

ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С, МИКСТ-ГЕПАТИТОМ В+С

Хорошилова И.А.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ России, Барнаул, e-mail: ihoroshilova@yandex.ru

Высокий риск инфицирования вирусными гепатитами в настоящее время во многом объясняется все более широким применением внутривенного введения наркотических препаратов и их суррогатов. Наркотические вещества оказывают влияние на неспецифическую резистентность организма и состояние микрофлоры кишечника. Рост инфицированности гепатитом С и микст-гепатитом В+С среди молодого населения вызывает серьезную обеспокоенность в медицинской сфере. Формирование множества антигенных вариантов вируса гепатита С исключает ранний иммунологический контроль, что является одной из причин негативных исходов болезни. Нарушения иммунологического статуса, возникающие при гепатите С, являются одной из важных причин развития дисбиоза кишечника. Нарушения состава микрофлоры кишечника выявляются во все периоды парентеральных гепатитов. Возникающие под воздействием бактерий и побочных продуктов их метаболизма воспалительные и дистрофические изменения кишечной слизистой оболочки являются одним из важнейших причин нарушения функции других органов.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, гепатит С, иммунологический статус, наркотические вещества.

THE INFLUENCE OF NARCOTIC DRUGS ON THE CONDITION OF THE MICROFLORA OF THE LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS C AND MIXED HEPATITIS B+C

Khoroshilova I.A.

GBOU VPO "Altai state medical University" Ministry of health of Russia, Barnaul, e-mail: ihoroshilova@yandex.ru

High risk of infection with viral hepatitis at the present time is largely due to the increased use of intravenous drugs and their surrogates. Drugs have an effect on nonspecific resistance of the organism and the condition of the intestinal microflora. Growth of infection of hepatitis C and mixed hepatitis b+C among the younger population is cause for serious concern in the medical field. The formation of many antigenic variants of hepatitis C virus eliminates early immunological control, which is one of the reasons for the negative outcomes of the disease. Disorders of the immunological status that occurs when hepatitis C is one of the important reasons for the development of intestinal dysbiosis. Violations of the intestinal microflora are identified in all periods of parenteral hepatitis. Caused by bacteria and by-products of their metabolism inflammatory and degenerative changes of the intestinal mucosa are one of the major reasons for the dysfunction of other organs.

Keywords: intestinal dysbiosis, hepatitis C, immunologic status, use of drugs.

Гепатит С (ГС) с момента своего выделения из группы парентеральных гепатитов сразу привлек к себе внимание специалистов. В настоящее время среди хронических заболеваний печени ГС стоит на первом месте – 40 – 60 % больных. Особую тревогу вызывает рост инфицированности вирусом ГС, а также формирование микст-инфекции В+С среди молодежи, что связано с ростом наркомании у этого контингента. При этом преобладает групповой характер их приема, частое использование общих шприцев и игл без достаточной их стерилизации. Наркотические вещества оказывают влияние на специфическую и неспецифическую защиту макроорганизма и на течение инфекционного процесса [2, 10].

Устойчивость HCV к специфическим факторам иммунитета обусловлена его способностью к «ускользанию» из-под иммунологического надзора. Репликация вируса с высоким уровнем мутаций обеспечивает формирование в организме множества антигенных вариантов вируса, а также сопровождается выработкой пептидов-антагонистов Т-лимфоцитов, что приводит к блокированию хелперной и цитотоксической активности [8]. В настоящее время HCV-инфекция включает в себя не только острую и хроническую формы ГС, но также цирроз печени и внепеченочные поражения. Все это в равной степени относится к микст-гепатитам В+С. Такой подход к патогенезу данных заболеваний помогает предвидеть прогноз развития инфекции, своевременно определить необходимую адекватную терапию.

Именно глубокие нарушения иммунологического статуса и реактивности макроорганизма, а также нарушение желчевыделения, функциональные расстройства, нарушение свойств пищеварительных соков являются причинами развития дисбиоза у больных вирусными гепатитами [8].

