

На правах рукописи

Покровская Ирина Венидиктовна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОФЛОРЫ
РАЗЛИЧНЫХ БИОТОПОВ ОРГАНИЗМА
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Толоконская Наталья Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Евстропов Александр Николаевич

кандидат медицинских наук, доцент

Краснов Алексей Васильевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Омск).

Защита состоится «___»_____2010 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Способность организма к ответу на инфекционный агент во многом определяется состоянием эндобиотенноза, обеспечивающего становление тонких механизмов гомеостаза, саморегуляции, являющегося основой иммунитета целостного организма как надежной системы постоянного внутреннего контроля за инфекциями (Коршунов В. М. и соавт., 2000; Митрохин С. Д., 2000; Руш К. и соавт., 2003; Толоконская Н. П., 2005; Ткаченко Е. И., 2006; Хавкин А. И., 2006; Барановский А. Ю. и соавт., 2007; Бондаренко В. М. и соавт., 2007).

С современных позиций микрофлора человека рассматривается как совокупность микробиотеннозов различных органов и систем, обозначаемую как микроэкология, нормобиотенноз, эубиоз (Топчий Н. В., 2007; Бухарин О. В., 2009). Нормальное движение микрофлоры в симбиотических отношениях имеет существенные масштабы, однако, всегда в рамках определенного баланса как численного, так функционального соотношения между различными видами (Ланкина М. В., 2002; Малов В.А. и соавт., 2007; Минушкин О. Н., 2007).

Внедрение любого патологического агента является существенным толчком к изменению внутренней среды организма, сдвигу в эндобиотеннозе (Романенко Э. Е. и соавт., 2003; Целипанова Е. Е. и соавт., 2003; Чередниченко Т. В. и соавт., 2003; Хорошилова И. А., 2005; Усвятцов Б. Я. и соавт., 2006). Однако сам факт обнаружения количественных и качественных изменений отдельных представителей различных биотопов без рассмотрения их в контексте клинических данных не является решающим аргументом в определении причины, глубины нарушений и характера лечебного вмешательства (Маянский А. Н., 2000; Митрохин С. Д., 2000; Хавкин А. И., 2006; Топчий Н. В., 2007).

В исходно здоровом организме изменения эндобиотенноза в процессе острого инфекционного заболевания могут быть временными и даже необходимыми для купирования настоящего эпизода. При условии предшествовавшего острому эпизоду неблагополучия в состоянии здоровья эти изменения носят более серьезный характер, что имеет прямое отношение к формированию варианта и исхода инфекционного заболевания (Черешнев В. А. и соавт., 2001; Хавкин А. И., 2006; Толоконская Н. П. и соавт., 2007; Хохлова Н. И. и соавт., 2007).

В развитии негативных изменений эндоэкологического пространства организма признана роль многих экзогенных и эндогенных факторов. Наряду с известными экологическими, профессиональными, санитарно-гигиеническими,

стрессовыми воздействиями в формировании дисбиоза особое значение приобрели ятрогенные факторы: антибактериальная терапия, широкомасштабная вакцинапрофилактика, системное применение гипотензивных, неспецифических противовоспалительных, противозачаточных средств и др. (Черешнев В. А. и соавт., 2001; Бельмер С. В., 2004; Толоконская Н. П., 2005; Лобзин Ю. В. и соавт., 2006; Сергиев В. П., 2006; Бондаренко В. М. и соавт., 2007).

В условиях радикальной смены макро- и микроокружения человека произошли существенные изменения в структуре и характере современных инфекционных заболеваний, в том числе и вирусных гепатитов (ВГ), что связано с широким распространением персистирующих инфекций, когда за прежней внешней симптоматикой стоит новое качество болезни (Блохина Н. П., 2002; Бондаренко А. Л. и соавт., 2003; Апросина З. Г., Серов В. В. и соавт., 2004; Блюм Х. Е., 2005; Рахманова А. Г. и соавт., 2006; Шахгильдян И. В. и соавт., 2008; Fattovich G., 2003; Hoofnagle J. H. et al., 2007; Lok A.S.F. et al., 2007; Seeff L. B., 2009).

ВГ представляет собой обширную группу распространенных заболеваний, различных по биологическим свойствам возбудителей, характеру течения и прогнозу. Малая информативность их клинических симптомов затрудняет решение задач клинической диагностики и планирования терапии. В поисках новых критериев диагноза, прогноза, выходящих за рамки нозологической формы, в нашем исследовании ВГ избран моделью для изучения характера и взаимосвязей изменений микробиоценозов ряда биотопов организма и исходной соматической патологии пациентов, прояснения их значимости в общей патологии человека.

Цель исследования. Изучить клиническое значение изменений микрофлоры различных биотопов организма при вирусных гепатитах с учетом их формы, тяжести и исходной соматической патологии.

Задачи исследования:

1. Изучить характер изменений микрофлоры ряда биотопов организма в динамике острой фазы вирусных гепатитов А и В с учетом их степени тяжести.
2. Оценить динамику изменений микрофлоры различных биотопов организма у больных хроническими гепатитами В и С в период обострения заболевания.
3. Выявить взаимосвязи изменений микрофлоры ряда биотопов организма с некоторыми видами исходной соматической патологии.

Научная новизна. Впервые при комплексном изучении состояния микрофлоры нескольких биотопов организма (кишечника, зева, носа, мочевыводящей

системы) при острых и хронических вирусных гепатитах и оценке выявленных изменений в динамике болезни показана глубина и стабильность сочетанных нарушений микробиоценозов независимо от нозологической формы и степени тяжести заболевания.

В противоположность результатам исследований, полученных при остром вирусном гепатите В, при вирусном гепатите А показано несоответствие выраженности микробиологических изменений тяжести внешних проявлений заболевания, что подтверждает низкую информативность клинических данных в оценке истинной тяжести патологического процесса.

Впервые с использованием расширенной системы клинического анализа у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами показаны достоверные связи особо глубоких изменений микрофлоры различных биотопов организма с наличием определенных видов исходной соматической патологии, связанной с нарушением реактивности, иммунитета и эндогенной интоксикацией, что важно для клинического диагноза, прогноза и планирования терапии.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования раскрыли связи установленных у подавляющего большинства больных острыми и хроническими вирусными гепатитами значительных дисбиотических изменений ряда биотопов организма с исходной соматической патологией, что в определенной степени проясняет происхождение нарушений эндобиоценоза организма. Это является свидетельством нарушений иммунитета целостного организма, что должно рассматриваться определяющим фактором в формировании варианта вирусного гепатита.

Представленные результаты исследования служат совершенствованию методологии клинического диагноза, основанной на целостной оценке здоровья человека, а также планирования дифференцированной терапии у пациентов со сходной клинической симптоматикой инфекционного заболевания, вирусного гепатита в частности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Как острым вирусным гепатитам, так и хроническим в период обострения присущи значительные сочетанные изменения микробиоценоза различных биотопов организма (кишечника, зева, носа, мочевыводящей системы), сохраняющиеся и даже усугубляющиеся при купировании проявлений болезни, что свидетельствует о нарушении иммунитета целостного организма и важно для клинического диагноза, прогноза и планирования терапии.

2. При остром вирусном гепатите В установлена прямая, а при вирусном гепатите А – обратная связь степени тяжести болезни и выраженности изменений микрофлоры ряда биотопов организма. В этом следует усматривать различный характер проявлений негативных изменений реактивности организма и разную значимость симптомов болезни в клиническом диагнозе.

3. Установленные достоверные связи значительных дисбиотических изменений ряда биотопов организма у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами с исходной соматической патологией – изменением частоты и характера острых инфекционных заболеваний, наличием хронических заболеваний, связанных с эндогенными инфекциями, и, особенно, с дегенеративными заболеваниями свидетельствуют, что изменения эндобиоценоза организма являются не столько характеристикой вирусного гепатита, сколько исходного статуса целостного организма.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XV научно-практической конференции врачей «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2005), на 3-й Российской научной конференции с международным участием «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера» (Новосибирск, 2006), на Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии «Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины» (Санкт-Петербург, 2006), на 7-м съезде инфекционистов (Нижний Новгород, 2006).

Внедрение результатов исследования. Внедрение результатов метода оценки изменений микробиоценозов различных биотопов организма как фрагмента расширенной совокупной системы клинической диагностики осуществлено в Муниципальной инфекционной клинической больнице № 1 г. Новосибирска и инфекционном отделении Федерального государственного учреждения «333 Военный госпиталь СибВО Министерства обороны РФ» (г. Новосибирск).

