

ОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ОРГАНИЗМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Наталья Петровна ТОЛОКОНСКАЯ^{1, 2}, Ирина Венидиктовна ПОКРОВСКАЯ³,
Наталья Игоревна ХОХЛОВА¹

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

²ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

³МБУЗ г. Новосибирск «Городская инфекционная клиническая больница №1»
630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40

Изучено состояние микрофлоры кишечника, зева и носа у 131 больного острым вирусным гепатитом, ОВГ (52 больных гепатитом А (ВГА) и 79 больных гепатитом В (ВГВ)) в динамике заболевания. У большинства больных выявлены угнетение роста нормальных симбионтов кишечника, появление в высоких титрах качественно измененной облигатной и условно патогенной микрофлоры, нередко в ассоциациях, а также частое сочетание дисбиоза кишечника с микрoэкологическими нарушениями других исследованных биотопов. Отсутствие четкой взаимосвязи степени микрoэкологических изменений различных биотопов с тяжестью ОВГ, сохранение их в динамике болезни позволяет предполагать исходные нарушения эндобиоценоза. Установлена сопряженность сложных и нередко стойких дисбиотических изменений у больных ОВГ с предшествующей сочетанной соматической патологией, свидетельствующая о нарушении реактивности и исходной эндогенной интоксикации. Это является основанием для использования даже при нетяжелом по формальным критериям течении ОВГ более серьезной регулирующей терапии биологического характера, направленной на дезинтоксикацию и управление симбиозом. Тогда такая терапия может быть рассчитана на долгосрочный благоприятный прогноз в плане не столько завершения острой фазы гепатита, сколько улучшения качества здоровья пациента в целом.

Ключевые слова: острые вирусные гепатиты А и В, эндобиоценоз.

Способность организма к ответу на инфекционный агент во многом определяется состоянием эндобиоценоза, не только являющегося важным компонентом надежной внутренней системы контроля организма за инфекциями, но и обеспечивающим становление тонких механизмов гомеостаза, саморегуляции [1–3]. Нормальное движение микрофлоры в симбиотических отношениях имеет существенные масштабы, однако всегда в рамках определенного баланса как численного, так и функционального соотношения между различными видами. Любой эпизод острого заболевания, в том числе и острого вирусного гепатита (ОВГ), является толчком к изменению внутренней среды организма, сдвигу в эндобиоценозе [3, 4]. 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 глубины нарушений и обосновании лечебного вмешательства.

В исходно здоровом организме изменения эндобиоценоза в процессе острого инфекционного заболевания могут быть временными и даже необходимыми для купирования настоящего эпизода. При условии предшествовавшего острого эпизода неблагополучия в состоянии здоровья изменения эндобиоценоза носят более серьезный характер [3]. Для прояснения происхождения этих изменений может служить использование клинических критериев, таких как качество, частота, хронология различных видов патологии в течение жизни пациента [5].

С современных позиций микрофлору человека следует рассматривать как совокупность микробиоценозов различных органов и систем, обозначаемую как микрoэкология, нормобиоценоз, эубиоз [4]. С позиций целостной оценки организма целью нашего исследования стало изучение изменений микробиоценоза различных биотопов организма у больных ОВГ в клиническом аспекте и определение их диагностической значимости.

Толоконская Н.П. — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней НГМУ, зав. отделом региональных проблем инфекционной патологии НИИ РППМ, e-mail: ydif@mail.ru

Покровская И.В. — зав. бактериологической лабораторией

Хохлова Н.И. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, e-mail: talitas@bk.ru

Материалы и методы

Исследован 131 больной ОВГ, госпитализированный в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска. В их числе было 52 больных ВГА (13 чел. — тяжелой и 39 чел. — среднетяжелой формой болезни) и 79 больных ВГВ (30 чел. — тяжелой и 49 чел. — среднетяжелой формой). Средний возраст пациентов составил $27,8 \pm 3,5$ лет. Наряду с детальной оценкой клинических симптомов ОВГ в динамике болезни и показателей функциональных проб печени была использована система совокупной расширенной клинической оценки [6–8], разработанная нами на основе теории гомотоксикологии [5]. Она предусматривает изучение у пациентов всех видов патологии, в том числе и не имеющей известного отношения к ОВГ, на протяжении всей жизни больного, с установлением клинических взаимосвязей и закономерностей в ходе их развития. В рамках данной системы большое значение имеет рассмотрение клинических фактов, свидетельствующих об исходной эндогенной интоксикации, дисбиозе, негативных изменениях реактивности организма. Так, нами учитывались характер и давность возникновения хронических заболеваний, особенно патологии пищеварительной системы, в частности желчевыводящих путей и кишечника, играющих важную роль в поддержании гомеостаза, а также время появления и качество заболеваний дегенеративного характера, предполагающих особую глубину эндогенной интоксикации. Прогрессированию серьезной соматической патологии всегда предшествуют и сопутствуют негативные изменения реактивности организма, нарушения иммунитета в целом. В связи с этим нами было изучено изменение качества инфекционных болезней у пациентов в значительном временном масштабе их жизни. Так, оценивались частота, хронология и изменение качества острых инфекционных заболеваний в различные возрастные периоды. Наряду с этим регистрировались время возникновения и характер заболеваний, связанных с эндогенными инфекциями (хронические пиелонефрит, холангиохолецистит, тонзиллит, синусит, бронхит и др.).

