

НАТАЛИЯ ВЛАДИСЛАВОВНА СОЛОВЬЕВАдоктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Российская Федерация)
patophiz@yandex.ru

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ И МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С И ИХ ПРОБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

На основании проведенного комплекса биохимических и микробиологических исследований и корреляционного анализа установлено, что у больных хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС) в механизмах нарушения функций печени, проявляющихся увеличением энзиматической активности (высокое содержание аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)), нарушениями обмена билирубина (высокое содержание общего и прямого), белка (низкое содержание альбумина у больных ХГС), важную роль играют дисбиотические сдвиги микробного гомеостаза толстой кишки с низким содержанием бифидо- и лактобактерий, высокой частотой встречаемости грибов рода Кандида, что подтверждается уменьшением количества и силы взаимосвязей между активностью ферментов, отсутствием корреляций между микроорганизмами при ХГВ, изменением их взаимосвязей с ферментами и показателями обменных процессов и свидетельствует о рассогласовании детоксицирующей и метаболической функций печени и микробиотического толстой кишки. После проведения курса терапии с применением пробиотических препаратов отмечается оптимизация микрофлоры толстой кишки с увеличением численности бифидо- и лактобактерий, уменьшением содержания грибов рода Кандида, а также активация их функций, что способствует увеличению функциональной способности печени и приводит к снижению активности ферментов (АСТ, ГГТ), содержания общего и прямого билирубина у больных ХГВ и ХГС, повышению – альбуминов при ХГС. Отражением этих изменений является восстановление корреляционных взаимосвязей микроорганизмов с активностью ферментов и параметрами обменных процессов.

Ключевые слова: печень, вирусы гепатитов В и С, дисбактериоз

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы гепатита В и С являются одними из основных этиологических факторов, приводящих к развитию хронических заболеваний печени (ХЗП), при этом отмечается рост количества лиц молодого возраста, инфицированных ими и страдающих ХЗП [8], [13].

Отмечено, что при ХГВ и ХГС имеют место выраженные дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника [21]. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [14]. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при ХЗП могут привести к нарушению микробиотического кишечника [10], [17].

Современные подходы к противодействию патологическим изменениям при дисбиозе кишечника состоят в восстановлении и стимуляции облигатной флоры посредством применения пробиотических препаратов, которые оказывают положительное действие на физиологические функции организма путем оптимизации его микробиологического статуса [3], [4], [9]. Однако

механизмы минимизации нарушенных функций печени при применении пробиотических препаратов практически не изучены.

Целью работы явилось обоснование роли микрофлоры кишечника в механизмах повреждения печени при вирусных ее поражениях и применения пробиотических препаратов для оптимизации нарушенных функций кишечника и печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 104 больных хроническими вирусными гепатитами (53,8 % мужчин и 46,2 % женщин), средний возраст $42,2 \pm 1,9$ года, из них ХГВ – 43 чел. (41,3 %) – I группа и ХГС – 35 чел. (33,6 %) – II группа с умеренной и слабовыраженной степенью активности. Достоверных различий в биохимических и микробиологических анализах по половому признаку обнаружено не было, в связи с чем в дальнейшем были сформированы группы больных ХГВ и ХГС без учета различий по полу. В соответствии с лечебными мероприятиями больные были разделены на подгруппы: пациенты в подгруппах I-а (53,4 % от больных ХГВ), II-а (51,4 % от больных ХГС) получали лечение по стандартной схеме, принятой в инфекционной практике, включавшей гепатопрот-

текторы, витамины группы В; больным подгрупп I-б (46,6 % от больных ХГВ), II-б (48,6 % от больных ХГС) помимо основного курса лечения проводилась коррекция дисбиоза толстого кишечника препаратами пробиотического действия «Альгибиф» и «Альгилак». Контрольную группу составили 26 практически здоровых мужчин. По возрастному составу указанные группы между собой достоверно не различались.

Обследование осуществлялось: в 1-е сут. госпитализации в инфекционное отделение областной клинической больницы г. Архангельска до начала лечения и после завершения курса терапии на 15–16-е сут. (к среднему времени снижения активности процесса) с повторным взятием фекалий через 2 сут. после окончания курса. Обследование контрольной группы проводилось однократно.

Проведено биохимическое исследование сыворотки крови с определением ферментативной активности АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания общего и прямого билирубина, показателей белкового и липидного обмена – общего белка, альбуминов, креатинина, мочевины, общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), электролитов – калия, натрия, хлоридов.

Кишечную микрофлору изучали в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ [7]. Количественное содержание основных представителей нормальной микрофлоры толстой кишки выражали в Ig КОЕ/г. Частоту обнаружения представителей нормальной микрофлоры толстой кишки определяли в процентах. Степень нарушений нормальной микрофлоры кишечника оценивали по ОСТ 91500.11.0004–2003 [12].

Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведен с помощью компьютерного пакета прикладных программ SPSS 15.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза ХГВ и ХГС лежат иммуноопосредованное воспаление и повреждение гепатоцитов, для ХГС имеет значение также прямой цитопатический эффект вируса [15], [20]. В патогенезе вирусных гепатитов значительная роль принадлежит цитокинам, которые образуются в связи с активацией клеток Купфера эндотоксинами, поступающими из кишечника [6]. Эндотоксины, появляющиеся при увеличении пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий, повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, инициируют образование свободных радикалов, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, инициирующих апоптоз, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1,

ИЛ-6, ИЛ-8) клетками Купфера [16]. Это, в свою очередь, усугубляет ухудшение детоксикационной функции печени, нарушения обмена холестерина, желчных кислот, синтеза белка [5], [18].

Микрофлора толстой кишки также участвует в различных видах обмена. Так, лакто- и бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины группы В, никотиновую и фолиевую кислоты, клостридии, принимают участие в обмене билирубина. Липазы энтерококков и клостридий катализируют гидролиз водорастворимых эфиров жирных кислот, ТГ [2]. Поэтому изменение состава и функций микрофлоры толстой кишки может усугублять структурные и функциональные нарушения в печени.

В проведенном нами ранее исследовании [19] было показано, что наличие дисбиоза толстой кишки с преобладанием тяжелых степеней имело место у 86,1 % больных ХГВ и 91,8 % больных ХГС.

Анализ микробиоценоза толстой кишки выявил снижение численности бифидобактерий на 11,2 % ($p = 0,03$) у больных ХГВ, лактобактерий – на 17,9 % ($p = 0,04$) при ХГВ и на 18,3 % ($p = 0,04$) при ХГС по сравнению с контрольной группой. Достоверно ниже – в 2 раза ($p < 0,001$) – была частота встречаемости энтерококков при ХГВ и в 3,6 раза ($p < 0,001$) – при ХГС, но выше – грибов рода Кандида – в 1,4 раза ($p = 0,004$) в обоих случаях. У всех больных высевались клостридии, которые отсутствовали у здоровых лиц.

Изменения кишечного микробиоценоза наблюдались на фоне повышения активности ферментов: АСТ – в 2 раза ($p < 0,001$) при ХГВ и в 1,5 раза ($p = 0,008$) при ХГС; АЛТ в 3 раза ($p < 0,001$) у больных ХГВ, в 2,5 раза ($p < 0,001$) у больных ХГС; активность ГГТ также была выше в 2,2 раза ($p < 0,001$) у больных ХГВ и в 2,4 раза ($p < 0,001$) при ХГС по сравнению с контрольной группой.

У пациентов обеих обследуемых групп наблюдались явления холестаза. Так, содержание общего билирубина по сравнению с контрольной группой было выше у больных ХГВ в 2 раза ($p < 0,001$), у пациентов с ХГС – в 1,67 раза; прямого билирубина – в 2,5 раза ($p < 0,001$) и в 2 раза ($p < 0,01$) соответственно. Содержание альбуминов по сравнению с контрольной группой было ниже на 8,7 % ($p = 0,04$) у пациентов с ХГС.

Для установления роли микроорганизмов толстой кишки в механизмах нарушения функций печени при вирусных ее поражениях мы провели анализ корреляционных взаимосвязей функций печени и микробиоценоза толстой кишки. На основании литературных данных, результатов собственных исследований и анализа корреляционных связей нами сформулированы механизмы поражений печени при вирусных ее поражениях с учетом микробиологической составляющей толстой кишки.

У здоровых лиц (рис. 1) корреляционный анализ продемонстрировал наличие сильных внут-

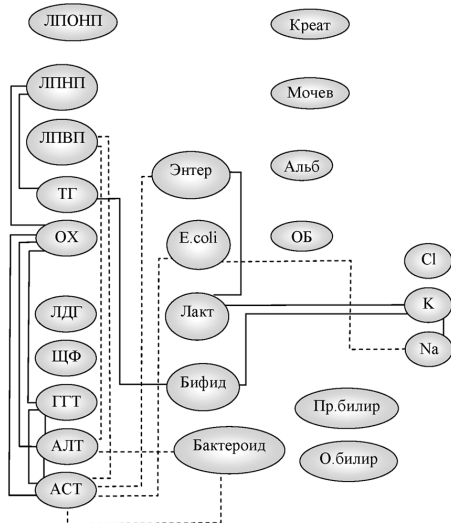


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи биохимических и микробиологических показателей у лиц контрольной группы: сплошная линия – прямая корреляционная взаимосвязь, пунктирная линия – обратная корреляционная взаимосвязь