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 1 – в ведущем рецензируемом научном журнале из перечня ВАК.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц и 22 рисунка, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, раздела по обсуждению

результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 247 источников, в том числе 195 отечественных и 52 иностранных авторов.

Личное участие автора. Весь материал диссертации набран, обработан и проанализирован лично автором. Автор выражает искреннюю благодарность коллеге по совместному клиническому исследованию к. м. н., доценту Н. И. Хохловой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Муниципальной инфекционной клинической больницы № 1 (МИКБ № 1) г. Новосибирска. Диссертационная работа является фрагментом направления научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета (номер государственной регистрации 01.2.00709497).

В исследование включено 186 больных ВГ (100 мужчин и 86 женщин) в возрасте от 16 до 65 лет (средний возраст $28,3 \pm 0,8$ лет) методом случайной выборки, госпитализированных в МИКБ № 1 г. Новосибирска в 2004 – 2005 гг.

У 131 больного диагностирован острый вирусный гепатит (ОВГ) желтушной формы. В их числе было 52 пациента с вирусным гепатитом А (13 – тяжелой и 39 – среднетяжелой формой болезни) и 79 – с острым вирусным гепатитом В (30 – тяжелой и 49 – среднетяжелой формой). В исследование также включено 55 больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), в том числе 20 – с ХВГВ и 35 – с ХВГС. При постановке диагноза ОВГ и ХВГ учитывалась совокупность эпидемиологических, клинических, биохимических критериев, серологических данных, результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости (Соринсон С. Н., 1997). Степень тяжести при ОВГ оценивалась в соответствии с общепринятыми критериями (Фарбер Н. А. и соавт., 1979).

Этиологическая расшифровка диагноза проводилась на основании общепринятых современных методов определения маркеров ВГ – иммуноферментный анализ: при ВГА – обнаружение IgM HAV, при ОВГВ – HBsAg, IgM HBc, HBeAg; при ХГВ – выявление HBsAg, в ряде случаев HBeAg, антител IgG к HBcorAg и/или к HBeAg, HBsAg, IgM к HBcorAg при обострении, при ХГС – наличие суммарных антител к HCV, к тем или иным структурным (HCVcor) и неструктурным (NS₃, NS₄, NS₅) белкам вируса гепатита С; IgM к HCV при обострении (Соринсон С. Н., 1997). Всем больным в стационаре проводилась общепринятая патогенетическая терапия.

У всех пациентов, наряду с анализом клинических проявлений и функциональных проб печени в период пребывания в стационаре (3 недели), проводилось детальное изучение характера, хронологии и взаимосвязей других соматических заболеваний в масштабе всей жизни в рамках разработанной системы клинического анализа (Чабанов Д. А., 2004; Литвинова М. А., 2005; Толоконская Н. П. и соавт., 2006; Reckeweg Н. Н., 1976).

В соответствии с этим для оценки некоторых аспектов реактивности организма, исходных нарушений эндобиоценоза и иммунитета в целом учитывались частота, характер и хронология в различные возрастные периоды следующих видов заболеваний:

- острых инфекционных заболеваний (острые респираторные заболевания, ангины и др.);
- хронических заболеваний (ХЗ), обусловленных активацией эндогенной микрофлоры (хронический холецистит, пиелонефрит и др.);
- заболеваний пищеварительной системы;
- заболеваний дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими, опухолевыми процессами).

У всех пациентов было изучено состояние микрофлоры открытых биотопов организма (толстого кишечника, зева, носа, мочевыводящей системы). Бактериологическое исследование фекалий, мочи, отделяемого зева и носа на микрофлору проводилось 2-хкратно: на 2 – 4-й день поступления в стационар, затем повторно через 10 дней (у 88 больных ОВГ и 55 больных ХВГ), в период угасания клинических проявлений.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Общеклинические исследования – общий анализ крови и мочи при поступлении и повторно 2-хкратно в динамике болезни; копрологическое и копроовоскопическое исследование при поступлении.

Биохимические исследования крови: аланинаминотрансфераза (АлТ), аспартатаминотрансфераза (АсТ), гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин и его фракции, тимоловая проба (ТП), общий белок и белковые фракции, холестерин, протромбиновый индекс. Исследования проводились в динамике (в 1-2 день госпитализации в стационар и повторно 2-хкратно в динамике болезни) на биохимическом анализаторе Cobas Emira (La Roch; Швейцария), тимоловая проба – турбодиметрическим методом с измерением на фотоколориметре КФК-3.

Иммуноферментный анализ для определения маркеров ВГ проводился в МИКБ № 1 с использованием тест-систем НПО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печени, внутрипеченочных протоков, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы) проводили аппаратом фирмы Toshiba (модель SSA-580A).

Бактериологические исследования и критерии оценки

Исследование испражнений на дисбактериоз проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава СССР (1986). Забор материала от больного в количестве 1г производили в стерильный контейнер. При исследовании оценивалось количественное содержание: облигатных микроорганизмов (бифидобактерии, лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки) и условно-патогенных (стафилококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы, энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ) клостридии) в колониеобразующих единицах на 1 г кала (КОЕ/г). Оценка степени дисбиотических изменений кишечника осуществлялась в соответствии с отраслевым стандартом (ОСТ) «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (приказ МЗРФ № 231 от 09.06.2003).

Исследование отделяемого зева и носа на микрофлору проводилось количественным методом, предложенным J. C. Gould (1965). Взятие слизи из верхних дыхательных путей производили стерильным ватным тампоном. Для оценки состава микробного пейзажа зева нами использовано следующее распределение представителей микрофлоры зева на группы (Боровский Е. В., 2001; Ланкина М. В., 2002; Топчий Н. В., 2007): 1) резидентная микрофлора (негемолитические, α -гемолитические стрептококки, сапрофитные нейссерии, дифтероиды, лактобактерии); 2) факультативные или УПМ: золотистые стафилококки, пневмококки, β -гемолитические стрептококки, грибы рода *Candida*; 3) несвойственные данному биотопу виды (коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, НГОВ). Оценка степени дисбиотических изменений (1, 2, 3) микрофлоры зева проводилась нами в соответствии с критериями И. Г. Пономаревой, Л. В. Крамарь (1992) и М. В. Ланкиной (2002), основанными на количественных изменениях УПМ, появлении микроорганизмов, не свойственных данному биотопу, на фоне снижения нормальной микрофлоры.

Для характеристики изменений микрофлоры слизистой носа использованы данные Покровского В. И. и соавт. (1999), Усвяцова Б. Л. и соавт. (2000) о качественном составе и количественном содержании представителей автохтонной микрофлоры (эпидермальные стафилококки, сапрофитные коринебактерии, α -

гемолитические стрептококки), факультативной (золотистые стафилококки, другие стрептококки, микрококки, энтеробактерии) и случайной (грибы, НГОБ).

Бактериологическое исследование и оценка микробиологических изменений мочи проводилось в соответствии с методическими указаниями Минздрава (1985). При этом учитывались степень бактериурии, вид, повторность выделенных микроорганизмов, наличие ассоциаций.

Срок доставки всего материала в лабораторию не превышал 2 часов.

Статистические методы анализа. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica для Windows v.4.03. Достоверность различий (p) данных рассчитывали с использованием t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (Боровиков В. П., 1997).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика ОБГ

У пациентов с ВГА (52 чел.) прослеживались известные периоды болезни (Соринсон С. Н., 1997). Чаще отмечался диспепсический (46,0 %) или смешанный (20,8 %) варианты преджелтушного периода, реже – астеновегетативный (13,3 %) или гриппоподобный (8,3 %). Частота вариантов при различной степени тяжести не отличалась. У большинства больных отмечалось острое начало заболевания с фебрильной температурой (71,2 %), у всех регистрировались симптомы интоксикации. Однако у 28,8 % больных с ВГА отмечалось постепенное начало болезни, субфебрильная температура (21,1 %) или нормальная (7,7 %), артралгии (11,5 %). У 25,0 % пациентов отмечалось сохранение симптомов интоксикации с появлением желтухи, у 15,0 % – их усиление.