Изучалось состояние микрофлоры различных отделов открытых биологических систем организма (зева, носа, кишечника) в период острой фазы ВГ. Бактериологическое исследование фекалий, отделяемого зева и носа на микрофлору у всех больных проводилось на 2–4-й день разгара болезни, затем повторно через 10 дней (у 79 чел.), в период угасания клинических проявлений. Оценка степени дисбиотических нарушений кишечника осуществлялась в соответствии с приказом № 231 МЗ РФ (2003).

Для оценки состояния микробного пейзажа зева нами использовано следующее распределение представителей микрофлоры зева на группы [4, 9, 10]: 1) резидентная микрофлора (негемолитические, α -гемолитические стрептококки, сапрофитные

нейссерии, дифтероиды, лактобактерии), 2) факультативная микрофлора, или условнопатогенные микроорганизмы, УПМ (золотистые стафилококки, пневмококки, β -гемолитические стрептококки, грибы рода *Candida*), 3) несвойственные данному биотопу виды (когулазонегативные стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии, клостридии). Оценка количественных параметров представителей микрофлоры зева проводилась согласно данным М.В. Ланкиной [10]. Оценка микробного спектра слизистой оболочки носа проводилась с учетом современных литературных данных о качественном составе и количественном содержании представителей автохтонной (эпидермальные стафилококки, сапрофитные коринебактерии, α -гемолитические стрептококки), факультативной (другие стрептококки, золотистые стафилококки, микрококки, энтеробактерии) и случайной микрофлоры (грибы) [11].

Проведение исследования было одобрено Биоэтическим комитетом Городской инфекционной клинической больницы № 1 г. Новосибирска от 15.11.2004. Всеми пациентами было дано информированное согласие на участие в исследовании. Статистическая обработка данных проводилась с применением прикладной программы «STATISTICA-5,5». Для определения достоверности различий показателей между группами использовался непараметрический критерий χ^2 . Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении клинических и биохимических проявлений ОВГ в рамках одной нозологии и единой степени тяжести болезни нами отмечено существенное сходство симптомов, что не давало достаточных оснований для дифференцированной оценки случая заболевания.

Изменения состояния микрофлоры открытых биологических систем организма (зева, носа, кишечника) были выявлены практически у всех больных, но имели различные характер и выраженность. Наиболее существенными оказались нарушения эндобиоценоза кишечника, представляющего собой сложную сбалансированную микробиологическую систему, сложившуюся в процессе филогенетического развития человека [1]. Выявленные у больных ОВГ качественные и количественные изменения состояния микрофлоры кишечника в большинстве случаев соответствовали значительной степени дисбиоза: 2-й (в 55,8 % случаев при ВГА, в 63,3 % — при ВГВ) и 3-й (в 40,4 и 27,8 % случаев соответственно). Выраженность дисбиотических сдвигов существенно не отличалась при различной степени тяжести ОВГ. Лишь при ВГВ 3-я степень дисбиоза достоверно чаще отмечалась при тяжелой форме болезни (43,3 % случаев) по сравнению со среднетяжелой (18,4 %), $p < 0,05$.

Дисбиоз кишечника характеризовался, прежде всего, качественными и количественными изменениями состава индигенной микрофлоры кишеч-

ника, являющейся в функциональном отношении очень важной системой. Известна ее значительная роль не только в процессах пищеварения и в обеспечении колонизационной резистентности кишечника, но и в поддержании физико-химических параметров гомеостаза, формировании неспецифической резистентности организма, регуляции деятельности иммунной системы, в процессах детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и др. [1–4]. Практически у всех больных ОВГ (98,5 %) отмечалось снижение содержания бифидобактерий, которое было значительным в большинстве случаев как при ВГА, так и при ВГВ вне зависимости от степени тяжести болезни (табл. 1). У преобладающей части больных ОВГ (90,8 %)

было выявлено также снижение содержания лактобактерий, более выраженное при ВГВ.