Синдром толстокишечного дисбиоза – это количественные и качественные нарушения состава микрофлоры толстой кишки с формированием дефицита бифидо- и лактофлоры при нарастании содержания различных условно-патогенных микроорганизмов, что сопровождается появлением разнообразных клинических проявлений (хронический запор, неустойчивость стула, метеоризм, спастические боли), а также метаболических, трофических, иммунологических нарушений [1, 3, 4].

При кишечном дисбиозе под действием большого количества микроорганизмов конъюгированные желчные кислоты гидролизуются до свободных желчных кислот. Деконъюгированные желчные кислоты повреждают эпителий слизистой оболочки кишечника вплоть до полного исчезновения микроворсинок, вследствие чего инактивируются гликопротеины апикальной мембраны энтероцитов, снижаются синтез и сорбция ферментов на ее поверхности, что приводит к нарушению мембранного пищеварения [5]. Снижение бактериальной ферментации углеводов и угнетение роста полезной микрофлоры, утилизирующей муцины бокаловидных клеток кишки, приводят к нарушению условий для продукции и усвоения короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной). Развитие синдрома интоксикации обусловлено снижением детоксицирующей функции нормальной микрофлоры в результате повреждения полимерами бактериальных клеточных оболочек. При развитии кишечного дисбиоза также происходят нарушения в системе местного и общего иммунитета. Рано возникают сдвиги в фагоцитарной системе защиты, возникают нарушения в Т-клеточном звене иммунитета. В результате уменьшения иммунологической функции нормальной микрофлоры снижается

антителообразование, бласттрансформация В-лимфоцитов, возникает дисбаланс гуморального иммунитета, угнетается синтез различных цитокинов: интерферонов, интерлейкина – 1 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО - α) [8].

У большинства больных вирусным гепатитом С (91 %) выявлены нарушения микрофлоры кишечника [7, 9].

Цель исследования

Выявить влияние наркотических препаратов на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника и изучить ее состояние у больных вирусным гепатитом С и микст-гепатитом В+С в различные периоды болезни.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось у 70 больных хроническим гепатитом С, 60 больных микст-гепатитом В+С. Из этих лиц была отобрана группа пациентов (73 человека), страдающих наркотической зависимостью. Контрольная группа (75 человек), не употребляющих наркотики и ранее не включавшихся в исследуемую группу. Возраст больных колеблется от 16 до 56 лет. Материал собран методом сплошного массива. Подавляющее число больных ВГ (98 %) поступали в стационар при ухудшении самочувствия.

Диагноз вирусного гепатита ставили на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных, результатов лабораторных и иммуносерологических исследований.

Комплекс проведенных исследований включал анализ клинико-эпидемиологических данных, общеклинических показателей крови и мочи, результатов биохимических, серологических исследований, результатов бактериологического исследования кала, инструментальных исследований, статистическую обработку полученных данных.

Лабораторные критерии верификации диагнозов:

- Гепатит С: наличие антител к ВГС, подтвержденное дополнительным тестированием – определение антител к core протеину и неструктурным белкам NS2, NS3, NS4, NS5, определение РНКНСV наличие РНК ВГС.
- Микст-гепатит В+С: включало в себя обследование на вирусный гепатит В и вирусный гепатит С.

Исследование кала на дисбиоз проводили по методике Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанской.

Для оценки нарушений эубиотического равновесия кишечника использовались следующие критерии:

1. Снижение уровня защитной флоры (то есть концентрации бифидобактерий 10^7 КОЕ/г и меньше, лактобактерий 10^5 КОЕ/г и меньше).

2. Изменение количественного содержания кишечной палочки (более 10^8 КОЕ/г или менее 10^6 КОЕ/г).
3. Появление кишечной палочки с измененными свойствами в количествах, превышающих 25 % от общей популяции, в том числе более 10–20 % штаммов со сниженными ферментативными свойствами и более 5 %-лактозонегативными.
4. Увеличение содержания кокковых форм в общей сумме микробов более чем на 25 %.
5. Появление гемолизирующих штаммов энтеробактерий.
6. Выявление золотистого стафилококка, протей, грибов рода *Candida* и других условно-патогенных микроорганизмов в титре 10^2 КОЕ/г и выше.

