

## КОРРЕКЦИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С (КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ)

Нуриахметова О. В., Соловых В. В., Паньков А. С.

Оренбургский государственный медицинский университет,  
кафедра эпидемиологии и инфекционных болезней  
г. Оренбург

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, микрофлора кишечника, системный иммунитет, споробактерин.

**Резюме:** При изучении микробного пейзажа и некоторых параметров иммунного статуса у 50 больных ХВГС удалось выявить: у 84% больных - дисбактериоз кишечника 1-3 степени и у 100% - нарушения параметров иммунитета. Установлено, что степень дисбактериоза коррелирует со степенью активности гепатита. Уровень ЦИК, НСТ-тест, стимулированный зимозином, достоверно отличаются у больных с дисбактериозом и без дисбактериоза. Включение споробактерина в комплексную терапию приводит к улучшению состояния микрофлоры кишечника и некоторых параметров иммунного статуса у больных ХГС.

**Resume:** In the study of microbial landscape and some parameters of immune status in 50 patients with HCV could identify: in 84% of patients - intestinal dysbiosis 1-3 degrees and 100% - a violation of the parameters of immunity. Established that the degree of dysbiosis correlated with the degree of activity of hepatitis. In patients with dysbiosis level of CEC, NBT test, stimulated zimozinon, significantly different from patients without dysbiosis. Sporobacterin inclusion in complex therapy leads to improvement of the intestinal microflora and some parameters of immune status in patients with chronic HCV.

**Актуальность.** Микроэкологическая система человека представляет собой динамическое равновесие, которое определяется с одной стороны – физиологическими и иммунобиологическими особенностями организма хозяина, а с другой – видовым и количественным составом микробных ассоциаций и разнообразием их биохимической активности. Микробиологические изменения в организме утяжеляют патологические процессы, развившие вследствие любого заболевания, в частности хронического гепатита с (ХГС).

Основное количество работ по ХГС посвящено изучению эффективности различных схем противовирусной терапии. Однако, комплексное лечение этих больных должно быть направлено и на ликвидацию различных следствий ХГС, одним из которых является дисбактериоз кишечника. Его развитие утяжеляет течение основного заболевания, увеличивая токсическую нагрузку на гепатоциты, иммунологические нарушения, нарушая синтез стероидных гормонов, процессы всасывания аминокислот, углеводов, жиров.

**Цель:** определение частоты и выраженности кишечного дисбактериоза, оценка ряда параметров иммунного статуса у больных при ХГС, и изучение эффективности коррекции их нарушений споробактерином.

**Задачи:** 1. Изучить состояние микробиоценоза толстого кишечника у больных ХГС. 2. Выявить особенности биоценоза кишечника в зависимости от длительности, степени активности, стадии ХГС. 3. Оценить лечебный эффект споробактерина при

дисбактериозе кишечника у больных ХГС.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 50 больных ХГС в возрасте от 19 до 62 лет, не получающих противовирусную терапию. Длительность заболевания превышала 6 месяцев у всех пациентов. Диагноз основывался на идентификации в сыворотке крови серологических маркеров (IqG HCV, IqG<sub>cor</sub> HCV, IqG<sub>ns3,ns4,ns5</sub> HCV), РНК ВГС методами ИФА, ПЦР. Проведены биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование печени и селезенки, эластография печени. Проводили бактериологическое исследование кала на дисбактериоз в соответствии с рекомендациями приказа МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». У всех исследуемых определены показатели иммунного статуса: фагоцитарный показатель (ФП%), фагоцитарный индекс (ФИ усл. ед), НСТ- тест спонтанный (%), НСТ- тест, стимулированный зимозином (%), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы, ЕД.ОП), IqA, IqM, IqG, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>3</sub>, CD<sub>19</sub>. Проведены ультразвуковое исследование печени и селезенки, эластография печени.