У больных ОВГ часто наблюдалось и снижение количества лактозопозитивных эшерихий (в 71,5 % случаев) и энтерококков (61,8 %). Дефицит энтерококков чаще отмечался при тяжелых формах ОВГ по сравнению со среднетяжелыми формами, $p < 0,05$. Дисбаланс облигатной микрофлоры кишечника проявлялся не только дефицитом некоторых его видов, но и в ряде случаев их избытком. Так, в 10,6 % случаев регистрировалось повышенное содержание лактозопозитивных эшерихий, чаще при тяжелых формах болезни, в 13,7 % – энтерококков. Качественно измененные кишечные палочки (лактозонегативные эшерихии)

Таблица 1

Частота регистрации представителей облигатной микрофлоры кишечника у больных ВГА и ВГВ (%)

Представители микрофлоры	ОВГ (n = 131)			ВГА (n = 52)		ВГВ (n = 79)	
	Всего	Средней тяжести (n = 88)	Тяжелый (n = 43)	Средней тяжести (n = 39)	Тяжелый (n = 13)	Средней тяжести (n = 49)	Тяжелый (n = 30)
Бифидобактерии:							
нормальное содержание (10^9 – 10^{10} КОЕ/г)	1,5 ± 1,0	2,3 ± 1,6		5,1 ± 3,5			
умеренное снижение (10^8 – 10^7 КОЕ/г)	24,4 ± 3,8	22,7 ± 4,5	28 ± 6,8	23,1 ± 6,7	23 ± 11,7	22,4 ± 6	30 ± 8,4
значительное снижение ($< 10^7$ КОЕ/г)	74,1 ± 3,8	75 ± 4,6	72 ± 6,8	71,8 ± 7,2	77 ± 11,7	77,6 ± 6	70 ± 8,4
Лактобактерии:							
нормальное содержание (10^7 – 10^8 КОЕ/г)	9,2 ± 2,5	8 ± 2,9	11,6 ± 5,0	10,3 ± 4,9	15,4 ± 10	6,1 ± 3,4	10 ± 5,5
умеренное снижение (10^6 – 10^5 КОЕ/г)	46,6 ± 4,3	47,7 ± 5,3	44,2 ± 7,6	61,5 ± 7,8	46,1 ± 14	36,8 ± 7	43,3 ± 9
значительное снижение ($< 10^5$ КОЕ/г)	44,2 ± 4,3	44,3 ± 5,3	44,2 ± 7,6	28,2 ± 7,2	38,5 ± 13	57,1 ± 7	46,7 ± 9
Кишечные палочки типичные:							
нормальное содержание (10^7 – 10^8 КОЕ/г)	17,7 ± 3,3	19,5 ± 4,2	14 ± 5,3	20,5 ± 6,5	7,6 ± 7,3	18,4 ± 5	16,7 ± 7
уменьшение количества ($< 10^7$ КОЕ/г)	71,7 ± 3,9	71,5 ± 4,8	72 ± 6,8	66,7 ± 7,5	77 ± 12	75,5 ± 6	70 ± 8,4
увеличение количества ($> 10^8$ КОЕ/г)	10,6 ± 2,7	9 ± 3	14 ± 5,3*	12,8 ± 5,3	15,4 ± 10	6,1 ± 3,4	13,3 ± 6
Кишечные палочки лактозонегативные	31,2 ± 4	31,8 ± 5	30,2 ± 7	36 ± 7,7	38,5 ± 13	28,6 ± 6	26,7 ± 8
Кишечные палочки гемолитические	9,9 ± 2,6	4,5 ± 2,2	21 ± 6,2*	5,1 ± 3,5	7,7 ± 7,4	4 ± 2,8	26,7 ± 8*
Энтерококки:							
нормальное содержание (10^5 – 10^8 КОЕ/г)	24,5 ± 3,8	33 ± 5,0	7 ± 3,9	20,5 ± 6,5	23 ± 11,7	30,7 ± 6,6	0
уменьшение количества ($< 10^5$ КОЕ/г)	61,8 ± 4,2	53,4 ± 5,3	79 ± 6,2*	66,7 ± 7,5	77 ± 11,7	55 ± 7,1	80 ± 7,3
увеличение количества ($> 10^8$ КОЕ/г)	13,7 ± 3	13,6 ± 3,7	14 ± 5,3	12,8 ± 5,3		14,3 ± 5	20 ± 7,3

Примечание: здесь и в табл. 2: * – достоверность различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$).

выявлялись у трети больных (31,2 %). Гемолизующие формы эшерихий чаще обнаруживались при тяжелых формах ОВГ (21 %), чем при среднетяжелых (4,5 %), $p < 0,05$, особенно при ВГВ.