Выявленные нами изменения микробного состава кишечника у больных ВГ позволило разработать классификацию дисбиоза кишечника у больных вирусными гепатитами. Эта классификация была разработана в 2002 году [6]. Однако, с учетом длительного изучения этой проблемы, мы сочли необходимым в ней провести коррективы. В частности:

1 степень:

- 1) нормальное количество бифидо- и лактобактерий; незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}) и лактобактерий (10^{-5}), либо незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}), а лактобактерии в норме;
- 2) количественные изменения кишечной палочки (увеличение или уменьшение);
- 3) условно-патогенная флора в пределах нормы.

2 степень:

- 1) нормальное количество бифидо- и лактобактерий; либо незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}) и лактобактерий (10^{-5}); либо незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}), а лактобактерии в норме;
- 2) качественные и/или количественные изменения кишечной палочки;
- 3) увеличение количества представителей условно-патогенной флоры.

3 степень:

- 1) незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}), а лактобактерии в норме; либо уменьшение бифидобактерий (10^{-7} и меньше) и лактобактерий (10^{-5} и меньше);
- 2) кишечная палочка почти вся представлена атипичными штаммами (85–100 %);
- 3) резкое возрастание количества условно-патогенной флоры.

4 степень:

- 1) бифидобактерии отсутствуют;
- 2) резкое уменьшение количества или отсутствие типичных форм кишечной палочки;
- 3) условно-патогенная флора растет в ассоциациях.

Полученные результаты обработаны статистически по стандартной компьютерной

программе MicrosoftExcel с вычислением достоверности различия по критерию Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ГС оптимальное содержание бифидобактерий отмечалось в $95,71 \pm 2,42$ % случаев, лактобактерий – $97,14 \pm 1,99$ %. Количество кишечных палочек, соответствующее бактериологической норме, выявлено у $91,42 \pm 3,34$ % больных. Из представителей условно-патогенных микроорганизмов определялись грибы рода *Candida* у $11,42 \pm 3,8$ % больных, клебсиеллы – у $17,14 \pm 4,5$ %. Гемолитические формы кишечных палочек выявлены у $17,14 \pm 4,5$ % больных, со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами у $40 \pm 5,85$ %. Степени дисбиоза кишечника при ГС следующие: первая степень у $4,28 \pm 2,41$ % больных, вторая степень – у $38,57 \pm 5,81$ %, третья степень – у $28,57 \pm 5,39$ %.

У всех обследованных больных микст-гепатитом В+С выявлено оптимальное содержание лактобактерий. Оптимальное содержание бифидобактерий отмечено в $98,33 \pm 1,65$ % случаев. Нормальное количество кишечных палочек отмечено в $80 \pm 5,16$ % случаев, изменение их количества – в $20 \pm 5,16$ %. Представители условно-патогенной флоры определялись следующие: клебсиеллы – в $33,33 \pm 6,08$ % случаев, грибы рода *Candida* – в $15 \pm 4,6$ %. Кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами определялись у $30 \pm 5,91$ % больных. На основании предложенной нами классификации у больных микст-гепатитом В+С дисбиоз первой степени определяли в $8,33 \pm 3,56$ % случаев, второй степени – в $51,66 \pm 6,45$ %, третьей степени – в $11,66 \pm 4,14$ %.

У всех больных ГС в начале желтушного периода определялись бифидобактерии и лактобактерии. Количество кишечных палочек, соответствующее норме, выявлялось у $90,32 \pm 5,31$ % больных. Клебсиеллы встречались в $19,35 \pm 7,09$ % случаев, грибы рода *Candida* – в $9,67 \pm 5,3$ %. Кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами определялись у $45,16 \pm 8,93$ % больных, гемолитические формы – у $16,12 \pm 6,6$ %. В $32,25 \pm 8,39$ % случаев выявлялись изменения культуральных свойств кишечных палочек. Первая степень дисбиоза не определялась, вторая – в $38,7 \pm 8,74$ % случаев, третья – в $29 \pm 8,14$ %.

