

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

УДК 616.36-002:616.34-008.8-07

В.М. Козько, Я.І. Копійченко, А.В. Сохань, Н.В. Анциферова, Д.Б. Пеньков
Харківський національний медичний університет

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ГЕПАТИТИ

Визначення вмісту секреторного імуноглобуліну А (SIgA) у копрофільтратах проведене у 32 хворих на парентеральні вірусні гепатити. Виявлені взаємозв'язки між рівнями екскреції SIgA, ступенем дисбактеріозу товстої кишки, тяжкістю та перебігом хвороби.

Ключові слова: парентеральні вірусні гепатити, дисбактеріоз товстої кишки, секреторний імуноглобулін А, місцевий імунітет.

Парентеральні гепатити залишаються однією з актуальних проблем медичної науки та охорони здоров'я України. Це пов'язано з широким розповсюдженням хвороби, ураженням різних груп населення, досить високим рівнем захворюваності [1, 12].

Перебіг гепатитів багато в чому пов'язаний із порушеннями взаємодії гепатоцитів з мікробною екосистемою кишок за принципом «зворотного зв'язку» [3].

При порушеннях біоценозу виділяється значна кількість токсинів, які продукуються умовно-патогенними бактеріями. Крім того, ослаблюється детоксикація токсичних метаболітів, які утворюються у процесі травлення. Токсини потрапляють у печінку, що збільшує навантаження на її ферментативну систему та призводить до виникнення метаболічних і структурних змін у гепатоцитах [2, 3, 7].

Продукти метаболізму знижують дезінтоксикаційну здібність печінки, порушують проникливість слизової оболонки кишок, подавляють її регенерацію [4, 5].

За даними Волчкової Є.В. (2000), тяжкість інтоксикаційного синдрому, цитоліз та запальні зміни визначають перебіг і виходу вірусного гепатиту. Важливе значення в розвитку ендотоксемії мають ліпополісахариди

клітинної стінки умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) кишечника.

Першою лінією захисту організму від проникнення чужорідних субстанцій є місцевий імунітет, представлений сукупністю елементів імунної системи: SIgA, лізоцимом, пропердином, ферментами шлунково-кишкового тракту, системою комплементу, фагоцитозом, наявністю нормальної активної мікрофлори кишок та сенсibiliзованих лімфоцитів [6, 8].

Зв'язуючись безпосередньо з вірусом гепатиту, SIgA порушує початкову стадію вірусної репродукції – адсорбцію на поверхні клітин і перешкоджає проникненню до внутрішнього середовища організму. Саме цей механізм попереджає розвиток хронічного місцевого запалення [9, 10].

Захисна дія SIgA виявляється у підвищенні колонізаційної резистентності епітелію слизових оболонок за рахунок антиадсорбційної, іммобілізаційної, опсонізуючої дій на антигени [10, 11, 13].

Для уточнення ролі взаємодії гепатоцитів з мікробною екосистемою кишок у перебігу гепатитів, розробки методів раціональної терапії та профілактики ускладнень надзвичайно важливим є визначення стану мікробного пейзажу порожнини товстої кишки.

Метою нашого дослідження було визначення видового складу та популяційного рівня мікрофлори товстої кишки, показників секреторного імуноглобуліну А (SIgA) у копрофільтратах хворих на парентеральні гепатити.

Матеріал і методи. Об'єктом нагляду було 32 хворих на парентеральні гепатити віком від 19 до 46 років (12 хворих на гепатит С та 20 хворих на гепатит В).

Діагноз верифіковували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

Вивчення нормальної мікрофлори товстої кишки здорових людей і хворих на парентеральні гепатити проводилось бактеріологічним методом за стандартними методиками.

Стан місцевого імунітету оцінювали шляхом кількісного аналізу SIgA в копрофільтратах, застосовували метод імуноферментного аналізу (тест-система «IgA секреторний» виробництва ЗАТ «Вектор-Бест»). Дослідження проводили на 1-у–3-ю добу перебування у стаціонарі. Для виготовлення копрофільтратів кал розводили стандартним розчином сироваток і кон'югата в розведеннях 1/1000.

Результати лабораторних досліджень порівнювали з даними обстеження 30 практично здорових осіб віком від 18 до 58 років (контрольна група). За віком і статтю співвідношення між групами хворих на гепатити та контрольною групою було збережене.