рисистемных связей активности ферментов, показателей липидного обмена, указывающих на достаточную детоксикационную и метаболическую функции печени. Были выявлены корреляции энзимологических показателей крови: АСТ с АЛТ ($\tau = 0,73$, при $p < 0,001$), ГГТ с АСТ и АЛТ ($\tau = 0,54$, при $p = 0,005$; $\tau = 0,61$, при $p = 0,004$); параметров липидного обмена: ЛПНП с ОХ ($\tau = 0,94$, при $p < 0,001$); ЛПНП с ТГ ($\tau = 0,85$, при $p < 0,001$).

Наблюдались сильные положительные корреляционные взаимосвязи между лактобактериями и энтерококками ($\tau = 0,94$, при $p < 0,005$), иллюстрирующие физиологически адекватное функционирование системы микробного гомеостаза.

Отмечены немногочисленные корреляции биохимических и микробиологических показателей, что может указывать на относительно неза-

висимое и адекватное функционирование печени и микробиоценоза толстой кишки. Однако наличие взаимосвязей микроорганизмов с активностью ферментов и параметрами липидного обмена свидетельствует о сопряженном функционировании систем детоксикации печени и микрофлоры толстой кишки: энтерококков с АСТ ($\tau = -0,42$, при $p = 0,01$), кишечной палочки с АСТ ($\tau = -0,37$, при $p = 0,01$), бактероидов с АСТ и АЛТ ($\tau = -0,63$, при $p = 0,01$; $\tau = -0,62$, при $p = 0,01$ соответственно); бифидобактерий с ТГ ($\tau = 0,56$, при $p = 0,05$).

В целом проведенный корреляционный анализ у здоровых лиц показал адекватную степень внутрисистемного сопряжения ферментативных систем, метаболических функций печени и микробного гомеостаза.

На высоте обострения ХГВ и ХГС было отмечено изменение внутрисистемных корреляций по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2). Так, наблюдалось уменьшение численности и силы внутрисистемных корреляционных зависимостей между активностью ферментов: АСТ и АЛТ ($\tau = 0,33$, $p = 0,04$) при ХГВ и АСТ с АЛТ ($\tau = 0,51$, $p = 0,006$) при ХГС. При этом у больных ХГС регистрировалось появление значимых корреляционных взаимосвязей показателей белкового обмена: содержание альбуминов обнаружило корреляции с общим белком ($\tau = 0,85$, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о напряжении белково-синтетической функции печени.

Отмечено отсутствие взаимосвязей между микроорганизмами у больных ХГВ, в то время как при ХГС обнаружены новые корреляции бактероидов с клостридиями и лактозонегативными кишечными палочками ($\tau = 0,55$, при $p = 0,06$; $\tau = 0,94$, при $p < 0,001$ соответственно).

Отличительной особенностью у больных с ХЗП от контрольной группы явилось появление корреляций микроорганизмов с показателями белкового обмена. При ХГВ обнаружены

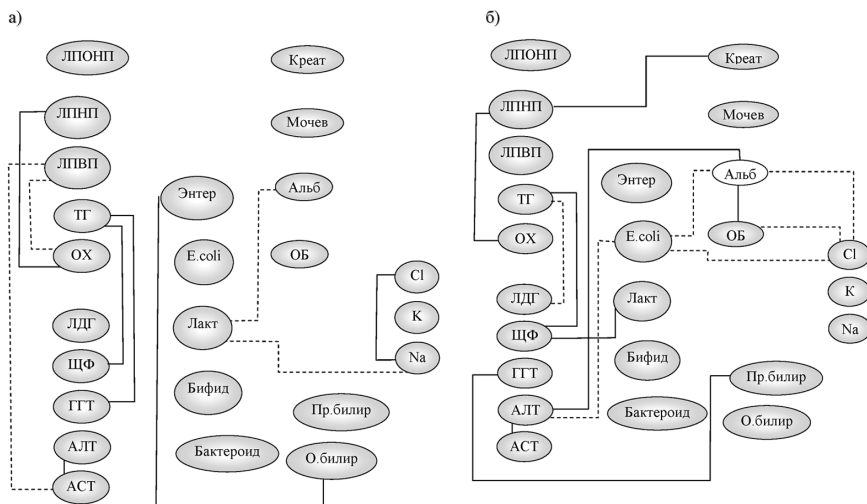


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи биохимических и микробиологических показателей у больных хроническими гепатитами В и С в 1-е сутки: а) ХГВ; б) ХГС. Сплошная линия – прямая корреляционная взаимосвязь, пунктирная линия – обратная корреляционная взаимосвязь

корреляции между низким содержанием лактобактерий и альбуминами ($\tau = -0,39$, при $p < 0,05$); у больных ХГС – численности кишечной палочки с низким содержанием альбуминов ($\tau = -0,47$, при $p < 0,05$).

