

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.36-092: 616.36-002.2-022

Соловьева Н.В., Давидович Н.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М.

Роль нарушений микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, г. Архангельск, Россия, пр. Троицкий, д.51

Цель исследования — установить роль нарушений микробиоценоза толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С. **Методика.** Изучен состав микрофлоры кишечника, содержание некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) у больных хроническими гепатитами В и С. **Результаты.** На фоне увеличения активности АСТ, АЛТ и повышения содержания общего и прямого билирубина в сыворотке крови выявлены дисбиотические нарушения толстой кишки со снижением количества облигатных представителей микрофлоры: бифидо- и лактобактерий. Отмечено повышение численности условно-патогенных (грибов рода Кандида, протея и клостридий) микроорганизмов. Появление представителей микрофлоры с признаками экзо- и эндотоксичности приводило к повреждению мембран клеток эпителия кишечника, цитолизу, что проявилось снижением сорбционной способности. Нарушалась неспецифическая иммунная защита, что проявлялось в уменьшении количества активных фагоцитов. Нарушение участия микроорганизмов в белковом обмене заключалось в уменьшении содержания апо-А и апо-В липопротеинов. Угнетение функций нейтрофилов (снижение процента активных нейтрофилов) и резкое снижение сорбционной активности энтероцитов у больных хроническим гепатитом В и С свидетельствуют о развитии транслокации условно-патогенных микроорганизмов в кровотоки и повышении проницаемости кишечной стенки для эндотоксинов грамотрицательных бактерий. Эндотоксины (липолисахариды бактерий), взаимодействуя с макрофагами печени, вызывали высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1), которые, в свою очередь, усиливали повреждение печени. **Заключение.** Поражение печени при вирусных хронических гепатитах В и С сопровождается дисбиозом кишечника с транслокацией эндотоксинов грамотрицательных бактерий в кровотоки, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1), усиливающих повреждение печени. В свою очередь, нарушение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при патологии печени приводят к развитию дисбиоза.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, дисбиоз, печень, хронические вирусные гепатиты В и С, цитокины.

Для цитирования: Соловьева Н.В., Давидович Н.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М. Роль нарушений микрофлоры толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 92–98.

Для корреспонденции: Соловьева Наталья Владиславовна, доктор мед. наук, доц., зав. каф. патологической физиологии ГБОУ ВПО СГМУ, patophiz@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.10.2016

Solov`eva N.V., Davidovich N.V., Bazhukova T.A., Agafonov V.M.

The role of gut microflora in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C

GBOU VPO «Northern State Medical University», 163000, Arkhangelsk, pr. Troitskiy, 51

The purpose — to establish the role of violations microbiocenosis colon in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C. **Methods.** The study of the composition of the intestinal microflora, the content of some pro-inflammatory cytokines (IL-1 and TNF- α) in patients with chronic hepatitis B and C. **Results.** In the present study, the authors show the composition of the intestinal microflora, the content of certain pro-inflammatory cytokines (IL-1 and TNF-alpha) in patients with chronic hepatitis B and C. It has been shown that with increased enzymatic activity of blood serum and bilirubin metabolic changes (high levels of total and direct) were revealed disbiotic disorders of the colon with reduction in the number of representatives of obligate microflora: bifidobacteria and lactobacilli. It is also noted the increase number of opportunistic (Candida fungi, Proteus and Clostridium) microorganisms. The appearance of the microflora representatives with signs of exo- and endotoxicity resulted in cell membranes of the intestinal epithelial cells damage, cytolysis, which manifested itself in violation of the sorption capacity, disruption of nonspecific protection factors and reduced number of active phagocytes. Vio-

lation of the microorganisms participating in protein metabolism led to the reduction of apo A and apo B lipoproteins content. Inhibition of neutrophil function (reduced percentage of active neutrophils) and a sharp decline in sorption activity of enterocytes in patients with chronic hepatitis B and C show the development of conditionally pathogenic microorganisms translocation into the bloodstream and increase the permeability of the intestinal wall for endotoxins of gram-negative bacteria. Endotoxins interact with the macrophages of the liver, causing the release of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1), which, in turn, increased the liver damage.

Keywords: intestinal microflora; dysbiosis; liver; chronic viral hepatitis B and C; cytokines.