Частота тех или иных симптомов интоксикации при тяжелых и среднетяжелых формах ВГА достоверно не отличалась. Слабость была у 100 % больных ВГА, снижение аппетита – у 84,6 % и 97,4 %, тошнота – у 84,6 % и 97,4 % и др. Продолжительность симптомов при тяжелых формах ВГА была достоверно выше, чем при среднетяжелых, таких как слабость ($15,4 \pm 1,1$ против $10,8 \pm 0,6$ дней соответственно), снижение аппетита и тошнота ($12,5 \pm 1,4$ против $8,9 \pm 0,6$ дней), рвота ($4,2 \pm 1,5$ против $2,1 \pm 0,3$ дней). Желтуха была более длительной при тяжелых формах (от 12 до 30 дней) по сравнению со среднетяжелыми (от 5 до 20 дней), в среднем $15,3 \pm 1,4$ и $12,3 \pm 0,7$ дней соответственно, $p < 0,05$. Кожный зуд чаще отмечался при среднетяжелых формах (23,1 % против 7,7 %, $p > 0,05$). Уровни билирубина, АлТ, АсТ были повышены у всех больных и варьировали, их средние показатели были достоверно выше при тяжелых формах, чем при

среднетяжелых (табл. 1). При тяжелых формах (в 100%) чаще выявлялось снижение протромбинового индекса (ПТИ) и его показателей (табл. 1) по сравнению со среднетяжелыми (в 35,7%). У всех пациентов отмечалось повышение ГГТ, у большинства – ЩФ и ТП, но статистических различий их средних показателей при различной степени тяжести не отмечалось (табл.1).

Таблица 1

Биохимические показатели у больных ОВГ ($M \pm m$ и колебания)

Показатели	Больные			
	ВГА (n = 52)		ОВГВ (n = 79)	
	Средней тяжести (n = 39)	Тяжелый (n = 13)	Средней тяжести (n = 49)	Тяжелый (n = 30)
Билирубин среднее (мкмоль/л) норма: 5-25,7 мкмоль/л	106,1 ± 6,4 43,6 до 208	166,6 ± 17,8* от 95 до 306	154,3 ± 6,9 от 38 до 272,3	198,8 ± 13,8* от 68 до 394
АлТ среднее (Ед/л) норма: 0-40 Ед/л	2059 ± 128,8 от 978 до 4010	3805 ± 368,5* от 1079 до 7250	2239 ± 95,5 от 1016 до 3976	3059 ± 153,6* от 1148 до 4868
АсТ среднее (Ед/л) норма: 0-38 Ед/л	1054 ± 114,0 от 79 до 3290	2624 ± 400,0* от 726 до 6488	1284 ± 93,3 от 280 до 4125	2062 ± 159,0* от 873 до 4673
ГГТ среднее (Ед/л) норма: 7-50 Ед/л	258 ± 24,4 от 61 до 845	196 ± 24,5 от 64 до 383	194 ± 24,9 от 54 до 823	162 ± 13,9 от 51 до 324
ЩФ среднее (Ед/л) норма: до 270 Ед/л	495 ± 29,8 от 282 до 1184	437 ± 35,9 от 318 до 700	473 ± 34,8 от 68 до 1665	423 ± 20,7 от 249 до 638
ТП среднее (Ед) норма: 0-4 Ед	12,95 ± 1,0 от 4,2 до 35,3	14,2 ± 0,5 от 9,9 до 17	13,8 ± 0,8 от 4,5 до 24	13,2 ± 1,0 от 4,6 до 27,2
ПТИ среднее (%) норма: 85-110%	84,1 ± 1,9 от 62 до 100	68,3 ± 2,4* от 50 до 80	84,5 ± 1,8 от 64 до 100	74,7 ± 2,02* от 50 до 94

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями внутри групп по степени тяжести

Клиническая картина у преобладающей части пациентов с ОВГВ также соответствовала классической (Соринсон С. Н., 1997; Шерлок Ш. и соавт., 1999). У большинства больных преджелтушный период протекал по смешанному варианту (73,4 %), реже - диспепсическому (7,6 %), артралгическому (6,3 %), гриппоподобному (5,1 %) или астеновегетативному (3,8 %). У 78,5 % пациентов отмечалось постепенное начало заболевания, температура была субфебрильной (48,1 %) или нормальной (30,4 %). Однако, у каждого 5-го (21,5 %) отмечалось острое начало болезни с фебрильной температурой, чаще при среднетяжелых формах, чем при тяжелых (26,6 % и 13,3 %), короткий преджелтушный период, что наблюдалось у всех больных с токсическими воздействиями, имеющими место в 17,7 % случаев: злоупотребление наркотиками (12,7 %), алкоголем (2,5 %), их сочетание (2,5 %).

У всех больных регистрировались те или иные симптомы интоксикации. При ОВГВ, в отличие от ВГА, отмечались более яркие различия при тяжелых и среднетяжелых формах. Так, при тяжелом ОВГВ достоверно чаще, чем при среднетяжелом отмечались такие симптомы интоксикации, как анорексия ($53,3 \pm 9,1$ % против $14,3 \pm 5,0$ %), рвота ($56,7 \pm 9,1$ % против $26,5 \pm 6,3$ %), головная боль ($40,0 \pm 8,9$ %; против $12,2 \pm 4,7$ %), нарушение сна ($36,7 \pm 8,8$ % против $10,2 \pm 4,3$ %), а также геморрагические проявления ($26,7 \pm 8,1$ % против $6,1 \pm 3,4$ %). Продолжительность желтухи варьировала от 5 до 43 дней (в среднем $16 \pm 0,6$ дней). При тяжелых формах средние показатели билирубина, АлТ, АсТ были достоверно выше, а ПТИ – ниже, чем при среднетяжелых (табл. 1).

Таким образом, ранняя оценка степени тяжести при ОВГ была затруднена, в связи со значительным сходством клинических проявлений, что нередко требовало учета продолжительности клинических симптомов интоксикации, желтухи, биохимических синдромов цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности.

Изучение микрофлоры организма у больных ОВГ

При исследовании микрофлоры кишечника, зева, носа, мочевыводящей системы (МВС) изменения состава этих микробиоценозов отмечались практически у всех пациентов ОВГ, но имели различный характер и выраженность. Наиболее существенными оказались изменения эндобиоценоза кишечника, которые отмечались у всех пациентов как ВГА, так и ВГВ, и в большинстве случаев были значительными ($96,2$ % и $91,1$ %) – 2-й степени ($55,8$ % и $59,5$ %) и 3-й ($40,4$ % и $31,6$ %).

Дисбиоз кишечника характеризовался, прежде всего, количественными и качественными изменениями состава индигенной микрофлоры. Нормальное содержание бифидобактерий отмечалось в крайне редких случаях. Частота различной степени их снижения была сходной при ВГА и ОВГВ. При этом доминировали случаи со значительным снижением бифидобактерий – менее 10^7 КОЕ/г ($73,1$ % и $74,7$ % соответственно). Нормальные показатели лактобактерий, более устойчивых в организме в отличие от бифидобактерий, встречались несколько чаще – $11,5$ % и $7,6$ % соответственно. У большинства пациентов ($88,5$ % и $92,4$ %) выявлено уменьшение содержания лактобактерий. Причем при ОВГВ частота случаев значительного их снижения была достоверно выше, чем при ВГА. У значительной части больных ВГА и ОВГВ ($69,2$ % и $73,4$ %) наблюдалось снижение количества типичных кишечных палочек (лактозопозитивных эшерихий) и энтерококков ($57,7$ % и $64,6$ %). Однако у части пациентов дисбаланс облигатной

микрофлоры кишечника проявлялся не только дефицитом, но и избытком этих микроорганизмов. В частности, увеличение типичных кишечных палочек отмечалось у 13,5 % и 8,9 % соответственно, энтерококков – у 13,5 % и 15,2 %. Наряду с количественными отмечались качественные изменения кишечных палочек. Так, лактозонегативные эшерихии выявлялись у трети больных ВГА и ОВГВ (36,5 % и 27,8 %), гемолитические – значительно реже (5,8 % и 12,7 %).

У большинства пациентов с ВГА и ОВГВ примерно с одинаковой частотой (75,0 % и 72,2 %) в испражнениях обнаруживались УПМ, чаще стафилококки (38,5 % и 45,6 %), грибы (26,9 % и 17,7 %), энтеробактер (21,2 % и 11,4 %), цитробактер (17,3 % и 11,4 %). НГОБ (11,5 %) и протей (1,9 %) выявлялись только у больных с ВГА, клебсиелла (7,6 %) – с ОВГВ. Почти у каждого 4-го больного с ВГА и ОВГВ (25,0 % и 24,1 %) УПМ выявлялась в высоких титрах ($\geq 10^7$ КОЕ/г), часто в ассоциациях 2 – 3-х и более видов микроорганизмов (28,8 % и 18,7 %), включающих в половине случаев (52,0 %) стафилококки, а в 13,0 % – грибы.