У больных обследуемых групп появились корреляционные взаимосвязи микроорганизмов с показателями обмена билирубина: при ХГВ – количества энтерококков с содержанием общего билирубина ($\tau = 0,34$, при $p = 0,04$); при ХГС – численности клостридий с содержанием прямого билирубина ($\tau = 0,70$, при $p < 0,001$).

У больных ХГВ отсутствовали корреляции облигатных представителей микрофлоры с активностью ферментов. При ХГС имела место иная картина: содержание кишечной палочки обнаружило сильную отрицательную связь с активностью АЛТ ($\tau = -0,81$, $p < 0,001$), что свидетельствует о включении данных микроорганизмов, наряду с печенью, в процессы детоксикации.

Следовательно, при действии вирусов гепатитов В и С наблюдается изменение взаимодействия детоксицирующей и метаболической функций печени и микрофлоры толстой кишки.

После проведения курса терапии наблюдалось статистически значимое изменение ферментативной активности сыворотки крови у больных, получавших пробиотики. Так, активность АСТ снизилась в 1,2 раза ($p = 0,03$) у пациентов ХГВ I-б подгруппы, в 2,3 раза ($p < 0,001$) – у больных ХГС II-б подгруппы по сравнению с I-ми сут., тогда как в I-а, II-а подгруппах снижение активности фермента было меньшим. Статистически значимое снижение АЛТ в 1,5 раза ($p < 0,05$) имело место только у больных ХГС во II-б подгруппе. Нами отмечено более выраженное уменьшение активности ГГТ у больных после лечения с применением пробиотиков. При ХГВ снижение ГГТ отмечалось в I-б подгруппе в 1,8 раза ($p = 0,04$), тогда как у больных I-а подгруппы – в 1,3 раза ($p = 0,03$); при ХГС во II-б подгруппе данный показатель снизился в 1,7 раза ($p < 0,01$).

Было установлено уменьшение проявлений синдрома холестаза. Так, у пациентов ХГВ в I-б подгруппе содержание общего билирубина снизилось в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с I-ми сут., в то время как в I-а – только в 1,3 раза ($p = 0,02$). Снижение содержания прямого билирубина было более интенсивным в I-б подгруппе в 2,4 раза ($p = 0,001$) и большим по сравнению с I-а подгруппой в 1,8 раза ($p = 0,001$). У пациентов ХГС во II-б подгруппе содержание общего билирубина снизилось в 2 раза ($p < 0,001$), прямого билирубина – в 2,5 раза ($p < 0,01$). У больных ХГС II-б подгруппы также имело место увеличение содержания альбуминов ($p < 0,05$) сыворотки крови.

У пациентов, получавших лечение с применением препаратов с пробиотическим действием, отмечалось значительное увеличение содержания облигатных микроорганизмов толстой кишки.

Так, содержание бифидобактерий увеличилось на 22,5 % ($p = 0,01$) при ХГВ в I-б подгруппе, при ХГС во II-б подгруппе еще более значимо – на 24,7 % ($p = 0,003$) по сравнению с I-ми сут. Численность лактобактерий возросла у больных ХГВ в I-б подгруппе на 27,9 % ($p = 0,03$).

Включение пробиотиков в комплекс лечения больных ХГВ и ХГС способствовало снижению частоты встречаемости грибов рода Кандида в 4,5 раза ($p = 0,03$) при ХГВ в I-б подгруппе и в 4,1 раза ($p = 0,04$) при ХГС во II-б подгруппе. Отмечено уменьшение частоты встречаемости клостридий в 1,3 раза ($p = 0,02$) и в 1,2 раза ($p = 0,03$) соответственно. При традиционной терапии значимого повышения содержания облигатных представителей микрофлоры и снижения условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) выявлено не было.

После проведения общепринятой терапии изменилась структура корреляционных связей по сравнению с исходным состоянием (рис. 3). Установлено усиление корреляционных связей между активностью ферментов у больных ХГВ: в I-а подгруппе активности АСТ – с ЛДГ ($\tau = 0,75$; при $p < 0,001$), ГГТ – с АСТ ($\tau = 0,61$; при $p = 0,004$). При этом не наблюдалось взаимосвязей между микроорганизмами, как и в I-е сут., однако численность энтерококков обнаружила корреляции с альбуминами ($\tau = -0,62$, при $p = 0,004$); бифидобактерий – с содержанием ОХ ($\tau = -0,58$, при $p = 0,05$).