Усі хворі залежно від тяжкості перебігу хвороби були розподілені на 2 групи. В першу групу увійшло 11 хворих (34,4 %), у яких діагностовано легкий перебіг хвороби, у другу – 21 (65,6 %) з середньою тяжкістю захворювання. В усіх пацієнтів зареєстрована типова жовтянична форма.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів обох груп реєструвалися симптоми інтоксикації, диспепсії, жовтяниці склер, слизових оболонок, шкіри різної вираженості, збільшення та ущільнення печінки та селезінки.

Порівняння двох груп нагляду показало, що більш вираженими ці симптоми були у хворих другої групи і зберігалися вони більш тривало.

Аналіз бактеріограм установив у 7 хворих (21,9 %) зменшення загальної кількості кишкової палички ($<10^6$), ріст кишкової палички зі слабковираженими ферментативними властивостями ($>10\%$). Кількість біфідо- і лакто-

бактерій була у межах норми, що дозволило установити у них дисбактеріоз 1-го ступеня.

У 16 (50,00 %) обстежених на тлі незначного зниження кількості біфідо- ($<10^8$) та лактобактерій ($<10^6$) реєструвалися якісні зміни ешерихій (зменшення кількості нормальної кишкової палички, збільшення числа атипичних штамів, поява гемолізуючих колоній). Виявлялися стафілококи, УПМ та гриби роду *Candida* у невеликій кількості. У цих хворих був установлений дисбактеріоз 2-го ступеня.

У 6 пацієнтів (18,8 %) був значно знижений рівень біфідо-, лактобактерій та кишкової палички, яка здебільшого була представлена атипичними штамми. Відмічалось виражене розростання УПМ, частіше в асоціаціях, що відповідало дисбактеріозу 3-го ступеня.

Хворих з дисбактеріозом 4-го ступеня нами не було зареєстровано. Нормобіоценоз зафіксований лише у 3 (9,3 %) пацієнтів.

Таким чином, у хворих на парентеральні гепатити в гострий період частіше виявлявся дисбактеріоз 2-го та 1-го ступеня і зовсім не реєструвався 4-й ступінь (рис. 1).

Встановлено взаємозалежність між змінами мікробіоценозу товстої кишки та тяжкістю перебігу гепатитів. Дослідження показали, що навіть легкий перебіг парентеральних гепатитів характеризується суттєвою зміною мікробіоценозу кишок.

Аналіз бактеріограм в сукупності з характером клінічних проявів дозволив установити у хворих на парентеральні гепатити з легким перебігом хвороби 1-го та 2-го ступеня дисбактеріозу у 8 хворих (72,7 %), нормобіоценоз – у 3 (27,3 %).

У хворих 2-ї групи виявлені більш значні зміни складу і популяційних рівнів мікроор-

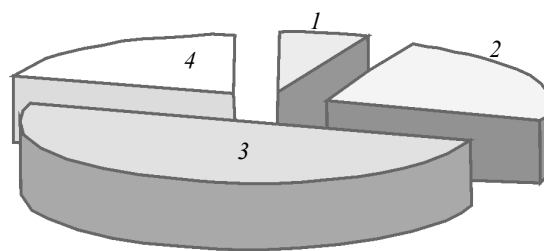


Рис. 1. Розподіл хворих на парентеральні гепатити залежно від ступеня дисбактеріозу товстої кишки:

1 – нормобіоценоз, 2 – 1-й ступінь дисбактеріозу, 3 – 2-й ступінь дисбактеріозу, 4 – 3-й ступінь дисбактеріозу

ганізмів порівняно не лише з контрольною групою, а і 1-ю групою. Відмічався різкий дефіцит ентерококів і фізіологічних анаеробів, насамперед біфідобактерій, якісні зміни ешерихій з достовірно значущим підвищенням агресивних штамів, переважанням факультативної аеробної флори (протеїв, грибів, ентеробактерій, клебсіел), частковою контамінацією товстої кишки золотистим стафілококом і синьогнійною паличкою.

Характер виявлених змін мікробіоценозу товстої кишки дозволив установити у 12 (57,1 %) хворих на парентеральні гепатити з середньою тяжкістю 2-й ступінь дисбактеріозу, у 9 (42,9 %) – 3-й ступінь.