В разгар желтушного периода у больных ГС оптимальное содержание бифидобактерий определялось в $94,87 \pm 3,53$ % случаев, а лактобактерий – у всех больных. Нормальное количество кишечных палочек выявлено у $92,3 \pm 4,26$ % больных, а кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами у $25,64 \pm 6,99$ %. Гемолитические формы кишечных палочек – у $15,38 \pm 5,77$ % пациентов. Грибы рода *Candida* встречались в $12,8 \pm 5,34$ % случаев, клебсиеллы – в $20,51 \pm 6,46$ %. Культуральные изменения колоний кишечных палочек определялись в $20,51 \pm 6,46$ % случаев. Степени

тяжести дисбиоза кишечника следующие: первая степень определялась у $2,56 \pm 2,52$ % больных, вторая степень – у $53,84 \pm 7,98$ %, третья – у $20,51 \pm 6,46$ %.

В период ранней реконвалесценции бифидобактерии, лактобактерии определялись в $92,3 \pm 7,69$ % случаев. Оптимальное содержание кишечных палочек – в $92,3 \pm 7,69$ % случаев. В $38,46 \pm 14$ % случаев выявлялись кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами, а гемолитические формы – в $15,38 \pm 10,4$ %. Клебсиеллы определялись у $7,69$ % больных, грибы рода *Candida* – не определялись. Культуральные изменения кишечных палочек выявлены у 23 ± 12 % пациентов. Первая степень дисбиоза не определялась, вторая степень определялась у $38,46 \pm 14$ % больных, третья – у $30,76 \pm 13,32$ %.

У $94,44 \pm 3,81$ % больных микст-гепатитом В+С в начале желтухи в оптимальном количестве определялись бифидобактерии и лактобактерии. Нормальное количество кишечных палочек выявлено у $88,88 \pm 5,23$ % больных. У $33,33 \pm 7,85$ % больных – кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами, с гемолитическими свойствами – у $5,5 \pm 3,8$ %. В $27,77 \pm 7,46$ % случаев отмечены изменения культуральных свойств кишечных палочек. Клебсиеллы определялись у $13,88 \pm 5,76$ % пациентов, грибы рода *Candida* – у $19,44 \pm 6,59$ %. Степени дисбиоза кишечника следующие: первая степень не определялась, вторая степень – у $55,55 \pm 8,28$ % больных, третья – у $13,88 \pm 5,76$ %.

В разгар желтушного периода у всех больных определялись бифидобактерии и лактобактерии. У $73 \pm 8,87$ % обследованных количество кишечных палочек в пределах нормы. Кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами встречались в $30,76 \pm 9,22$ % случаев. Изменения культуральных свойств кишечных палочек выявлены в $11,53 \pm 6,38$ % случаев. Клебсиеллы определялись у $42,3 \pm 9,88$ % обследованных, грибы рода *Candida* – у $15,38 \pm 7,21$ %. Первая степень дисбиоза определялась у $7,69 \pm 6,38$ % больных, вторая – у $61,53 \pm 9,73$ %, третья – у $19,23 \pm 7,88$ %.

В период ранней реконвалесценции оптимальное содержание бифидобактерий и лактобактерий отмечено у всех пациентов. В $87,5 \pm 6,89$ % случаев – нормальное количество кишечных палочек. Кишечные палочки со сниженными ферментативными и лактозонегативными свойствами выявлялись у 25 ± 9 % больных. Клебсиеллы определялись у 25 ± 9 % обследованных, грибы рода *Candida* – у $16,66 \pm 7,76$ %. Первая степень дисбиоза не выявлена, вторая степень выявлена у $70,83 \pm 9,47$ % больных, третья степень – у $8,33 \pm 5,76$ %.

У наблюдаемых нами больных ВГ колонии кишечных палочек значительно отличались от обычных по культуральным свойствам. Если в норме на среде Эндо колонии кишечных палочек темно-красного цвета с металлическим блеском, то у больных ВГ колонии не имеют круглой формы, едва возвышаются над поверхностью агара, размазанные,

без четких границ.