При исследовании зева у больных с ОВГ также выявлены изменения количественного и качественного состава микрофлоры. При ВГА чаще, чем при ОВГВ, были общая частота выявления дисбиоза зева (80,8 % и 64,6 % соответственно) и, в частности, 3 степени (71,2 % и 53,2 %), что имеет прямое отношение к вопросу негативных изменений реактивности организма (Ланкина М. В., 2002). Обнаруженные нарушения эндобиотоценоза зева у больных ВГА и ОВГВ проявлялись изменениями ассоциативных взаимоотношений среди представителей автохтонной флоры, частичным или полным вытеснением характеристических видов, усиленным размножением УПМ. Примерно у каждого 3-го регистрировались β -гемолитические стрептококки (34,5 % и 27,8 %), пневмококки (36,5 % и 30,4 %), у каждого 5-го – грибы рода *Candida* (23,1 % и 20,3 %). При ВГА чаще, чем при ОВГВ выявлялись стафилококки (30,8 % и 17,7 %), только при ВГА – энтерококки (3,8 %) и НГОБ (1,9 %). В трети случаев имели место ассоциации (36,5 % и 27,8 %).

У пациентов с ВГА и ОВГВ (40,4 % и 30,4 % соответственно) регистрировались изменения состава микрофлоры слизистой носа, в основном – увеличение ($\geq 10^3$ КОЕ/т) таких потенциальных патогенов, как золотистый стафилококк (36,5 % и 21,5 %), в единичных случаях – пневмококк (1,9 % и 3,8 %), пиогенный стрептококк (в 3,8 % случаев только при ОВГВ), с одинаковой частотой – энтеробактерии и грибы рода *Candida* (1,9 % и 3,3 %), при значительном угнетении представителей нормофлоры. В большинстве выявленных случаев (36,5 % и 25,3 %) микроорганизмы выявлялись в высоких титрах ($\geq 10^5$ КОЕ/т). В отличие

от кишечника и зева УПМ, выделенные из носа, как правило, обнаруживались в монокультуре (98,1 % и 97,5 %).

К изменениям в эндобιοценозе отнесены нами и обнаруженные факты бактериурии, которая нередко регистрировалась у пациентов с ВГА и с ОВГВ (36,5 % и 26,5 % соответственно). Выявленная УПМ чаще была представлена энтерококками (15,4 % и 10,1 %), эшерихиями (11,5 % и 6,3 %), стафилококками (14,5 % и 11,4 %), реже дрожжеподобными грибами (5,8 % и 3,8 %) и НГОБ (1,9 % и 2,2 %), у каждого 4-го больного с бактериурией (26,3 % и 28,6 %) – в ассоциациях.

У большинства пациентов как с ВГА, так и с ОВГВ дисбиоз кишечника сочетался с изменениями состава микрофлоры одного биотопа (55,8 % и 63,3 % соответственно), двух (32,7 % и 27,8 %) или трех (11,5 % и 1,3 %, $p = 0,1$). В 23,1 % и 17,7 % случаев соответственно отмечалось одновременное выявление одного и того же представителя УПМ в разных биотопах, одним из которых являлся кишечник, что указывает на активность в изменениях отношений микроорганизмов в условиях дисбиоза. Наиболее часто это были грибы рода *Candida* (13,5 % и 11,4 %), реже – *S.aureus* (3,8 % и 3,8 %), НГОБ (3,8 % и 1,3 %), энтеробактер (1,9 % и 1,3 %).

При изучении состояния микрофлоры различных биотопов при ОВГ выявлены отличия в зависимости от степени тяжести заболевания.

Вопреки ожидаемым результатам, при ВГА меньшей степени тяжести заболевания соответствовала большая частота выраженных изменений микрофлоры различных биотопов. Так, у больных среднетяжелыми формами ВГА по сравнению с тяжелыми при исследовании кишечника чаще обнаруживался дисбиоз 3 степени (46,2 % и 23,1 % соответственно, $p = 0,22$), регистрировались высокие титры УПМ более 10^7 КОЕ/г (30,7 % и 7,7 %, $p < 0,05$), обнаруживался энтеробактер (25,6 % и 7,7 %, $p > 0,05$), ассоциации УПМ (33,3 % и 15,4 %, $p > 0,05$). Только при среднетяжелом ВГА отмечалось повышение энтерококков в 17,9 % (табл. 2), золотистых стафилококков, протеев, регистрировались 3 – 4-х компонентные ассоциации (12,8 %) и титры УПМ $\geq 10^6$ КОЕ/г в ассоциациях (табл. 3).

При исследовании зева у больных среднетяжелым ВГА по сравнению с тяжелым достоверно чаще выявлялся дисбиоз 3-й степени (82,1 % и 38,5 %, $p < 0,05$). Также достоверно чаще отмечалось значительное ($< 10^4$ КОЕ/г) снижение количества α -гемолитических и негемолитических стрептококков, чем умеренное (10^4 – 10^5 КОЕ/г), выявлялись золотистые стафилококки (38,5 % и 7,7 %, $p < 0,05$), пневмококки (43,6 % и 15,4 %), ассоциации УПМ (41,0 % и 23,1 %).

Изменения состояния микрофлоры носовой полости не зависели от степени тяжести ОВГ.

Таблица 2

**Частота выявления представителей облигатной микрофлоры
кишечника у больных ОВГ (Р ± m, %)**

Микрофлора	Больные			
	ВГА (n = 52)		ОВГВ (n = 79)	
	Средней тяжести (n = 39)	Тяжелый (n = 13)	Средней тяжести (n = 49)	Тяжелый (n = 30)
Бифидобактерии:				
норма (10^9 - 10^{10} КОЕ/г)	5,1 ± 3,5	–	–	–
умеренное снижение (10^8 - 10^7 КОЕ/г)	23,1 ± 6,7	23,1 ± 11,7	22,4 ± 6,0	30,0 ± 8,4
значительное снижение ($<10^7$ КОЕ/г)	71,8 ± 7,2	76,9 ± 11,7	77,6 ± 5,9	70,0 ± 8,4
Лактобактерии:				
норма (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	10,3 ± 4,9	15,4 ± 10,0	6,1 ± 3,4	10,0 ± 5,5
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	69,2 ± 7,4* ⁺	69,2 ± 12,8* ⁺	36,8 ± 6,9	6,7 ± 4,6
значительное снижение ($<10^5$ КОЕ/г)	20,5 ± 6,5	15,4 ± 10,0	57,1 ± 7,1 ⁺	83,3 ± 6,8* ⁺
Кишечные палочки типичные:				
норма (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	20,5 ± 6,5	7,7 ± 7,3	18,4 ± 5,5	16,7 ± 6,8
уменьшение количества ($<10^7$ КОЕ/г)	66,7 ± 7,5	76,9 ± 11,7	75,5 ± 6,1	70,0 ± 8,4
увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	12,8 ± 5,3	15,4 ± 10,0	6,1 ± 3,4	13,3 ± 6,2
Кишечные палочки лактозонегативные	35,9 ± 7,7	38,5 ± 13,5	28,6 ± 6	26,7 ± 8,1
Кишечные палочки гемолитические	5,1 ± 3,5	7,7 ± 7,4	4,1 ± 2,8	26,7 ± 8,1 ⁺⁺
Энтерококки:				
норма (10^5 - 10^8 КОЕ/г)	38,5 ± 7,8	–	32,7 ± 6,7	–
уменьшение количества ($<10^5$ КОЕ/г)	43,6 ± 7,9	100,0 ⁺⁺⁺	46,9 ± 7,1	93,3 ± 4,6 ⁺⁺
увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	17,9 ± 6,1	–	16,3 ± 5,3	13,3 ± 6,2

* p < 0,05 по сравнению с показателем снижения лактобактерий внутри групп; ⁺ p < 0,05 по сравнению с аналогичными показателями сравниваемых групп по степени тяжести;

⁺⁺ p < 0,05 по сравнению с аналогичными показателями ОВГВ средней тяжести; ⁺⁺⁺ p < 0,05 по сравнению с аналогичным показателем ВГА средней тяжести.