**Результаты и обсуждение.** Больные по степени активности ХГС были распределены на 2 группы: первая - больные с минимальной и слабо выраженной активностью (26 больных) и вторая - больные с умеренно выраженной и выраженной активностью (24 пациента). Степень активности ХГС определялась по общепринятым критериям.

Перед началом терапии споробактерином кишечный дисбактериоз был обнаружен у 42 из 50 больных (84%). При этом, дисбактериоз 1 степени выявлен у 20 пациентов, 2 степени – у 18 и 3 степени – у 4 больных. У 8 (30,8%) пациентов 1 группы изменения в микрофлоре кишечника отсутствуют, в то время как у всех больных с умеренно выраженной и выраженной степенями активности гепатита диагностирован кишечный дисбактериоз. Первая степень дисбактериоза определена у 50% больных 1 группы и 29% больных 2 группы; вторая степень - у 19,2 % и 54,2% соответственно ( $p < 0,02$ ). Третья степень дисбактериоза в первой группе пациентов не обнаружена, а во второй группе определена у 16,8% больных ( $p < 0,02$ ). В ходе исследования выявлена прямая корреляционная зависимость между активностью гепатита (1-минимальная, 2-слабо выраженная, 3-умеренно выраженная, 4-выраженная) и степенью дисбактериоза (первая, вторая, третья, четвертая): чем выше степень активности гепатита, тем выраженнее дисбиотические изменения (коэффициент корреляции – 0,62; критериальное значение коэффициента Стьюдента – 5,597; 2,311).

Между указанными двумя группами была также обнаружена статистически достоверная разница в ряде показателей кишечного дисбактериоза: большей степени активности соответствовало большее количество кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолитической кишечной палочки, а также степень уменьшения количества бифидо- и лактобактерий.

В ходе исследования удалось установить, что при увеличении длительности заболевания и выраженность дисбиотических нарушений в кишечнике усиливается,  $p < 0,001$ . Так, у больных с длительностью заболевания до 1 года средняя степень

дисбактериоза составила  $0,63 \pm 0,18$ ; 2-3 года –  $1,47 \pm 0,22$ ; 4-5 лет –  $1,87 \pm 0,17$ ; 6-10 лет –  $2,35 \pm 0,16$ ; 11 и более лет –  $2,77 \pm 0,12$  (степень дисбактериоза взята в виде математической модели).

Обнаруженная нами связь указывает на патогенетическое значение хронического процесса печени в происхождении дисбактериоза кишечника.

Показатели иммунологического статуса обследуемых значимо отличались от показателей здоровых лиц. При этом, часть параметров изменялась преимущественно в сторону снижения: уровень CD4 до  $32,21 \pm 0,97\%$ ; CD3 –  $49,1 \pm 1,44\%$ ; CD8 –  $17,93 \pm 1,1\%$ ; НСТ-стимулированный –  $10,67 \pm 1,07\%$ , или повышения: лимфоцитоз –  $45 \pm 1,9\%$ , уровень ЦИК –  $204,18 \pm 19,83$  ЕД.ОП. Остальные показатели отличались разбросом значений, хотя, как правило, наблюдалось преобладание либо сниженных значений (НСТ-спонтанный, ФП, ФИ), либо повышенных (IqA, IqM, IqG).

Также в ходе исследования удалось выяснить, что у пациентов с дисбактериозом уровень ЦИК достоверно выше ( $268,19 \pm 33,35$  ЕД.ОП), чем у больных без дисбактериоза ( $163,5 \pm 23,8$  ЕД.ОП.), а показатели НСТ-теста стимулированного, наоборот, ниже в группе с дисбактериозом ( $8,58 \pm 0,88\%$ ), по сравнению с группой больных без дисбактериоза ( $14,88 \pm 2,25\%$ ).

В результате полученных данных, можно сделать вывод о влиянии кишечного дисбактериоза на компоненты иммунной системы.

Всем больным с кишечным дисбактериозом после его обнаружения назначался споробактерин жидкий («Бакорен» г. Оренбург, лицензия № 97/846 654 от 25.10.2001) по 1 мл. 2 раза в день в течение 1 месяца.