Факультативная, или условно патогенная микрофлора (УПМ) кишечника рассматривается как потенциальный источник инфекционных процессов, может оказывать сенсibiliзирующее и мутагенное действие, стимулировать образование медиаторов воспаления, является источником генов лекарственной устойчивости [1]. Частота выявления УПМ кишечника у больных ОВГ существенно не отличалась при среднетяжелых и тяжелых формах болезни как при ВГА (66,7 и 76,9 % соответственно), так и при ВГВ (67,3 и 63,3 %). В 22,2 % случаев регистрировались высокие титры УПМ (более 10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г кала).

Лидирующими представителями УПМ были стафилококки, дрожжеподобные грибы, энтеробактер, цитробактер, более редкими — клебсиелла, протей, неферментирующие бактерии (табл. 2). При тяжелом ОВГ по сравнению со среднетяжелым чаще выделялся золотистый стафилококк, клебсиеллы и неферментирующие бактерии. Как правило, обнаруживался один вид УПМ. Однако у 22,2 % больных имели место ассоциации 2, 3 и более видов УПМ, причем в половине случаев (52,0 %) они включали стафилококки, в 13,0 % — дрожжеподобные грибы.

Изучение взаимосвязи между выявленными сдвигами содержания представителей индигенной микрофлоры кишечника показало, что значительное снижение концентрации бифидобактерий сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий и кишечных палочек. С дефицитом эшерихий было сопря-

Таблица 2

Частота выявления условно патогенной микрофлоры (УПМ) кишечника у больных ВГА и ВГВ (%)

Представители микрофлоры	Больные ОВГ (n = 131)			Больные ВГА (n = 52)		Больные ВГВ (n = 79)	
	Всего	Средней тяжести (n = 88)	Тяжелый (n = 43)	Средней тяжести (n = 39)	Тяжелый (n = 13)	Средней тяжести (n = 49)	Тяжелый (n = 30)
УПМ всего	67,2 ± 4,1	67 ± 5,0	67,4 ± 7,1	66,7 ± 7,5	76,9 ± 12	67,3 ± 6,7	63,3 ± 8,8
Стафилококк золотистый	4,6 ± 1,8	2,3 ± 1,6	9,3 ± 2,4*	5,1 ± 3,5			13,3 ± 6,2
Стафилококк эпидермальный	36,6 ± 4,2	37,5 ± 5,2	34,9 ± 7,3	33,3 ± 7,5	38,5 ± 13	40,8 ± 7	33,3 ± 8,6
Энтеробактер	15,3 ± 3,1	17 ± 4,0	11,6 ± 4,9	25,6 ± 7	7,7 ± 7,4	10,2 ± 4,3	13,3 ± 6,2
Цитробактер	13,7 ± 3	14,8 ± 3,8	11,6 ± 4,9	18 ± 6,2	15,4 ± 10	12,2 ± 4,7	10 ± 5,5
Протей	0,8 ± 0,8	1,1 ± 1	0	2,6 ± 2	0	0	0
Клебсиелла	2,3 ± 1,3	1,1 ± 1	4,7 ± 1,2*	0	0	2,0 ± 2,0	6,7 ± 4,6
Неферментирующие бактерии	2,3 ± 1,3	1,1 ± 1	4,7 ± 1,2*	2,6 ± 2	15,4 ± 10	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida	21,4 ± 3,6	25 ± 4,6	14 ± 5,3	28,2 ± 7,2	23 ± 11,7	22,4 ± 6,0	10 ± 5,5
Увеличение УПМ до 10^7 КОЕ/г	45 ± 4,3	44,3 ± 5,3	46,5 ± 7,6	36 ± 7,7	69,2 ± 13	51 ± 7,1	36,7 ± 8,8
Увеличение УПМ $>10^7$ КОЕ/г	22,1 ± 3,6	22,7 ± 4,5	20,9 ± 6,2	30,8 ± 7,4	7,7 ± 7,4	16,3 ± 5,3	26,7 ± 8
Ассоциации УПМ 10^4 – 10^5 КОЕ/г	9,2 ± 2,5	10,2 ± 3,2	7 ± 3,9	12,8 ± 5,3	15,4 ± 10	8,2 ± 3,9	3,3 ± 3
Ассоциации УПМ 10^6 – 10^7 КОЕ/г	13 ± 2,9	13,6 ± 3,7	11,6 ± 4,9	20,5 ± 6,5	0	8,2 ± 3,9	16,7 ± 6,8
Двухкомпонентные ассоциации УПМ	16,8 ± 3,3	17 ± 4,0	16,3 ± 5,6	29,5 ± 7,3	15,4 ± 1,0	14,3 ± 5,0	16,7 ± 6,8
Трехкомпонентные ассоциации УПМ	4,6 ± 1,8	5,7 ± 2,5	2,3 ± 2,0	10,3 ± 4,9	0	2 ± 2	3,3 ± 3,0
Четырехкомпонентные ассоциации УПМ	0,8 ± 0,8	1,1 ± 1,0	0	2,6 ± 2,0	0	0	0

жено и снижение содержания энтерококков. Взаимосвязанным оказалось и повышение содержания эшерихий и энтерококков. Установленные факты соответствуют современной концепции микробного сообщества (микробиоты), которая подразумевает наличие между микроорганизмами регуляторных влияний, позволяющих им координировано участвовать в процессах, происходящих в определенных биотопах, в частности в кишечнике [12].