For citation: Solov'eva N.V., Davidovich N.V., Bazhukova T.A., Agafonov V.M. The role of gut microflora in the mechanisms of liver damage in chronic hepatitis B and C. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(1): 92–98. (in Russ.).

For correspondence: Natalia V. Solov'eva, Doctor of Medical Sciences, Head of Pathological Physiology Department in Northern State Medical University, 51, Troitskiy prospect, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation, e-mail: patophiz@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.10.2016

Введение

Микрофлора кишечника и печень играют ведущую роль в осуществлении процессов детоксикации организма, метаболизма белков и липидов, рециркуляции желчных кислот, формировании иммунного ответа и поддержании гомеостаза [1, 2]. Их взаимодействие определяется тем, что содержимое кишечника, всасывающееся в порталный кровоток, активирует функции печени, которая, в свою очередь, влияет на кишечник за счёт секреции желчи в его просвет [2]. Снижение детоксикационной функции микрофлоры способствует увеличению нагрузки на ферментативные системы печени и возникновению в ней структурных и функциональных нарушений, что в целом приводит к взаимоотягощающему поражению как кишечника, так и печени [3]. В структуре заболеваний, ведущих к развитию хронического поражения печени, важное место занимают вирусные инфекции: гепатит В (HBV-инфекция) и С (HCV-инфекция) [4]. По данным литературы и данным результатов собственных исследований, дисбиотические нарушения толстой кишки встречается у абсолютного большинства (80–95%) больных хроническими вирусными гепатитами [5, 6]. Однако до сих пор остаются малоизученными механизмы участия микрофлоры кишечника в этиопатогенезе хронических поражений печени и особенности влияния дисбиоза на тяжесть течения вирусных гепатитов.

Цель работы — установить роль нарушений микробиоценоза толстой кишки в механизмах повреждения печени при хронических гепатитах В и С.

Методика

Под наблюдением находилось 78 больных хроническими вирусными гепатитами, проходивших стационарное лечение в гепатологическом отделении центра инфекционных болезней ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» г.Архангельска за период с 2010 по 2015 гг. (53,8% мужчин и 46,2% женщин). Больные были разделены на группы: Первую группу составили 43 пациента с хронической HBV-инфекцией, 2-ю — 35 больных с хронической HCV-инфекцией. Верификация диагноза проводилась с помощью обнаружения специфических серологических маркеров вирусов гепатита В и С методом иммуноферментного анализа на базе вирусологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области» с использованием системы «АмплиСенс». Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливался в соответствии с современными требованиями, с учётом классификации хронических гепатитов; степень активности в выборке — умеренная и слабовыраженная В.18.1 и В.18.2 (Лос-Анджелес, 1994 г., МКБ 10 пересмотр, 1997 г.) [7, 8]. От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведено биохимическое исследование сыворотки крови с определением активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержания общего и прямого билирубина, показателей белкового и липидного обмена — общего белка, альбуминов.

Иммунологическое исследование включало определение: в сыворотке крови содержания интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей (ФНО- α), компонентов системы комплемента С3 и С4; содержания циркулирующих активных комплексов (ЦИК) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Иммунологические исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор Бест», Россия) с чувствительностью от 0 до 5 пг/мл и динамическим диапазоном 0—1000 пг/мл в соответствии с инструкциями по применению тест-систем и оборудования — Иммуноферментный планшетный анализатор «Reader 2020» (пр-во Швеция).

Цитограмму отделяемого слизистой прямой кишки, сорбционную способность эпителиоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов подсчитывали в мазках кала, окрашенных по методу Романовского-Гимза из расчета на 100 клеток. В фекалиях определяли фагоцитарную активность нейтрофилов с помощью тест-набора компании «Реакомплекс» (Россия), активность нейтрофилов определяли в процентах, интенсивность фагоцитоза — по фагоцитарному числу. Методика изучения состава микрофлоры кишечника описана ранее [6].

Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведен с помощью пакета программ для статистической обработки данных SPSS 15.0. Поскольку в большинстве выборок было выявлено неправильное распределение, то использовались непараметрические критерии. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Для оценки состояния функций печени и микробиоценоза толстой кишки выполнено исследование случай—контроль. Проведено сравнение биохимических, микробиологических и иммунологических показателей между группами больных хронической HBV- и HCV-инфекцией и группой практически здоровых лиц — контрольная группа (независимые выборки). Для сравнительного анализа абсолютных различий этих выборок использован критерий Манна—Уитни, а для сравнительного анализа относительных различий использован критерий Фишера.