У пациентов ХГС II-а подгруппы исчезли корреляции микроорганизмов с параметрами белкового обмена, но появились взаимосвязи энтерококков с АСТ ($\tau = 0,81$, при $p < 0,001$) и ГГТ ($\tau = 0,93$, при $p < 0,001$).

Наличие корреляционных связей облигатных микроорганизмов с показателями липидного и белкового обмена у больных ХГВ с ферментами у больных ХГС может указывать на включение представителей микрофлоры в процессы метаболизма и детоксикации, однако изменение их полярности по сравнению с I-ми сут. свидетельствует о недостаточной их функции.

Отсутствие статистически значимого снижения активности ферментов и повышения содержания облигатных представителей микрофлоры толстой кишки свидетельствует о том, что стандартная терапия не в полной мере способствует активации нарушенных функций.

После пробиотической коррекции (рис. 4) имели место корреляционные взаимосвязи облигатных представителей микрофлоры с активностью ферментов: численности кишечной палочки – с активностью АСТ ($\tau = -0,52$, при $p = 0,008$), энтерококков – с ЩФ ($\tau = -0,69$, при $p < 0,002$) у больных ХГВ I-б подгруппы; бактериоидов – с активностью АСТ ($\tau = -0,57$, при $p = 0,008$) у больных ХГС II-б подгруппы. Выявлены корреляции облигатных микроорганизмов

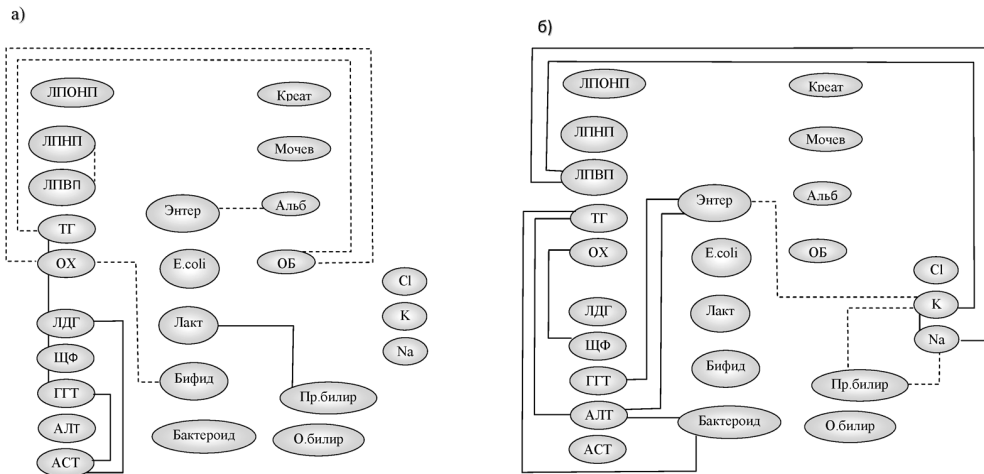


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи биохимических и микробиологических показателей у больных хроническими гепатитами В и С после традиционного лечения: а) I-а подгруппа; б) II-а подгруппа. Сплошная линия – прямая корреляционная взаимосвязь, пунктирная линия – обратная корреляционная взаимосвязь

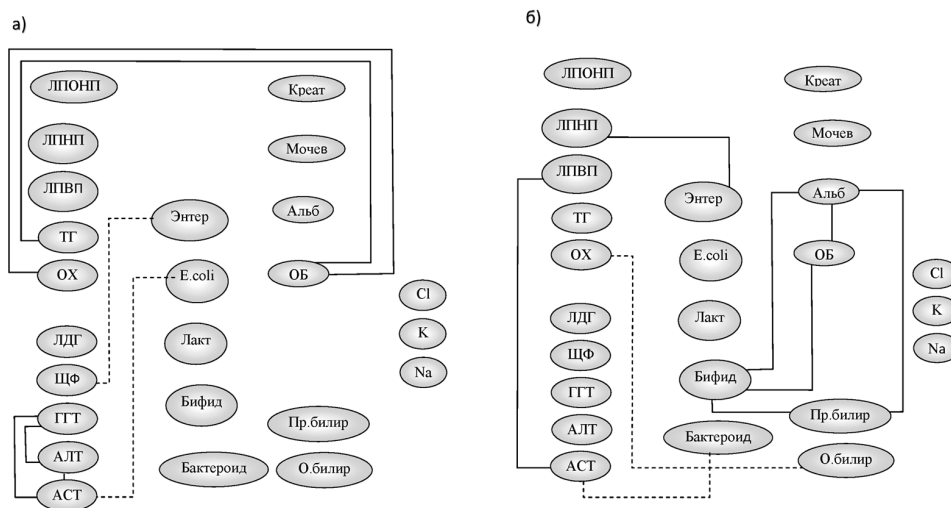


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи биохимических и микробиологических показателей у больных хроническими гепатитами В и С после лечения с пробиотиками: а) I-б подгруппа; б) II-б подгруппа. Сплошная линия – прямая корреляционная взаимосвязь, пунктирная линия – обратная корреляционная взаимосвязь