Не было выявлено 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. Однако избыточная колонизация кишечника грибами, всегда свидетельствующая о глубоких нарушениях микробного симбиоза и об особом снижении колонизационной резистентности [4], часто сочеталась с дефицитом бифидобактерий, повышением содержания эшерихий и энтерококков, а также стафилококков, энтеробактеров, цитробактеров.

Показатели микрофлоры кишечника в динамике болезни улучшались только в 27,8 % случаев, чаще при среднетяжелых формах ОВГ (34,6 %), как ВГА (47,4 %), так и ВГВ (27,3 %). У 53,2 % больных уменьшения степени дисбиоза в динамике не выявлено, а у 19,0 % отмечалось увеличение степени дисбиотических нарушений. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о длительном сохранении микробиологических нарушений кишечника и даже их усугублении в течение ОВГ [13,14].

В рамках целостного подхода к оценке организма было также исследовано состояние микробиоценозов и некоторых других открытых внешней среде полостей организма – слизистой зева и носа.

Изменение состояния микробиоценоза зева лишь у трети больных ОВГ (28,2 %) характеризовалось незначительным снижением содержания представителей автохтонной микрофлоры. Однако у большей части пациентов (71,8 %) нарушения микрофлоры зева были более существенными: они проявлялись не только частичным или полным вытеснением характеристических видов, но и усиленным размножением УПМ и микроорганизмов, не свойственных здоровой полости рта. Так, у 60,1 % пациентов с ОВГ на фоне снижения содержания представителей нормальной микрофлоры отмечалось выделение УПМ и несвойственных микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/тампон (КОЕ/т). Наиболее частыми представителями среди них были пневмококк (32,8 %), пиогенный стрептококк (30,5 %), золотистый стафилококк (22,6 %), дрожжевые грибы рода *Candida* (21,4 %). УПМ в количестве $\leq 10^3$ и 10^4 КОЕ/т регистрировались значительно реже (в 1,5 и 9,2 % случаев). У 31,3 % больных ОВГ обнаруживались ассоциации нескольких видов УПМ.

Микробный пейзаж слизистой носа был изменен у 34,4 % больных, у большинства из этих пациентов (84,2 %) обнаруживалась УПМ. Выявление таких потенциальных патогенов как золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, пневмококк при значительном угнетении содержания представителей нормальной микрофлоры отмечалось в 27,5, 2,3 и 3,1 % случаев соответственно. Обнаружение этих УПМ, так же, как и энтеробактерий (1,5 %), неферментирующих грамотрицательных бактерий (2,3 %), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (1,5 %) в повышенных титрах $\geq 10^3$ КОЕ/т при отсутствии клинических проявлений инфекционного поражения носовой полости рассматривалось как значительные нарушения микробиоценоза слизистой носа [11]. У большинства больных (86,7 %) титры выявленных УПМ были высокими ($\geq 10^5$ КОЕ/т). В отличие от кишечника и зева, потенциальные патогены, населяющие слизистую носа, как правило (в 93,3 % случаев), обнаруживались в монокультуре. Выраженность качественных и количественных изменений состояния микрофлоры зева, носа не зависела от степени тяжести ОВГ и у большинства пациентов не уменьшалась в динамике заболевания.

В формировании дисбиоза организма, весьма распространенного в современной популяции биологического явления, признана роль многих экзогенных и эндогенных факторов [2–4, 9]. Отсутствие у исследованных нами больных ОВГ зависимости выраженности микробиологических изменений от степени тяжести гепатита, сохранение у большинства пациентов качественных и количественных изменений микрофлоры различных биотопов в динамике заболевания позволяет предполагать у них предшествующие ОВГ нарушения эндобиоценоза. Подтверждением этого служит и установленная нами у достаточно молодого контингента исследованных больных ОВГ высокая частота различных видов соматической патологии, свидетельствующих о несостоятельности дезинтоксикационных систем организма, снижении иммунологической реактивности и нарушении эндобиоценоза. В этой связи выявленные в период острой фазы ВГ микробиологические изменения были рассмотрены нами в контексте клинических данных о предшествующих ОВГ видах патологии.