Корреляционный анализ проведен с вычислением коэффициента тау-Кендал (τ). Связь между показателями оценивали, как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $\tau > 0,70$, имеющую среднюю силу при τ от 0.69 до 0.30 и как слабую при $\tau < 0,29$.

Результаты и обсуждение

Состояние дисбиоза толстой кишки с преобладанием тяжелых степеней имело место у 86,1% больных с хронической HBV-инфекцией и у 91,8% — хронической HCV-инфекцией. При исследовании микрофлоры толстой кишки установлено угнетение роста облигатных микроорганизмов. Так, выявлено снижение численности бифидобактерий на 11,2% ($p = 0,03$) у больных с хронической HBV-инфекцией и лактобактерий — на 17,9% ($p = 0,04$) при хронической HBV-инфекции и на 18,3% ($p = 0,04$) при хронической HCV-инфекции по сравнению с контрольной группой. Статистически значимо ниже была частота встречаемости энтерококков у больных с хронической HBV- и HCV-инфекцией (в 2 и 3,6 раза соответственно), но выше оказалась встречаемость грибов рода Кандида — в 1,4 раза в обоих случаях. У всех больных высевались клостридии, протей, которые отсутствовали у здоровых лиц. Частота встречаемости золотистого стафилококка была выше в 1,7 раза при хронической HBV-инфекции и в 1,5 раза при хронической HCV-инфекции по сравнению с контрольной группой.

Количественный учет биомассы микрофлоры показал увеличение доли условно-патогенных энтеробактерий при хронической HCV-инфекции до $8,4 \cdot 10^2$ КОЕ/г и до $6,9 \cdot 10^3$ КОЕ/г у больных хронической HBV-инфекцией; численность золотистых стафилококков при хронической HBV-инфекции составила $3,8 \cdot 10^5$ КОЕ/г, при хронической HCV-инфекции — $3,1 \cdot 10^5$ КОЕ/г против $4,2 \cdot 10^3$ КОЕ/г у практически здоровых лиц. Содержание грибов рода Кандида у больных хронической HBV-инфекцией составляло $7,5 \cdot 10^5$ КОЕ/г, при хронической HCV-инфекции $3,4 \cdot 10^5$ КОЕ/г при $3,7 \cdot 10^4$ КОЕ/г в контроле.

Известно, что количественные и качественные нарушения нормофлоры приводят к изменению колонизационной резистентности, сопровождаются уменьшением выработки интерферона и лизоцима, что вызывает снижение резистентности слизистой оболочки ЖКТ, нарушение процесса пищеварения и усиление действия токсических экзо- и эндогенных веществ. Это создает условия для активации аппарата вирулентности УПМ, делая возможным их прорыв через физиологические барьеры организма с развитием эндогенной инфекции [2, 3]. В данном исследовании нарушение баланса между облигатными и условно-патогенными микроорганизмами привело к увеличению численности представителей микрофлоры с признаками токсичности и угнетению факторов неспецифической защиты толстой кишки, что проявлялось статистически значимым уменьшением содержания активных фагоцитов у больных с хронической HBV- и HCV-инфекцией (на 14,1% и 20,9% соответственно) (табл. 1).

Отмечалось значительное снижение сорбционной способности эпителия — менее 50 ед./кл. у пациентов обеих групп, в то время как у практически здоровых лиц данный показатель был равен 101 ед./кл. Низкая сорбционная способность энтероцитов может быть связана с дефицитом sIgA, низкий уровень которого зарегистрирован у 29,1% больных с хронической HBV-инфекцией и у 37,1% — хронической HCV-инфекцией, что, в свою очередь, обусловлено резким уменьшением содержания лактобактерий и энтерококков у данных больных. Изменение сорбционной способности играет роль в задержке освобождения ЖКТ от патогенов и токсических продуктов их метаболизма, в то время как повышение содержания гемолитических и лактозонегативных кишечных палочек провоцирует поступление данных веществ в кровотоки.