При исследовании мочи только у больных средней тяжести выявлялись стрептококки (5,1 %), грибы рода Candida (7,7 %), НГОВ (2,6 %), имели место ассоциации УПМ (12,8 %), что соответствовало более частому выявлению хронической патологии МВС у этой категории больных. Изменения во всех исследован-

ных биотопах отмечались только у пациентов среднетяжелыми формами (15,4 %).

Таблица 3

**Частота выявления УПМ в кишечнике в повышенных титрах
у больных ОВГ ($P \pm m$, %)**

Микрофлора	Больные			
	ВГА (n = 52)		ОВГВ (n = 79)	
	Средней тяжести (n = 39)	Тяжелый (n = 13)	Средней тяжести (n = 49)	Тяжелый (n = 30)
УПМ всего	66,7 ± 7,5	100,0	67,3 ± 6,7	80,0 ± 7,3
S.aureus	5,1 ± 3,5	–	–	20,0 ± 7,3*
S.epidermidis	33,3 ± 7,5	38,5 ± 13,5	40,8 ± 7	33,3 ± 8,6
Enterobacter	25,6 ± 7,0	7,7 ± 7,4	10,2 ± 4,3	13,3 ± 6,2
Citrobacter	17,9 ± 6,1	15,4 ± 10,0	12,2 ± 4,7	10,0 ± 5,5
Proteus	2,6 ± 2,55	–	–	–
Klebsiella	–	–	2,04 ± 2,02	16,7 ± 6,8*
НГОВ	2,6 ± 2,55	38,5 ± 13,5*	–	–
Дрожжеподобные грибы рода Candida	28,2 ± 7,2	23,1 ± 11,7	22,4 ± 6	10,0 ± 5,5
Увеличение УПМ до 10^7 КОЕ/г	36,0 ± 7,7	92,3 ± 7,4*,**	51,0 ± 7,1	43,3 ± 9,05
Увеличение УПМ $\geq 10^7$ КОЕ/г	30,7 ± 7,4*	7,7 ± 7,4	16,3 ± 5,3	36,7 ± 8,8*
Ассоциации УПМ всего	33,3 ± 7,5	15,4 ± 10,0	16,4 ± 5,3	20,0 ± 7,3
В количестве 10^4 - 10^5 КОЕ/г	12,8 ± 5,3	15,4 ± 10,0	8,2 ± 3,9	3,3 ± 3,26
В количестве $\geq 10^6$ КОЕ/г	20,5 ± 6,5	–	8,2 ± 3,9	16,7 ± 6,8
2-х компонентные	20,5 ± 6,5	15,4 ± 10,0	14,3 ± 5,0	16,7 ± 6,8
3-х компонентные	10,2 ± 4,9	–	2,04 ± 2,02	3,3 ± 3,26
4-х компонентные	2,6 ± 2,55	–	–	–

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями в группе по степени тяжести;

** $p < 0,05$ – внутри группы тяжелого ВГА по показателю степени увеличения УПМ.

У больных ОВГВ более выраженные изменения микрофлоры были при тяжелых формах по сравнению со среднетяжелыми: при исследовании кишечника достоверно чаще обнаруживался дисбиоз 3-й степени (53,3 % и 18,4 %, $p < 0,05$), случаи значительного снижения лактобактерий, чем умеренного, выявлялись гемолитические кишечные палочки (табл. 2), а также стафилококки, клебсиеллы в повышенных титрах, высокие титры УПМ $\geq 10^7$ КОЕ/г (табл. 3).

При ОВГВ отмечалось соответствие выраженных дисбиотических изменений в кишечнике тяжести болезни, а при ВГА у больных среднетяжелыми формами по сравнению с тяжелыми выявлялись более значительные изменения микробиоценоза в нескольких биотопах. Таким образом, за внешней большей легкостью клинических симптомов ВГА может стоять другое, неблагоприятное каче-

ство болезни, что связано с негативными изменениями реактивности организма и снижением иммунитета в целом.

В ходе исследования установлены некоторые взаимосвязи между содержанием основных представителей нормальной и УПМ кишечника. В частности, значительное снижение содержания бифидобактерий достоверно чаще сочеталось со значительным уменьшением содержания лактобактерий, чем с умеренным (80,4 % против 19,6 %, $p < 0,05$). Значительный дефицит бифидо- и лактобактерий, как правило, сопровождался снижением типичных кишечных палочек (75,2 % и 77,9 % соответственно). С дефицитом эшерихий было сопряжено и сниженное содержание энтерококков (в 72,3 %), как при ВГА, так и при ОВГВ (69,4 % и 74,1 % соответственно). Случаи снижения энтерококков достоверно чаще отмечались при тяжелых формах ОВГ (табл. 2). Взаимосвязанным оказалось и повышение их содержания (в 66,6%), при ВГА – в 57,1 % случаев, при ОВГВ – в 71,4 %. Причем, у больных ВГА только при среднетяжелых формах отмечалось одновременное увеличение эшерихий и энтерококков. Одновременное как уменьшение, так и увеличение их содержания совпадало с изменениями других показателей (снижением бифидобактерий, лактобактерий, усиленным размножением УПМ, в том числе избыточной колонизацией грибами). Это может расцениваться как адаптивная реакция по нивелированию ущерба в организме, но может быть и проявлением клинически скрытой агрессивности этих видов микроорганизмов, чреватой другими видами патологии.

Не установлено зависимости между степенью дефицита представителей нормальной микрофлоры и повышением содержания УПМ, что не столько демонстрирует наличие самых различных вариантов дисбиотических сдвигов, сколько отражает масштабы нормального существенного движения микрофлоры. Исключение составила избыточная колонизация кишечника грибами, указывающая на глубокие нарушения микробного симбиоза и особое снижение его колонизационной резистентности (Топчий Н. В., 2007), которая достоверно чаще сочеталась с дефицитом бифидобактерий, повышением содержания эшерихий и энтерококков, а также стафилококков, клебсиелл, энтеробактеров и цитробактеров.

При повторном исследовании в период ранней реконвалесценции, более чем у половины больных ОВГ, сохранялись выраженные изменения микрофлоры кишечника, зева, носа, МВС (56,8 %, 52,4 %, 68,9 %, 59,6 % случаев соответственно) или даже усугублялись (18,2 %, 20,4 %, 13,6 %, 20,2 %). Полученные результаты согласуются с данными других авторов о длительном сохранении дисбиотических нарушений кишечника и даже их ухудшении в течение ОВГ (Кныш И. О.,

1999; Хорошилова И. А., 2005) и заставляют предположить их связь не столько с острой фазой ВГ, сколько с исходными нарушениями эндобиотоза и иммунитета.

В целях выяснения происхождения столь существенных и стабильных изменений микробиотоза, оценки реактивности организма у пациентов с ОВГ изучен исходный соматический статус в значительный временной период. Выявлено, что у исследованных больных отмечалось негативное изменение качества острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) в течение их жизни. Так в 5-летний период, предшествующий ОВГ, отмечалось отсутствие фактов фебрильной температуры (ФТ) при ОИЗ у больных ВГА и ОВГВ (32,5 % и 58,2 % соответственно, $p = 0,1$) или вообще отсутствие любых ОИЗ у каждого 10-го больного (11,5 % и 11,1 %), что свидетельствует о негативных изменениях реактивности организма. У большинства пациентов ВГА (78,8 %) и ОВГВ (83,5 %) установлена высокая частота хронической соматической патологии, нередко сочетанного характера. Так, на фоне изменения частоты и качества ОИЗ при ВГА и ОВГВ установлено формирование ХЗ, обусловленных активизацией эндогенных инфекций (28,8 % и 49,4 %, $p = 0,2$), таких как хронический холецистит (13,5 % и 24,1 %), тонзиллит (13,5 % и 7,6 %), пиелонефрит (13,5 % и 7,6 %) и др.

