖВП  | желчевыводящие пути  |
| МДА  | малоновый диальдегид   |
| ОВГВ   | острый вирусный гепатит В  |
| ОИЗ  | острые инфекционные заболевания                                  |
| РСА  | резерв связывания альбумина                                      |
| ПТИ  | протромбиновый индекс  |
| УПМ  | условно-патогенные микроорганизмы                                |
| ФПП  | функциональные пробы печени                                      |
| ХВГ  | хронические вирусные гепатиты                                    |
| ХГВ  | хронический гепатит В  |
| ХГС  | хронический гепатит С  |
| ХЗ   | хронические заболевания  |
| ХЗОЭИ  | хронические заболевания, обусловленные<br>эндогенными инфекциями |
| ЩФ   | щелочная фосфатаза   |
| ЭИ   | эндогенная интоксикация  |
| ЭКА  | эффективная концентрация альбумина                               |
| CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> ,<br>CD20 <sup>+</sup> | субпопуляции лимфоцитов  |
| HBV  | вирус гепатита В   |
| HCV  | вирус гепатита С   |
| IFN $\gamma$   | интерферон гамма   |