Нами установлено, что у значительной части больных ОВГ острые воспалительные заболевания (острые респираторные заболевания, острые кишечные инфекции, пневмония, отит, тонзиллит, конъюнктивит и др.) в последние 10 и более лет не сопровождалась фебрильной температурой (58,1 %), а у ряда больных (4,3 %) они вообще не возникали, что расценивалось как признаки негативных изменений реактивности организма. Это соответствует известным данным о слабой выраженности воспалительных процессов, стертым и даже бессимптомном течении инфекций при сниженной реактивности организма, срыве его воспалительно-

регенераторной реакции [15, 16]. В указанных подгруппах больных чаще регистрировались УПМ в кишечнике, и, в частности, достоверно чаще выявлялись грибы рода *Candida*, чем в оппозиционных подгруппах (табл. 3). В подгруппе больных, у которых острые воспалительные заболевания протекали без фебрильной температуры, также была установлена более частая регистрация УПМ и несвойственных микроорганизмов в зева ($p < 0,05$). Эти факты демонстрируют сопряженность значительных изменений микрофлоры организма и снижения его иммунологической реактивности, что в очередной раз свидетельствует о существенной роли эндобиоценоза в жизнедеятельности макроорганизма [4, 10, 12].

По мере нарастания негативных изменений качества острых инфекционных заболеваний явно увеличивается роль эндогенных инфекций в формировании хронических заболеваний (хронические холецистит, тонзиллит, синусит, пиелонефрит, эндометрит и др.), которые имели место у 37,2 % исследованных больных ОВГ. В этой подгруппе пациентов по сравнению с оппозиционной до-

стоверно чаще регистрировались 3-я степень дисбиоза кишечника (табл. 3).

Установлена высокая частота заболеваний пищеварительной системы (64,1 %), нередко сочетанного характера, в частности, желчевыводящих путей (29,9 %) и кишечника (22,2 %), играющих существенную роль в осуществлении экскреторных механизмов детоксикации. У больных ОВГ с заболеваниями пищеварительной системы по сравнению с оппозиционной подгруппой достоверно чаще выявлялись грибы рода *Candida*. У пациентов с нарушениями в системе желчеотделения чаще регистрировались значительные изменения состояния микрофлоры зева ($p < 0,05$), а у пациентов с заболеваниями кишечника, сопровождающимися хроническими запорами, отмечалось более частое выявление в кишечнике УПМ, в частности, грибов рода *Candida*.

Заключение

Изолированные временные сдвиги в микробиоценозе слизистых оболочек в рамках определенного саморегулирующегося баланса функционального соотношения между различными видами микроор-

Таблица 3

Частота изменений показателей микрофлоры кишечника и зева (%)
в зависимости от наличия исходной соматической патологии

Подгруппы больных	Дисбиоз кишечника 3-й степени	Выявление УПМ в кишечнике	Выявление грибов рода <i>Candida</i> в кишечнике	Выявление УПМ и несвойственных микроорганизмов в зева
А) без ОВЗ (n = 6) Б) с ОВЗ (n = 125)	22,0 ± 16,9 30,6 ± 4,1	80,0 ± 16,3 62,6 ± 4,3	66,6 ± 19,3* 17,5 ± 3,3	0 51,2 ± 4,4
А) ОВЗ без фебрильной температуры (n = 6) Б) ОВЗ с фебрильной температурой (n = 125)	25,8 ± 4,9 33,8 ± 6,3	65,4 ± 5,4 56,3 ± 6,7	32,5 ± 5,3* 15,9 ± 3,7	66,9 ± 3,4* 54,3 ± 5,7
А) с ХВЗ, обусловленными эндогенными инфекциями (n = 49) Б) без таковых (n = 82)	38,7 ± 6,9* 19,6 ± 4,3	68,4 ± 6,6 59,1 ± 5,4	20,0 ± 5,7 26,1 ± 4,8	64,1 ± 6,8 73,9 ± 4,8
А) с сопутствующими заболеваниями пищеварительной системы (n = 84) Б) без таковых (n = 47)	32,0 ± 5,1 23,3 ± 4,1	66,3 ± 5,1 58,4 ± 6,1	26,6 ± 4,7* 13,5 ± 4,3	64,8 ± 5,2 54,1 ± 7,2
А) с заболеваниями желчевыделительной системы (n = 39) Б) без таковых (n = 92)	36,3 ± 7,6 27,3 ± 4,6	61,7 ± 7,7 64,1 ± 5,0	16,6 ± 5,8 19,2 ± 4,1	68,5 ± 6,4* 52,4 ± 4,1
А) с хроническими запорами (n = 29) Б) без таковых (n = 102)	38,5 ± 9,0 27,9 ± 4,3	73,1 ± 8,2 60,5 ± 4,8	26,9 ± 8,2 16,2 ± 3,6	61,5 ± 9,0 57,9 ± 4,9

Примечание: * – различия между подгруппами А и Б достоверны, $p < 0,05$; ОВЗ – острые воспалительные заболевания, ХВЗ – хронические воспалительные заболевания.