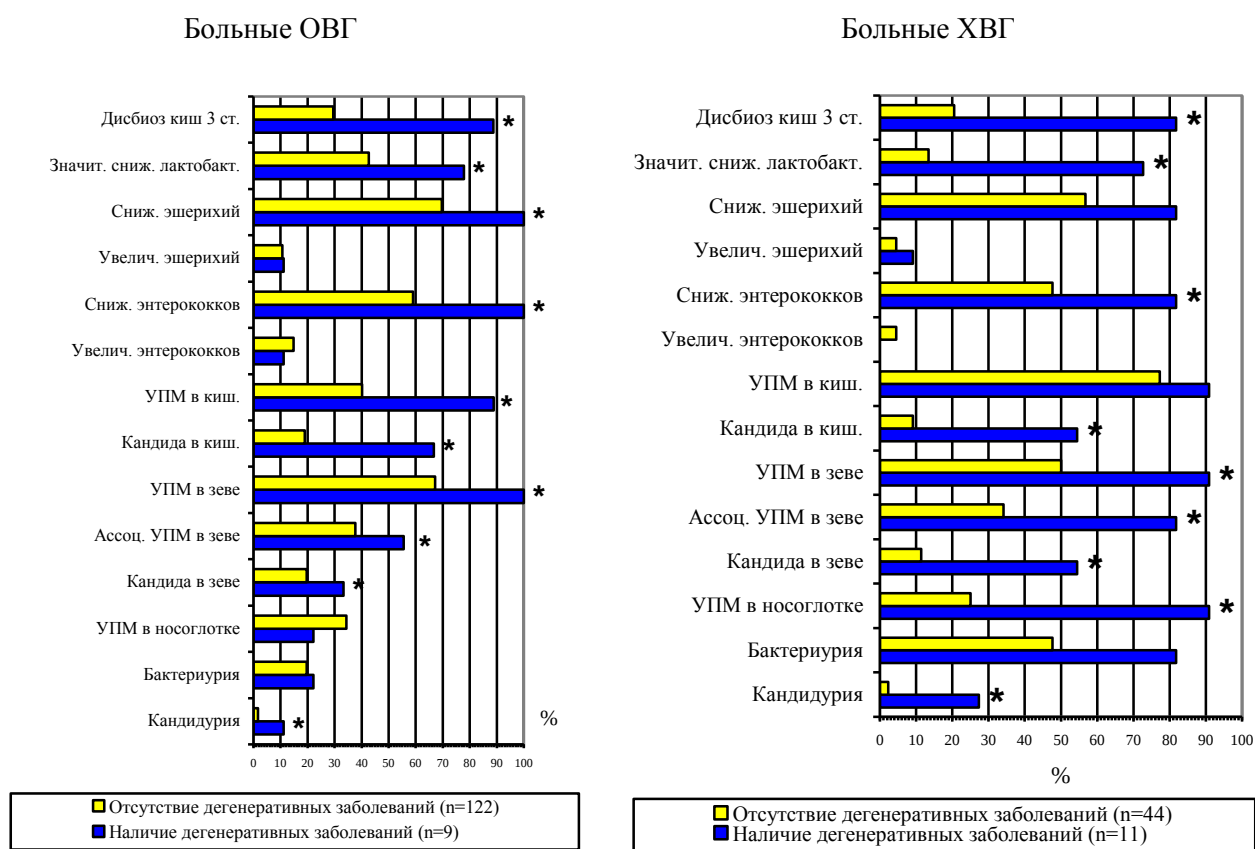
Заболевания пищеварительной системы, которой принадлежит важная роль в поддержании гомеостаза и иммунитета (Руш К. и соавт., 2003), выявлялись у 57,7 % больных ВГА и 72,2 % ОВГВ. В том числе, нарушения в системе желчеотделения отмечались у 26,9 % и 40,5 % больных, соответственно, а хронические запоры на фоне сочетанной патологии органов пищеварения – у 28,8 % и 29,1 %. Как у пациентов ВГА, так и ОВГВ (5,8 % и 6,3 %) выявлены дегенеративные заболевания с выраженными склеротическими, атрофическими и метапластическими процессами в органах и тканях: деформирующий остеоартроз суставов, пневмосклероз на фоне бронхиальной астмы, злокачественные новообразования.

Нами были сопоставлены изменения микрофлоры, выявленные в период острой фазы ВГ с данными о характере ОИЗ и хронической соматической патологии. Выявлено, что в подгруппе больных с отсутствием фактов ФТ при ОИЗ (53 чел.) достоверно чаще, чем в оппозитной подгруппе регистрировались УПМ в кишечнике (92,5 % против 50,0 %, $p < 0,05$) и зеве (94,3 % против 52,6 %, $p < 0,05$). В частности грибы рода *Candida* в обоих биотопах (35,8 % против 12,8 % и 39,6 % против 15,4 % соответственно, $p < 0,05$).

У больных с наличием ХЗ, связанных с эндогенными инфекциями (54 чел.), достоверно чаще, чем у пациентов с отсутствием таковых, в кишечнике выявлял-

ся дисбиоз 3-й степени (48,1 % против 22,1 %, $p < 0,05$), регистрировались УПМ (90,7 % против 50,6 %, $p < 0,05$), дрожжеподобные грибы (35,2 % против 11,7 %, $p < 0,05$).

У больных ОВГ с наличием хронической патологии пищеварительной системы (88 чел.) достоверно чаще, чем в оппозитной подгруппе, регистрировалась 3-я степень дисбиоза кишечника (40,9 % против 8,1 %, $p < 0,05$), отмечалось увеличение эшерихий (15,9 %) и энтерококков (100,0 %), выявление грибов рода *Candida* (28,4 % против 6,9 %, $p < 0,05$), чаще обнаруживалась УПМ в зеве (81,8 % против 44,1 %, $p > 0,05$), фиксировалась бактериурия (23,9 % против 17,6 %, $p > 0,05$), кандидурия (9,4 % против 2,2 %, $p > 0,05$). Причем, у больных с хроническими запорами на фоне сочетанной патологии органов пищеварения (38 чел.) чаще отмечался дисбиоз кишечника 3 степени (52,6 % против 22,6 %, $p < 0,05$), выявлялись дрожжеподобные грибы в испражнениях (42,1 % против 16,1 %, $p < 0,05$), фиксировалась бактериурия (34,2 % против 12,9 %, $p < 0,05$). А у пациентов с нарушениями в системе желчеотделения (47 чел.) – УПМ в зеве (93,6 % против 55,9 %, $p < 0,05$).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями сравниваемых подгрупп

Рис. 1. Частота изменений показателей микрофлоры организма в зависимости от наличия исходной соматической патологии у больных ВГ

Наиболее выраженными изменениями микробного пейзажа кишечника и других исследованных биотопов организма характеризовалась подгруппа пациентов с хронической патологией дегенеративного характера (рис. 1). В частности, у пациентов данной подгруппы достоверно чаще отмечалось: дисбиоз кишечника 3-й степени, значительное снижение лактобактерий, типичных кишечных палочек, энтерококков, выявление УПМ, а также значительные изменения микрофлоры зева, носа, МВС ($p < 0,05$), чем в сравниваемой подгруппе.

Таким образом, у больных ОВГ выявлены значительные изменения микрофлоры различных биотопов организма (с отсутствием тенденции к восстановлению в периоде ранней реконвалесценции), отличающиеся по выраженности, связанные с фоновой соматической патологией, свидетельствующей об исходных нарушениях реактивности организма и иммунитета в целом.

Клиническая характеристика ХВГ и исследования микробиоценоза

Из числа 55 больных ХВГ в возрасте от 17 до 65 лет (в среднем $30,2 \pm 1,7$ лет) более чем у половины пациентов (31 чел., 56,4 %) клинические симптомы, которые принято относить к проявлениям гепатита, возникли впервые за 1 – 4 недели до настоящего поступления в стационар. У других 24 больных ХВГ проявления болезни (астения, диспепсия, гепатомегалия, синдром цитолиза и др.) отмечались и ранее, давность их варьировала от нескольких месяцев до 7 лет (в среднем $2,8 \pm 0,4$ года). У 45,5 % пациентов ХВГ имели место токсические воздействия. Так, наркомания была установлена у 18,2 % больных, алкоголизм – у 10,9 %, их сочетание – у 16,4 %. У больных с впервые возникшими клиническими проявлениями гепатита токсические воздействия фиксировались несколько чаще, чем при давних сроках заболевания (54,8 % против 33,3 %, $p > 0,05$).