с показателями белкового (бифидобактерии – альбумины, $\tau = 0,84$, при $p = 0,05$), пигментного (бифидобактерии – прямой билирубин, $\tau = 0,71$, при $p = 0,002$), липидного видов обмена (энтерококки – ЛПНП, $\tau = 0,79$, при $p = 0,001$) у пациентов ХГС II-б подгруппы. Наблюдалось сопряжение функций печени и микробиоценоза толстой кишки, что подтверждалось приближением характера взаимосвязей микроорганизмов с активностью ферментов, параметрами метаболических процессов к тому, что имело место в контроле.

Вышеуказанные изменения позволяют считать, что напряжение метаболической и детоксикационной функций печени после проведения биокоррекции уменьшилось в значительно большей степени, чем при традиционной терапии. Следовательно, механизм действия микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, заключается в повышении колонизационной резистен-

тности за счет стимуляции роста собственных бифидо- и лактобактерий (статистически значимое увеличение содержания бифидобактерий у больных ХГВ и ХГС; лактобактерий у больных ХГВ), снижения содержания УПМ (частоты встречаемости грибов рода Кандида и клостридий).

Имеются указания на то, что увеличение численности облигатных микроорганизмов и уменьшение УПМ сопровождается усилением иммуномодулирующей и метаболической роли микрофлоры, уменьшением цитокин-опосредованного и токсического влияния на печень [1]. Активация функций микроорганизмов толстой кишки способствует минимизации нарушенных функций печени [11].

В нашем исследовании оптимизация функций печени связана с уменьшением эндотоксемии на фоне снижения содержания УПМ, участием микрофлоры в иммунных, обменных процессах, что

доказывается снижением активности ферментов (АСТ, ГГТ), маркеров холестаза (общего и прямого билирубина) у больных ХГВ и ХГС, повышением содержания альбуминов у больных ХГС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в механизмах нарушения гомеостаза при ХГВ и ХГС играют роль изменения функций печени и микробиоценоза толстой кишки, выражающиеся в увеличении энзиматической активности, повышении содержания общего и прямого билирубина, низком содержании альбуминов при ХГС, которые сопровождаются дисбиотическими сдвигами микробного гомеостаза (низким содержанием бифидо- и лактобактерий, высокой частотой встречаемости грибов рода Кандида, клостридий), ослаблением корреляционных связей между активностью ферментов у пациентов обеих групп, отсутствием их между микроорганизмами

у больных ХГВ; появлением новых корреляционных зависимостей между двумя системами: содержания микроорганизмов – с показателями белкового обмена, но отсутствия их с ферментами.