У 10 больных ХГС, обследованных нами, но не получавших споробактерин, в течение месяца никаких существенных изменений в состоянии микробиоценоза кишечника, параметрах иммунного статуса и в общем состоянии обнаружено не было.

В результате проведенной терапии споробактерином общее количество кишечной палочки в 1 г. фекалий увеличилось с  $220 \times 10^6 \pm 16,5 \times 10^6$  до  $289,7 \times 10^6 \pm 11,1 \times 10^6$  ( $p < 0,001$ ), уменьшилось количество кишечной палочки со слабо выраженными ферментативными и гемолитическими свойствами, увеличилось количество бифидо- и лактобактерий ( $p < 0,05$ ).

Через 1 месяц после применения споробактерина нами отмечено значительное улучшение клинического состояния больных, которое заключалось в выраженном снижении признаков интоксикации и уменьшении патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, горечь во рту, вздутие живота, неустойчивость стула, снижение аппетита).

В течение этого времени произошло статистически достоверное снижение активности АЛАТ с  $82,3 \pm 11,48$  ЕД/л до  $52,9 \pm 5,61$  ЕД/л ( $p < 0,01$ ).

Значительное улучшение клинико-лабораторных показателей активности процесса можно прежде всего связать с уменьшением неблагоприятных воздействий на гепатоциты токсических веществ, образующихся вследствие дисбактериоза кишечника. Это значительное улучшение в течение сравнительно короткого периода лечения заставляет нас предполагать, что, помимо непосредственного воздействия

на состав кишечной микрофлоры, споробактерин оказывает иммуномодулирующее действие.

На фоне приема споробактерина через 1 месяц изменились показатели иммунного статуса: выявлена четкая тенденция к снижению количества больных с лейкоцитозом (с  $32,5 \pm 7,41\%$  до  $20,59 \pm 6,93\%$ ), ФП ниже нормы (с  $55 \pm 7,87\%$  до  $44,12 \pm 8,52\%$ ); увеличению количества больных с нормальным уровнем лимфоцитов (с  $12,5 \pm 5,23\%$  до  $20,59 \pm 6,93\%$ ), CD4+ (с  $70 \pm 7,25\%$  до  $76,5 \pm 7,27\%$ ), ФИ (с  $77,5 \pm 6,6\%$  до  $88,24 \pm 5,5\%$ ), НСТ-спонтанного (с  $42,5 \pm 7,82\%$  до  $52,94 \pm 8,55\%$ ), НСТ-стимулированного (с  $37,5 \pm 7,65\%$  до  $44,12 \pm 8,52\%$ ), IgG (с  $40 \pm 7,75\%$  до  $52,94 \pm 8,55\%$ ).

**Выводы.** 1. Дисбактериоз кишечника развивается у подавляющего числа больных ХГС. Тяжесть дисбактериоза соответствует длительности заболевания и активности процесса. 2. Применение споробактерина для коррекции дисбиотических нарушений дает выраженный эффект. 3. Споробактерин, примененный при ХГС, оказывает иммуномодулирующее действие.

#### Литература

1. Князькина О.В. Микробиоценоз кишечника у больных хроническим вирусным гепатитом С и его лечение / О.В. Князькина, Ю.Д. Каган, М.В.Скачков // Врач-аспирант. – Воронеж, 2012. - № 3.4 (52). – 579-586.
2. Князькина О.В. Эффективность применения пробиотика споробактерина при хроническом гепатите С / О.В. Князькина, Ю.Д. Каган, М.В.Скачков // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №5. – С. 748-752.
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. /под редакцией В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука // Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2015 г. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина и др. // Москва «ГЭОТАР-Медиа».
4. Бадья С.А. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей при вирусном гепатите С // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000.
5. Шульпекова Ю.О. Применение пробиотиков в клинической практике // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28–32.
6. Shiffman M.L. // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2004. – Vol. 4. – P. 22-30.