На момент исследования у больных ХВГ отмечались астенический синдром (у 90,9 %), диспепсический синдром (у 69,1 %), желтуха (у 72,7 %), гепатомегалия (у 80,0 %), боли или тяжесть в правом подреберье (у 74,6 %). Показатели синдрома цитолиза варьировали: АлТ – от 16 до 3430 Ед/л, АсТ – от 11 до 2299 Ед/л, – находясь в пределах нормы только в 1,8 % и 12,7 % случаев соответственно, превышая ее в 2 – 5 раз в 20 % и 16,4 % случаев, в 5 – 10 раз – в 7,3 % и 14,5 %, в 10 раз и более – в 65,5 % и 49 %. Повышенный уровень билирубина был слабо выраженным у 47,4 % больных, умеренным – у 42,1 % и значительным – у 10,5 %. У большинства пациентов (85,2 %) отмечалось повышение ГГТ (в среднем $210,8 \pm 27,3$ Ед/л), у 66,7 % – ЩФ (в среднем $374,5 \pm 32,3$ Ед/л), у 77,8 % – ТП (в среднем $7,99 \pm 0,72$ Ед).

У больных ХВГ с токсическими воздействиями по сравнению с пациентами без таковых отмечалась большая частота симптомов интоксикации (снижение аппетита, тошнота, рвота) и желтухи ($p < 0,05$). У них также достоверно выше были средние показатели цитолиза (АлТ – 1490 ± 153 Ед/л против $559 \pm 153,4$ Ед/л, АсТ – 1021 ± 152 Ед/л против $361 \pm 109,0$ Ед/л, $p < 0,05$) и холестаза (ГГТ $283 \pm 38,7$ Ед/л против $115 \pm 26,9$ Ед/л, ЩФ – $468 \pm 47,3$ Ед/л против $252 \pm 23,1$ Ед/л, $p < 0,05$).

Нарушения микробиоценоза кишечника были выявлены у всех пациентов ХВГ, в большинстве случаев (85,4 %) значительные – 2-й степени (52,7 %) и 3-й (32,7 %). Дисбиоз 3 степени чаще выявлялся у больных с наличием токсических воздействий, чем с их отсутствием (44,0 % и 23,3 %, $p = 0,27$). У большинства больных ХВГ отмечался дефицит бифидобактерий (90,9 %), чаще значительный (61,8 %). У 87,3 % пациентов было снижено содержание лактобактерий, более чем у трети – значительное (38,2 %). Часто наблюдалось и снижение количества эшерихий и энтерококков (61,8 % и 54,6 %), реже, чем при ОВГ, имело место их увеличение (5,5 % и 3,6 %). Лактозонегативные эшерихии выявлялись у трети больных ХВГ, гемолизирующие – у 7,3 %, причем только у больных с токсическими воздействиями (16%).

У 78,2 % больных ХВГ в кишечнике также выявлялись УПМ чаще в титрах $< 10^7$ КОЕ/г, чем более 10^7 КОЕ/г (49,1 % и 29,1 %). Лидирующими представителями УПМ были стафилококки (56,4 %), дрожжеподобные грибы (18,2 %), цитробактер (16,4 %), энтеробактер (12,7 %), более редкими – НГОВ (5,5 %), клебсиелла (3,6 %). Выявленные у 30,9 % больных ассоциации 2 – 3-х видов УПМ в 100 % случаев включали стафилококки и в 35,3 % – дрожжеподобные грибы.

У большинства пациентов ХВГ отмечались значительные дисбиотические изменения зева – 2-й и 3-й степени (75,5 %). Выявленная УПМ чаще была представлена β -гемолитическими стрептококками (41,5 %), пневмококками (41,5 %), стафилококками (31,1 %), грибами рода *Candida* (20,8 %), реже НГОВ (1,9 %). В 45,3 % случаев отмечались ассоциации УПМ.

У 38,3 % пациентов ХВГ регистрировались изменения микробиоценоза носовой полости, в частности, увеличение содержания золотистого стафилококка (32,7 %), пиогенного стрептококка (1,8 %), пневмококка (5,5 %), энтеробактерий (3,6 %), дрожжеподобных грибов (3,6 %) при значительном снижении количества представителей нормофлоры данного биотопа. У большинства больных с выявленными изменениями (71,4 %) УПМ регистрировались в высоких титрах ($\geq 10^5$

КОЕ/т), в 90,9 % случаев – в монокультуре. Пневмококки (12,0 %) и грибы рода *Candida* (8,0 %) выявлялись только у больных с токсическими воздействиями.

У половины больных ХВГ отмечалась бактериурия (54,5 %). Выявленная УПМ была представлена энтерококками (25,5 %), эшерихиями (14,5 %), НГОВ (9,1 %), стафилококками (7,2 %), грибами рода *Candida* (7,3 %), стрептококками (5,5 %), в 14,5 % случаев – их ассоциациями. Изменения микрофлоры кишечника, зева, носа, МВС не зависели от этиологии заболевания.

У больных ХВГ дисбиоз кишечника часто сочетался с изменениями состава микрофлоры еще 2 – 3-х биотопов (58,2 %), реже – одного (32,7 %). У трети больных (30,9 %) выявлялся один и тот же представитель УПМ в 2-х биотопах, одним из которых являлся кишечник: чаще стафилококк (16,4 %), реже – грибы (7,3 %), энтеробактер (3,6 %) или НГОВ (3,6 %).

У большинства больных ХВГ при повторном исследовании микрофлоры кишечника, зева, носа, МВС динамики показателей не выявлено (66,6 %, 83,3 %, 89,6 %, 65,0 %, соответственно) или отмечалось ухудшение при исследовании испражнений и мочи в 16,7 % и 5,0 % случаев, соответственно. Улучшение показателей было у незначительной части пациентов ХВГ (16,7 %, 16,7 %, 10,4 %, 30 %).

При изучении характера сопутствующей соматической патологии у больных ХВГ было выявлено отсутствие фактов ФТ при ОИЗ (43,6 %) или вообще отсутствие каких-либо ОИЗ в течение последнего 5-летнего периода (5,5 %). Хроническая соматическая патология была выявлена у 70,9 % пациентов, чаще сочетанного характера, в том числе хронические заболевания, обусловленные активацией эндогенной микрофлоры – у 54,5 %. У 63,6 % больных ХВГ наряду с гепатитом имела место другая патология пищеварительной системы, в том числе у 52,7 % – нарушения в системе желчеотделения и у 21,8 % – хронические запоры. Дегенеративные заболевания регистрировались в 20,0 % случаев.

Выявлено, что в подгруппе пациентов, у которых ОИЗ протекали без ФТ (24 чел.) достоверно чаще, чем в оппозиционной подгруппе, регистрировались: дисбиоз кишечника 3-й степени (58,3 % против 12,9 %), УПМ в кишечнике (95,8 % против 32,3 %), выявлялись УПМ в зеве (91,7 % против 32,3 %), их ассоциации (62,5 % против 18,5 %), изменения микрофлоры носа (45,8 % против 12,9 %), грибы рода *Candida* в кишечнике, зеве и моче ($p < 0,05$).

У пациентов с ХВГ, протекающими на фоне ХЗ, связанными с эндогенными инфекциями (30 чел.), достоверно чаще отмечался дисбиоз кишечника 3-й степени (50,0 % против 12,0 %), значительное снижение лактобактерий (86,7 % против

24,0 %), дефицит кишечных палочек (93,3 % против 36,0 %) и энтерококков (86,7 % против 24,0 %), выявление УПМ в зеве (83,3 % против 28,0 %), носоглотке (56,7 % против 16,0 %), обнаружение бактериурии (56,7 % против 16,0 %), а также грибов рода *Candida* в испражнениях (26,6 % против 8,0 %) и моче ($p < 0,05$).

У больных ХВГ с другими хроническими заболеваниями пищеварительной системы (28 чел.) отмечались выраженные дисбиотические изменения кишечника, зева, МВС. У пациентов ХВГ с хроническими запорами (12 чел.) изменения микрофлоры кишечника были более значительными по сравнению с оппозиционной подгруппой: достоверно чаще выявлялся дисбиоз 3-й степени (66,7 % против 23,3 %), регистрировались УПМ (100 % против 74,4 %), в частности, грибы рода *Candida* (58,3 % против 6,9 %), чаще выявлялась бактериурия (83,3 % против 46,5 %, $p > 0,05$). У больных с нарушениями в системе желчеотделения (29 чел.) достоверно чаще отмечались изменения в зеве, в частности выявление УПМ (82,8 % против 30,8 %), в том числе дрожжеподобных грибов (31,0 % против 7,7 %).