ганизмов не противоречат понятию здоровья человека и во многом отражают способность организма адекватно реагировать на меняющиеся условия среды. Однако выявленные нами у большинства больных ОВГ угнетение роста нормальных симбионтов, появление в высоких титрах качественно измененной облигатной и УПМ, нередко в ассоциациях, вне зависимости от этиологии и степени тяжести гепатита, сочетание микрoэкологических нарушений нескольких биотопов, сохранение этих изменений в динамике болезни позволяют предполагать исходные нарушения эндобиоценоза.

Установлено, что сложные и нередко стойкие изменения эндобиоценоза у больных ОВГ сопряжены с предшествующей гепатиту сочетанной соматической патологией, свидетельствующей об измененной реактивности организма и наличии эндогенной интоксикации. При малой информативности симптомов острой фазы вирусных гепатитов эти дополнительные факты являются важным аргументом в определении глубины болезни и потребности в более серьезной регулирующей терапии биологического характера, направленной на дезинтоксикацию и управление симбиозом. Среди многочисленных современных методов регулирующей терапии примером может быть антигомтоксическая терапия [5], с успехом использованная и нами на модели описторхоза, лямблиоза, вирусного гепатита А [17, 18]. Применение биологических приемов регулирования организма в период острого инфекционного заболевания способствует способности организма к безущербному изменению и восстановлению в меняющихся условиях среды, первичной профилактике заболеваний дегенеративного характера [19]. Тогда такая терапия может быть рассчитана на долгосрочный благоприятный прогноз в плане не столько завершения острой фазы гепатита, сколько улучшения качества здоровья пациента в целом.

Литература

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз кишечника. Изд. 3-е. СПб.: Питер, 2007. 204 с.
Baranovski A.Yu., Kondrashina A.A. Dysbacteriosis of intestines. 3d edition. SPb.: Piter, 2007. 204 p.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 300 с.
Bondarenko V.M., Mazulevich T.M. Dysbacteriosis of intestines as a clinical-laboratory syndrome: modern condition of the problem. Manual for physicians. M.: GEOTAR-Media, 2007. 300.
3. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительно-го тракта. М.: Фонд соц. педиатрии, 2006. 414 с.
Khavkin A.I. Microflora of digestive tract. M.: Fond soc. pediatrii, 2006. 414 p.
4. Топчий Н.В. Проблема дисбиоза в общей врачебной практике // Фарматека. 2007. (8/9). 59–62.
Topchii N.V. The problem of dysbiosis in common medical practice // Farmateca. 2007. (8/9). 59–62.
5. Reckeweg H.-H. Homotoxikologie. Baden-Baden: Aurelia. 1976.
6. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // Инфекционные болезни. 2007. (2). 42–47.
Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Provorova V.V. The role of the initial status of patients in course and prognosis of tick-borne encephalitis // Infektsionnye bolezni. 2007. (2). 42–47.
7. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигомтоксической терапии при хроническом описторхозе. Сообщение 1. Совокупная клиническая оценка // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2007. (1). 8–11.
Tolokonskaya N.P., Chabanov D.A. The body's responsiveness and the efficiency of antihomotoxic therapy for chronic opisthorchiasis: 1. An aggregate clinical estimate // Med. parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2007. (1). 8–11.
8. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение // Инфекционные болезни. 2007. (2). 11–15.
Khokhlova N.I., Tolokonskaya N.P., Lapitskaya N.M. et al. Evaluation criteria for endogenous intoxication in patient with acute hepatitis B and their clinical implications // Infektsionnye bolezni. 2007. (2). 11–15.
9. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Мед. книга; Н. Новгород: НГМА, 2001. 304 с.
Borovski E.V., Leont'iev V.K. The biology of mouth cavity. M.: Med. kniga; N. Novgorod: NGMA, 2001. 304 p.
10. Ланкина М.В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма // Журн. микробиол. 2002. (3). 97–99.
Lankina M.V. Human pharynx microflora as the indicator of resistance of human organism // Zhurn. microbiol. 2002. (3). 97–99.
11. Усвятцов Б.Я., Паршута Л.И., Бухарин О.В. Характеристика микробного биоценоза слизистой оболочки носа у здоровых людей и стафилококковых бактерионосителей // Журн. микробиол. 2000. (5). 65–69.
Usvyatsov B.Ya., Parshuta L.I., Bukharin O.V. Characterization of the microbial biocenosis of the nasal mucosa in healthy persons and staphylococcus carriers // Zhurn. microbiol. 2000. (5). 65–69.
12. Малов В.А., Гюлазян Н.М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Лечащий врач. 2007. (6). 10–12.
Malov V.A., Gyulazyan N.M. Microbiocenosis of gastrointestinal tract: modern condition of the problem // Lechashchii vrach. 2007. (6). 10–12.