При дослідженні рівня SIgA в копрофільтратах у осіб контрольної групи позитивні результати виявлені у 40,00 % обстежених, у 60,00 % екскреція імуноглобуліну не відбувалась. Рівень SIgA склав $(0,25 \pm 0,08)$ г/л, (250 ± 80) мг/л. При обстеженні хворих на парентеральні гепатити позитивні результати реєструвались значно частіше – у 81,25 % випадків. Установлено, що у 22 хворих (84,6 %) виявлені статистично значущі ($p < 0,05$) показники екскреції з калом SIgA у порівнянні з контрольною групою, рівень його склав $(1,4 \pm 0,15)$ г/л, що в 5,6 разу перевищило значення контрольної групи.

Вивчення стану місцевого імунітету залежно від тяжкості парентеральних гепатитів виявило, що найбільша частота позитивних результатів зафіксована при середньотяжкому перебігу (друга група), де вони зустрічались більш ніж у 2 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи, і в 1,2 разу, ніж у хворих першої групи. Рівень SIgA, який екскретувався з фекаліями, у хворих другої групи достовірно вищий порівняно з показниками першої і контрольної груп (рис. 2).

Беручи до уваги існуючий зв'язок між тяжкістю перебігу гепатитів та станом мікробіоценозу кишків, а також з показниками секреції SIgA з фекаліями, ми провели дослідження щодо встановлення взаємозв'язків між показниками імуноглобуліну та ступенем дисбактеріозу кишків.

Проведене дослідження показало, що найбільша кількість позитивних результатів була при дисбактеріозі товстої кишки 2-го (85,19 %) та 3-го (77,27 %) ступенів, у хворих з нормоценозом цей відсоток не відрізнявся від контрольної групи (рис. 3).

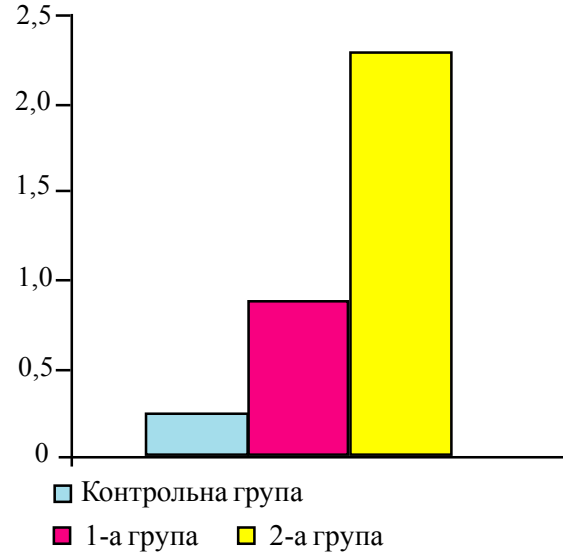


Рис. 2. Рівень SIgA залежно від тяжкості перебігу гепатиту

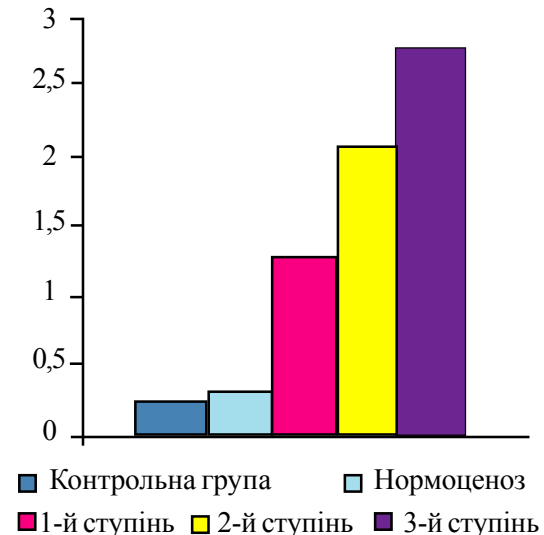


Рис. 3. Рівень SIgA залежно від ступеня дисбактеріозу

Висновки

1. У більшості (90,7 %) хворих на гепатити В та С в гострий період хвороби формується дисбактеріоз 1–3 ступенів.

2. Існує взаємозалежність між вираженістю змін мікробіоценозу товстої кишки та тяжкістю перебігу парентеральних гепатитів – при середньотяжкому перебігу хвороби реєструються більш значущі прояви дисбактеріозу товстої кишки.