Наиболее выраженные изменения микрофлоры исследованных биотопов отмечались в подгруппе пациентов с дегенеративными заболеваниями (рис. 1). У них достоверно чаще выявлялись: дисбиоз кишечника 3-й степени, значительное снижение лактобактерий, грибы рода *Candida* в кишечнике, а также изменения микрофлоры зева, носа, МВС, чем в сравниваемой подгруппе ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХВГ так же, как и при ОВГ прослеживалась связь значительных и стойких изменений микрофлоры различных биотопов с хронической соматической патологией, свидетельствующей об исходных нарушениях реактивности, эндобиоценоза и иммунитета в целом. Выявляемые у больных ХВГ изменения эндобиоценоза в контексте клинических данных позволяют предполагать неадекватность иммунных реакций в течение болезни, что становится основанием для назначения, независимо от выраженности симптоматики ВГ, серьезной регулирующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных как ВГА, так и ОВГВ, наряду с высокой частотой значительных изменений микрофлоры кишечника (96,2 % и 91,1 %), в том числе дисбиоза 3-й степени (40,4 % и 31,6 %), установлены выраженные нарушения микробиоценоза других биотопов организма: зева – у 80,8 % и 62,1 %, носа – у 36,5 % и 25,3 % и МВС – у 36,5 % и 26,5 %. Сочетанные изменения в 3 – 4-х биотопах ре-

гистрировались у каждого 3-го пациента (35,1 %), выявление одного и того же микроорганизма в 2-х биотопах – у каждого 5-го (23,1 %), чаще грибов рода *Candida*.

2. Среднетяжелому течению ВГА по сравнению с тяжелым соответствовала достоверно большая частота высоких титров УПМ в кишечнике (30,7 % против 7,7 %) и дисбиоза зева 3-й степени (82,1 % против 38,5 %), в том числе выявления золотистых стафилококков (38,5 % против 7,7 %). Изменения микрофлоры одновременно во всех исследованных биотопах отмечались только у пациентов ВГА средней тяжести (15,4 %).

3. При тяжелом ОВГВ по сравнению со среднетяжелым установлены: достоверно более высокая частота дисбиоза кишечника 3-й степени (53,3 % против 18,4 %), преобладание частоты случаев значительного снижения лактобактерий над умеренным (83,3 % против 6,7 %), частоты выявления гемолитических кишечных палочек, золотистых стафилококков, клебсиелл, а также высоких титров УПМ в целом.

4. Как при ВГА, так и при ОВГВ преобладали случаи со снижением уровня типичных кишечных палочек и энтерококков, из их числа с одновременным снижением – у 69,4 % и 74,1 %. Случаи снижения энтерококков достоверно чаще отмечались при тяжелых формах ВГА и ОВГВ. Увеличение содержания эшерихий и энтерококков выявлялось реже и было одновременным у 57,1 % больных при ВГА и у 71,4 % при ОВГВ.

5. При ХВГ, наряду с наличием выраженных изменений микробиоценоза кишечника (85,4 %) и зева (75,5 %) у большинства пациентов, установлена высокая частота значительных нарушений микрофлоры МВС (54,5 %) и носовой полости (27,3 %). Сочетанные нарушения в 3 – 4 биотопах были у каждого 2-го пациента (58,2 %), у каждого 3-го (30,9 %) отмечалось выявление одного и того же микроорганизма в 2 биотопах, чаще стафилококка.

6. К моменту купирования клинических проявлений острой фазы ОВГ и обострения ХВГ у большинства больных отсутствовала положительная динамика в состоянии микробиоценоза изученных биотопов организма. Так, сохранялись изменения микрофлоры кишечника у 56,8 % больных ОВГ и у 66,9 % ХВГ, зева – у 52,4 % и 83,3 %, носа – у 68,9 % и 89,6 %, МВС – у 59,6 % и 65,0 %, а примерно у каждого пятого – они усугублялись, причем при ОВГ во всех биотопах.

7. Как при ОВГ, так и при ХВГ установлены достоверно более выраженные изменения микрофлоры у больных с негативными изменениями характера острых инфекционных заболеваний (более высокая частота УПМ в кишечнике и зеве, в

частности грибов рода *Candida*), а также у больных с хроническими заболеваниями, обусловленными активацией эндогенных инфекций (большая частота дисбиоза кишечника 3-й степени). Наиболее выраженные изменения микрофлоры выявлены у больных с исходной патологией дегенеративного характера: достоверно большая частота регистрации УПМ во всех биотопах, ассоциаций УПМ в зеве, дисбиоза кишечника 3-й степени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от этиологии и степени тяжести вирусного гепатита рекомендуется учитывать, что вирусный гепатит в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне уже имеющихся глубоких сочетанных изменений микробиоценоза как результата хронических соматических заболеваний.

2. При формировании клинического диагноза, оценке реальной тяжести вирусного гепатита, наряду с совокупностью мало информативных внешних симптомов гепатита, необходимо учитывать факты, свидетельствующие об исходных негативных изменениях реактивности, нарушениях эндобиоценоза и иммунитета в целом, а именно наличие сочетанной хронической соматической патологии, особенно дегенеративного характера, в условиях изменения качества предшествующих острых инфекционных заболеваний. Это важно для обоснования дифференцированной терапии в расчете на долгосрочный благоприятный прогноз не столько в плане течения вирусного гепатита, сколько в отношении здоровья пациента в целом.

3. По необходимости в интегральную клиническую оценку случаев вирусного гепатита, предполагающую учет характеристик нозологической формы и анамнестических данных, включать микробиологические исследования нескольких биотопов организма в динамике заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Толоконская Н. П. Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов / Н. П. Толоконская, **И. В. Покровская**, Н. И. Хохлова // **Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.** – 2010. – № 1 (141) (перечень ВАК). – С. 88-95 (автора – 0,3 п. л.).

2. Покровская И. В. Оценка эндобиоценоза организма в диагностике и планировании терапии при вирусных гепатитах / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // **Инфекционные болезни.** – 2009. – Т. 7. – Приложение № 1. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфек-

ционными болезням (Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 года). – С. 169 (автора – 0,04 п. л.).

3. Покровская И. В. Характеристика дисбиоза кишечника при острых вирусных гепатитах А и В / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // Естествознание и гуманизм: сборник научных работ. – Том 3, № 1. – Томск, 2006. – С. 98-99 (автора – 0, 1 п. л.).

4. Покровская И. В. Оценка дисбиоза кишечника при парентеральных вирусных гепатитах / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера : тезисы докладов III Российской науч. конф. с международным участием. – Новосибирск, 2006. – С. 53-54 (автора – 0,1 п. л.).

5. Покровская И. В. Вариабельность дисбиотических изменений организма при острых вирусных гепатитах А и В / И. В.Покровская, Н. П.Толоконская, Н. И. Хохлова // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины : материалы Российской науч.-практ. конф., посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. – СПб, 2006. – С. 252 (автора – 0,04 п. л.).

6. Покровская И. В. Оценка частных аспектов эндобиотенноза организма в клинической диагностике вирусных гепатитов / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней : сборник тезисов VII Российского съезда инфекционистов. – Нижний Новгород, 2006. – С. 175 (автора – 0,04 п. л.).

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

8. Покровская И. В. Характеристика дисбиоза при острых вирусных гепатитах А и В / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова, Т. Б. Солопова // Актуальные вопросы современной медицины : сборник материалов XV науч.-практ. конф. врачей. – Новосибирск, 2005. – С. 410-411 (автора – 0,1 п. л.).

9. Покровская И. В. Клинико-лабораторная оценка дисбиотических изменений организма при острых вирусных гепатитах / И. В. Покровская, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сборник науч.-практ. работ по материалам МБУЗ г. Новосибирска «Городская инфекционная клиническая больница № 1». – Новосибирск, 2009. – С. 249-252 (автора – 0,2 п. л.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлТ	– аланинаминотрансфераза
АсТ	– аспартатаминотрансфераза
ВГА	– вирусный гепатит А
ГГТ	– гаммаглутамилтрансфераза
КОЕ /г – /мл – /т	– колониеобразующие единицы на 1 г, 1 мл, тампон
МВС	– мочевыводящая система
НГОВ	– неферментирующие грамотрицательные бактерии
ОВГ	– острый вирусный гепатит
ОВГВ	– острый вирусный гепатит В
ОИЗ	– острые инфекционные заболевания
ПТИ	– протромбиновый индекс
УПМ	– условно-патогенные микроорганизмы
ФТ	– фебрильная температура
ХЗ	– хронические заболевания
ХВГ	– хронический вирусный гепатит
ЩФ	– щелочная фосфатаза