На фоне назначения пробиотиков отмечается оптимизация микробиоценоза толстой кишки (повышение численности бифидобактерий, лактобактерий, снижение содержания грибов рода Кандида, клостридий). Включение микроорганизмов в процессы детоксикации и метаболизма способствует минимизации нарушенных функций печени (снижение активности АСТ и ГГТ при ХГВ и ХГС, АЛТ – у больных ХГС, снижение уровня общего и прямого билирубина при ХГВ и ХГС, повышение содержания альбуминов у больных ХГС), что подтверждается восстановлением корреляционных взаимосвязей представителей микрофлоры толстой кишки с активностью ферментов и показателями обменных процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барановский А. Ю., Кондрашина О. А. Дисбактериоз кишечника. М.: Питер, 2008. 240 с.
2. Бельмер С. В., Малкоч А. В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Лечащий врач. 2006. № 4. С. 60–65.
3. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбиозов // Фарматека. 2003. № 7. С. 56–63.
4. Буеверов А. О., Богомолов П. О., Маевская М. В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование эффективности, безопасность // Тер. архив. 2007. № 8. С. 88–92.
5. Закиров И. Г. Микробиология толстого кишечника больных хроническими вирусными гепатитами // Казанский мед. журн. 2002. № 1. С. 38–40.
6. Ивашкин В. Т., Денисов Н. Л. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 6. С. 11–16.
7. Лобзин Ю. В., Макарова В. Г., Корвякова Е. Р. и др. Дисбактериоз кишечника: Руководство для врачей. СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. 256 с.
8. Маев И. В., Самсонов А. А., Плотников Е. Ю. и др. Пробиотики и пребиотики в клинической практике // Фарматека. 2011. № 5. С. 33–40.
9. Маевская М. В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. № 6. С. 65–72.
10. Максимов С. Л., Царенко С. П., Кравченко А. В. и др. Маркеры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией и подходы к терапии // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 5. С. 22–26.
11. Маянский А. Н. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему // Новые мед. технологии. 2002. № 2. С. 28–30.
12. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ Министерства здравоохранения РФ № 231 от 09.06.2003).
13. Павлов Ч. С., Бакулин И. Г. Вирус гепатита В – основной этиологический фактор хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы // Рус. мед. журнал. 2008. № 4. Т. 16. С. 157–160.
14. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 6. С. 406–409.
15. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 767 с.
16. Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2010. № 2. С. 61–65.
17. Селиверстов П. В., Чихачева Е. Н., Тетерина Л. А. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника на фоне хронических заболеваний печени // Врач. 2011. № 3. С. 18–24.
18. Созинов А. С. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. № 1. С. 61–64.
19. Соловьева Н. В., Бажукова Т. А., Агафонов В. М. Пробиотическая коррекция нарушений функций печени и микробиологии толстой кишки при хронических вирусных гепатитах // Экология человека. 2012. № 3. С. 37–41.
20. Сологуб Т. В., Эсауленко Э. В., Романцов М. Г., Фолитар И. В., Малеев В. В. Носительство HBs Ag: состояние или болезнь? // Инфекционные болезни. 2008. № 3. Т. 6. С. 5–10.
21. Ткаченко Е. Н., Суворова А. Н. Дисбиоз кишечника: Руководство по диагностике и лечению. СПб.: Информ-Мед, 2009. 278 с.

Solov'eva N. V., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)

MECHANISMS OF LIVER FUNCTIONS AND LARGE INTESTINE MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHRONIC B AND C VIRAL HEPATITIS AND THEIR PROBIOTIC CORRECTION

Based on the complex of biochemical and microbiological studies and subsequent correlation analysis it was established that chronic Hepatitis B (CHB) and C (CHC) in mechanisms of the liver functions' disorders manifested through increased enzymatic activity

(high content of aspartate aminotransferase (AAT), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamine transferase (GGT), bilirubin metabolism disorders (high content of total and direct bilirubin), protein (albumin low content in patients with CHC) is affected by pronounced dysbiotic shifts of microbial homeostasis of the big intestine with low content of bifid bacteria and lactic acid bacilli, and high frequency of *Candida* fungi appearance. This fact was confirmed by the much lower intensity of interrelations between enzymic activity, absence of correlations between microorganisms in CHB, and a change in their interrelations with enzymes. The indices of metabolic processes indicate desynchronization of detoxication and metabolic functions in the liver and development of intestine microbiocenosis. After a course of therapy with application of probiotic preparations, optimization of the big intestine microflora an increased number of bifid bacteria and lactic acid bacilli was registered. The low content of *Candida* fungi as well as activation of their functions contributed to the increase in the liver functional ability and resulted in lower enzymatic activity (AAT, GGT). It lead to the increase in the content of total and direct bilirubin in the patients with CHB and CHC, to the high content of albumins in CHC. The changes were reflected in restored correlations between microorganisms, elevated enzymatic activity, and parameters of metabolic processes.