3. Рівень екскреції SIgA з фекаліями був найвищим у хворих з 3-м ступенем дисбактеріозу $[(2,8 \pm 0,20)$ г/л] і майже не змінювався при нормобіоценозі.

Список літератури

1. *Андрейчин М. А.* Комплексная терапия вирусных гепатитов / М. А. Андрейчин // Международный медицинский журнал. — 2002. — № 1–2. — С. 183–187.
2. *Ардатская М. Д.* Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М. Д. Ардатская, А. В. Дубинин, О. Н. Минушкин // Терапевт. архив. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
3. *Барштейн Ю. А.* Ураження печінки з порушенням її бар'єрної дезінтоксикаційної функції як головний компонент патогенезу та клініки вірусних гепатитів / Ю. А. Барштейн, В. В. Кононенко, С. В. Федорченко // Інфекційні хвороби. — 2000. — № 1. — С. 56–60.
4. *Бережа Н. Н.* Проблемы дисбактериоза кишечника и его коррекции / Н. Н. Бережа // Гастроэнтерология. — 2006. — № 31. — С. 432–435.
5. *Гранитов В. М.* Нарушение микробиоценоза кишечника у больных парентеральными вирусными гепатитами / В. М. Гранитов, И. А. Хорошилова, С. В. Шабанова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 6. — С. 30–32.
6. *Громашевская Л. Л.* Особенности биохимических исследований при вирусных гепатитах В и С: прошлое, настоящее и будущее / Л. Л. Громашевская // Лаб. диагностика. — 2001. — № 3. — С. 3–10.
7. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С / А. С. Созинов, И. А. Аниховская, Л. Т. Баязитова [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2005. — № 1. — С. 61–64.
8. *Мельников О. Ф.* Концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный // Иммунология та алергологія. — 2004. — № 3. — С. 17–21.
9. *Мельников О. Ф.* Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный. — К. : НИИ оториноларингологии им. А. И. Коломийченко АМН Украины, 2003. — 31 с.
10. *Жигаренко И. И.* Показатели гуморального иммунитета и состояние микрогемодинамики у больных острыми и хроническими алкогольными гепатитами / И. И. Жигаренко, И. М. Скалыга, А. М. Петруня // Сб. науч. трудов Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии. — Харьков, 1999. — Т. 3. — С. 496–497.
11. *Левченко Я. М.* Иммунологические аспекты патогенеза хронических вирусных гепатитов и циррозов печени / Я. М. Левченко // Вісник морської медицини. — 2000. — № 4 (12). — С. 28–31.
12. Проблема інфекційної захворюваності залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я та держави / О. О. Бобильова, С. П. Бережнов, Л. М. Мухарська [та ін.] // Сучасні інфекції. — 2001. — № 1. — С. 4–10.
13. *Kilian M.* Biological activities of IgA / M. Kilian, M. E. Lamm, M. W. Russell // Mucosal Immunology. — 1998. — Vol. 31. — P. 124–158.

В.Н. Козько, Я.И. Копейченко, А.В. Сохань, Н.В. Анцыферова, Д.Б. Пеньков
**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА
У БОЛЬНЫХ ПАРЭНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Определение содержания секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в копрофильтратах проведено у 32 больных парентеральными вирусными гепатитами. Выявлены взаимосвязи между уровнем экскреции SIgA, степенью дисбактериоза толстой кишки, тяжестью и течением болезни.

Ключевые слова: парентеральные вирусные гепатиты, дисбактериоз толстой кишки, секреторный иммуноглобулин А, местный иммунитет.

V.M. Kozko, Ya.I. Kopychenko, A.V. Sohan, N.V. Antsyferova, D.B. Penkov

**CLINICO-LABORATORY INDICES OF MICROBIOCENOSIS BREACH OF INTESTINE
IN PATIENTS WITH PARENTERAL VIRAL HEPATITISES**

Research of the level of secretory immunoglobulin A (SIgA) in the faeces in 32 patients with parenteral viral hepatitis was conducted. Correlation between the level of SIgA excretion, degree of dysbacteriosis of the large intestine, severity and course of disease was discovered.

Key words: *parenteral viral hepatitis, dysbacteriosis of the large intestine, secretory immunoglobulin A.*

Поступила 16.11.11