13. Кныш И.О. Клинико-патогенетическое значение дисбиоза толстой кишки при вирусных гепатитах А, В и С у детей: Автореф. дисс....канд. мед. наук. Воронеж, 1999.

Knysh I.O. Clinico-patogenetic role of dysbiosis of colon in viral hepatitis A, B and C in children: Abstract of thesis of Candidate of Medical sciences. Voronezh, 1999.

14. Хорошилова И.А. Состояние микрофлоры кишечника у больных вирусными гепатитами В, С и микст-гепатитами В+С: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.

Khoroshilova I.A. Intestines microflora condition in patients with viral hepatitis B, C and mixt-hepatitis B+C: Abstract of thesis of Candidate of Medical sciences. Novosibirsk, 2005.

15. Серов В.В. Общепатологические подходы к познанию болезни. М.: Медицина, 1999. 303 с.

Serov V.V. The general pathological approaches to illness knowledge. M.: Meditsina, 1999. 303 p.

16. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М., 1981. 235 с.

Sirotnin N.N. Evolution of resistance and the body's responsiveness. M., 1981. 235 p.

17. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигомоток-

сической терапии при хроническом описторхозе. Сообщение 2. Терапия // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2007. (2). 7–11.

Tolokonskaya N.P., Chabanov D.A. The body's responsiveness and the efficiency of antihomotoxic therapy for chronic opisthorchiasis: 2. Therapy // Med. parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2007. (2). 7–11.

18. Усолкина Е.Н., Толоконская Н.П., Хохлова Н.И. Значение данных об исходном статусе пациентов для диагноза и прогноза при вирусном гепатите А // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. 2008. (12). 160–161.

Usolkina E.N., Tolokonskaya N.P., Khokhlova N.I. Value of the data about the initial status of patients for the diagnosis and the forecast at a virus hepatitis A // Dalnevostochnyi zhurn. infektsionnoi patologii. 2008. (12). 160–161.

19. Толоконская Н.П. Биологический смысл острых инфекционных заболеваний в общей линии здоровья человека // Инфекционные болезни. 2009. 2. Приложение 1. 256.

Tolokonskaya N.P. Biological sense of acute infectious diseases in the general line of health of the person // Infektsionnye bolezni. 2009. 2. Suppl. 1. 256.

CLINIC AND LABORATORY ASPECTS OF THE EVALUATION OF THE ENDOBIOCENOSIS OF ORGANISM IN ACUTE VIRAL HEPATITIS DIAGNOSIS

Natalia Petrovna TOLOKONSKAYA^{1,2}, Irina Venidictovna POKROVSKAYA³, Nataliya Igorevna KHOKHLOVA¹

¹Novosibirsk State Medical University of Roszdrav
630091, Novosibirsk, Krasnyi avn., 52

²SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Ac. Timacov st., 2

³Municipal infectious diseases clinical hospital №1 of Novosibirsk,
630099, Novosibirsk, Sem'i Shamshinykh st., 20

The state of the microflora in intestine, pharynx and nose were studied in 131 patients with acute viral hepatitis (52 patients with hepatitis A and 79 patients with hepatitis B) in a course of disease. The decrease of normal symbionts of the intestine, the appearance of modified obligated representatives and opportunistic-microb populations, not rarely in associations, frequent combination of the dysbiosis of intestine and the microecologic changes of the other examined biotops were revealed in most patients. The degree of microecologic changes of the different biotops was not found to correlate with the severity of viral hepatitis and microbiocenotic impairments remained during the disease, that allows to assume the preceding changes of endobiocenosis. Complex and quiet often stable changes of the microflora state in patients with acute viral hepatitis was established to be associated with the existing combined somatic pathology which testified to altered reactivity, preceding endogenic intoxication. It is the reason of the using even in not severe cases of acute viral hepatitis more serious regulating, biologic therapy directed to desintoxication and operation of symbiosis. Then this therapy may be provided with long-term favourable prognosis not so much in completion of acute phase of hepatitis, as in improvement of patients health on the whole.

Key words: acute viral hepatitis A and B, endobiocenosis.

Tolokonskaya N.P. — doctor of Medical Sciences, professor, head of chair of infectious diseases of Novosibirsk State Medical University, head of department of regional problems of infectious pathologies of SI RI for regional pathology and pathomorphology, e-mail: ydif@mail.ru

Pokrovskaya I.V. — head of bacteriological laboratory of Municipal infectious diseases clinical hospital № 1 of Novosibirsk

Khokhlova N.I. — candidate of Medical Sciences, assistant professor of chair of infectious diseases of Novosibirsk State Medical University of Roszdrav, e-mail: talitas@bk.ru