Key words: liver, viruses of Hepatitis B and C, dysbacteriosis

REFERENCES

1. Baranovskiy A. Yu., Kondrashina O. A. *Disbakterioz kishechnika* [Dysbacteriosis of the intestine]. Moscow, Piter Publ., 2008. 240 p.
2. Bel'mer S. V., Malkoch A. V. Intestinal microflora and the value of prebiotics for its functioning [Kishechnaya mikroflora i znachenie prebiotikov dlya ee funktsionirovaniya]. *Lechashchiy vrach* [Physician]. 2006. № 4. P. 60–65.
3. Bondarenko V. M., Gracheva N. M. Probiotics, prebiotics and synbiotics in the treatment and prevention of intestinal dysbiosis [Probiotiki, prebiotiki i sinbiotiki v terapii i profilaktike kishechnykh disbiozov]. *Farmateka* [Farmateka]. 2003. № 7. P. 56–63.
4. Bueverov A. O., Bogomolov P. O., Maevskaya M. V. Pathogenetic treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a study of the effectiveness, safety [Patogeneticheskoe lechenie nealkogol'nogo steatogepatita: obosnovanie effektivnosti, bezopasnost']. *Ter. arkhiv* [Ter archive]. 2007. № 8. P. 88–92.
5. Zakirov I. G. Microecology of the large intestine in patients with chronic viral hepatitis [Mikroekologiya tolstogo kishechnika bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami]. *Kazanskiy med. zhurn.* [Kazan Medical Journal]. 2002. № 1. P. 38–40.
6. Ivashkin V. T., Denisov N. L. Local immunity and microbiocenosis in bowel diseases [Mestnyy immunitet i mikrobiotsenoz pri zabolevaniyakh kishechnika]. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009. № 6. P. 11–16.
7. Lobzin Yu. V., Makarova V. G., Korvyakova E. R. i dr. *Disbakterioz kishechnika: Rukovodstvo dlya vrachey* [Dysbacteriosis of the intestine: Doctors' manual]. St. Petersburg, FOLIANT Publ., 2006. 256 p.
8. Maev I. V., Samsonov A. A., Plotnikov E. Yu. i dr. Probiotics and prebiotics in clinical practice [Probiotiki i prebiotiki v klinicheskoy praktike]. *Farmateka* [Farmateka]. 2011. № 5. P. 33–40.
9. Maevskaya M. V. Possible use of probiotics in gastroenterology [Vozmozhnosti primeneniya probiotikov v gastroenterologii]. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009. № 6. P. 65–72.
10. Maksimov S. L., Tsarenko S. P., Kravchenko A. V. i dr. Markers of chronic hepatitis B in HIV-infected patients and approaches to therapy [Markery khronicheskogo gepatita B u bol'nykh VICH-infektsiei i podkhody k terapii]. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2010. Vol. 20. № 5. P. 22–26.
11. Mayanskiy A. N. Dysbacteriosis: a modern view on the problem [Disbakterioz: sovremennyy vzglyad na problemu]. *Novye med. tekhnologii* [New medical Technologies]. 2002. № 2. P. 28–30.
12. *Otraslevoy standart "Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishechnika" OST 91500.11.0004–2003, Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF № 231 ot 09.06.2003* [Url Standard Protocol for patient management. Dysbacteriosis of the intestine. The Ministry of health of the Russian Federation № 231 of 09.06.2003].
13. Pavlov Ch. S., Bakulin I. G. Virus hepatitis B – the main etiological factor of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma [Virus gepatita B – osnovnoy etiologicheskii faktor khronicheskogo gepatita, tsirroza pecheni i gepatotsellyulyarnoy kartsinomy]. *Rus. med. zhurnal* [Rus. Medical Journal]. 2008. № 4. Vol. 16. P. 157–160.
14. Petukhov V. A., Sternina L. A., Travkin A. E. Violations of the liver and dysbiosis under lipid distress-syndrome Savelyeva: a modern view on the problem [Naruseniya funktsiy pecheni i disbioz pri lipidnom distress-sindrome Savel'eva: sovremennyy vzglyad na problemu]. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2004. Vol. 6. № 6. P. 406–409.
15. Podymova S. D. *Bolezni pecheni* [Liver Disease]. Moscow, Medicine Publ., 2005. 767 p.
16. Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Teterina L. A. Intestinal dysbiosis and chronic liver disease [Disbioz kishechnika i khronicheskoe zabolevaniya pecheni]. *Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti* [St. Petersburg Medical Gazette]. 2010. № 2. P. 61–65.
17. Seliverstov P. V., Chikhacheva E. N., Teterina L. A. Disorders' correction of microbiocenosis in intestines in the face of chronic liver disease [Korreksiya narusheniy mikrobiotsenoza kishechnika na fone khronicheskikh zabolevaniy pecheni]. *Vrach* [Doctor]. 2011. № 3. P. 18–24.
18. Sozinov A. S. Intestinal microflora and concomitant diseases of the gastrointestinal tract in patients with chronic viral hepatitis b and C [Kishechnaya mikroflora i soputstvuyushchie zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami B i C.]. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* [Journal of Microbiology, epidemiology and immunology]. 2002. № 1. P. 61–64.
19. Solov'eva N. V., Bazhukova T. A., Agafonov V. M. Probiotic correction of violations of the liver and microecology of the large intestine in chronic viral hepatitis [Probioticheskaya korrektsiya narusheniy funktsiy pecheni i mikroekologii tolstoy kishki pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2012. № 3. P. 37–41.
20. Sologub T. V., Esaulenko E. V., Romantsov M. G., Folitar I. V., Maleev V. V. Carriers of HBs A condition or a disease? [Nositel'stvo HBs Ag: sostoyanie ili bolezni?]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases]. 2008. № 3. Vol. 6. P. 5–10.
21. Tkachenko E. N., Suvorova A. N. *Disbioz kishechnika: Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu* [Intestinal Dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment]. St. Petersburg, InformMed Publ., 2009. 278 p.