Исследования микрофлоры кишечника проведены у 73 больных парентеральными ВГ, страдающих наркотической зависимостью. Длительность приема наркотических препаратов составляла от 1 до 5 лет. Исследование кала на дисбиоз проводили в желтушный период заболевания. Изменения кишечного микробиоценоза в данной группе обследованных выявлены в $82,2 \pm 4,48$ % случаев. Эти изменения, по сравнению с группой больных ВГ, не употребляющих наркотических веществ (группа сравнения – 75 человек), характеризовались следующим: содержанием грибов рода *Candida* у $12,32 \pm 3,84$ % и $9,58 \pm 3,44$ % больных соответственно, клебсиелл – у $24,65 \pm 5,04$ и $23,28 \pm 4,94$. Кишечные палочки со сниженными ферментативными свойствами и лактозонегативными свойствами определяли в $31,5 \pm 5,43$ % и $30,13 \pm 5,37$ % случаев. Изменение культуральных свойств кишечных палочек – $36,99 \pm 5,65$ % и $21,91 \pm 4,84$ % соответственно ($p < 0,05$). Отмечено в группе больных ВГ, принимающих наркотические препараты, появление стафилококков, синегнойной палочки.

Степени выраженности дисбиоза следующие: первая степень – $5,47 \pm 2,66$ % только в группе сравнения, вторая степень – $42,46 \pm 5,78$ % и $49,31 \pm 5,85$ % соответственно, третья степень – $17,8 \pm 4,47$ % и $15 \pm 4,18$ %.

Выводы

Изменения кишечной микрофлоры у больных ГС, микст-гепатитом В+С выявлялись от начала желтушного периода до периода ранней реконвалесценции. В желтушном периоде в обеих группах характерно появление представителей условно-патогенной флоры: грибов рода *Candida*, стафилококков, синегнойной палочки, протей, энтеробактера. При этом у больных ВГ, страдающих наркотической зависимостью, они встречаются чаще и в большом количестве.

У этой группы больных выявлены кишечные палочки со сниженными ферментативными, лактозонегативными и культуральными свойствами. При этом изменения культуральных свойств кишечной палочки можно рассматривать как предикторы развития дисбиоза.

В обеих группах преобладает вторая и третья степень дисбиоза. Выявленные изменения состояния микрофлоры кишечника должны учитывать при проведении терапии у больных ВГ.

Список литературы

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – СПб., 2000. – 224 с.

2. Благоев Н.А., Егорова Е.Н. Особенности клиники вирусных гепатитов В, С, В+С у наркоманов // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: Тез. докл. 6 Российско-Итальянской науч. конф. (14–16 декабря 2000 г.). – М., 2000. – С.33.
3. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. – М., 1979. – 172 с.
4. Болотовский Г.В. Дисбактериоз: симптомы, лечение, профилактика. – СПб., 2001. – 160 с.
5. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Челпаченко О.Е. Колициногенная активность кишечной микрофлоры как показатель дисбиотического состояния желудочно-кишечного тракта // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2002. – № 4. – С.55-57.
6. Гранитов В.М., Хорошилова И.А. Классификация кишечного дисбактериоза // Успехи современного естествознания. – 2002. – № 3. – С.6-10.
7. Дубова А.В., Мартова О.В., Алянский С.М. Изучение микробиоценоза толстого кишечника у больных вирусным гепатитом С и др. // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 4 Рос. науч.-практ. конф. – М., 2001. – С.106-108.
8. Кочурко Л.И., Лиходед В.Г., Лобова Е.А. Показатели иммунитета к эндотоксину грамотрицательных бактерий при кишечных дисбактериозах // Эпидемиология и иммунобиология. – 1998. – № 5. – С.25-27.
9. Макось Р.П., Дикий Б.Н., Засуха Г.П. Дисбактериоз у больных вирусным гепатитом // Врачебное дело. – 1988. – № 7. – С.114-116.
10. Шахгильдян И.В. Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2000. – № 2. – С.3-4.