Установлено, что при состояниях, способствующих увеличению поступления эндотоксина в кровотоки, отмечается угнетение клеточного и гуморального антиэндотоксического иммунитета [9]. У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение численности ЦИК в 2,1 раза, что статистически значимо по сравнению с контролем. Дефицит фагоцитарной защиты инициирует сдвиги патологических иммунокомплексных реакций, что подтверждается обнаружением сильных статистически значимых положительных корреляционных взаимосвязей фагоцитарного числа с ЦИК ($\tau = 0,72$) у больных хронической HBV-инфекцией. Подобные корреляции проявлялись в отношении ЦИК с числом активных фагоцитов ($\tau = 0,82$; $\rho = 0,03$) у больных хронической HBV-инфекцией, отрицательные — с содержанием бифидобак-

терий ($\tau = -0,91$; $\rho = 0,03$) у больных хронической HCV-инфекцией. Выраженные количественные сдвиги облигатной микрофлоры способствовали транслокации УПМ и всасыванию их эндотоксинов, что подтверждалось увеличением титра антител к грибам рода Кандида в 25% случаев у больных хронической HBV-инфекцией, и 35% — у больных с хронической HCV-инфекцией, а также обнаружением антител к золотистому стафилококку у 20% больных хронической HCV-инфекцией. Отмечены статистически значимые отрицательные корреляции содержания грибов рода Кандида с sIgA при хронической HBV-инфекции ($\tau = -0,72$; $\rho = 0,05$) и при хронической HCV-инфекции ($\tau = -0,82$; $\rho = 0,03$), что свидетельствует о снижении уровня местного иммунитета при наличии выраженного дисбиоза у больных с хронической HBV- и HCV-инфекцией.

Таким образом, уменьшение процента активных нейтрофилов и резкое снижение сорбционной активности энтероцитов у больных хронической HBV- и HCV-инфекцией свидетельствует о наличии транслокации УПМ в кровотоки и повышении проницаемости кишечной стенки для эндотоксинов (ЛПС) грамотрицательных бактерий.

Взаимодействие ЛПС с рецепторами клеток-мишеней стимулирует выработку цитокинов с полимодальными эффектами локального и системного действия. ЛПС грамотрицательных бактерий поглощаются фагоцитами (лейкоцитами, макрофагами, Купферовскими клетками печени). Указанные клетки активируются, синтезируют и секретируют в окружающую среду провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) [10, 11], о чем

Таблица 1

Характер факторов резистентности толстой кишки у больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С в 1 сут. (M \pm σ)

| Показатели | Контрольная группа, n = 31 | I группа, n = 43 | p к-I гр. | II группа, n = 35 | p к-II гр. |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------|-----------|-------------------|------------|
| Фагоцитарный показатель (ед./кл.) | 16,40 \pm 2,35 | 17,20 \pm 2,05 | p = 0,03 | 16,01 \pm 1,83 | p = 0,14 |
| % активных фагоцитов | 56,25 \pm 3,89 | 48,40 \pm 3,85 | p < 0,001 | 44,50 \pm 1,57 | p < 0,001 |
| ЦИК (г/л) | 1,50 \pm 0,09 | 3,10 \pm 0,55 | p < 0,001 | 3,10 \pm 0,1 | p < 0,001 |
| Сорбционная активность (ед./кл.) | 101,01 \pm 0,08 | 49,0 \pm 2,16 | p < 0,001 | 48,0 \pm 2,45 | p < 0,001 |
| sIgA (г/л) | 1,24 \pm 0,18 | 0,88 \pm 0,19 | p < 0,001 | 0,78 \pm 0,11 | p < 0,001 |

Таблица 2

Содержание ФНО- α , ИЛ-1, С3 и С4 сыворотки крови у больных хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С в 1 сут. (M \pm σ)

| Показатели | Контрольная группа, n = 31 | I группа, n = 43 | p к-I гр. | II группа, n = 35 | p к-II гр. |
|-----------------------|----------------------------|------------------|-----------|-------------------|------------|
| ФНО- α (пг/мл) | 0,16 \pm 0,01 | 0,58 \pm 0,03 | p < 0,001 | 0,71 \pm 0,04 | p < 0,001 |
| ИЛ-1 (пг/мл) | 18,30 \pm 1,91 | 42,80 \pm 8,20 | p < 0,001 | 43,7 \pm 7,90 | p < 0,001 |
| С3 (г/л) | 1,12 \pm 0,27 | 1,65 \pm 0,34 | p < 0,001 | 1,87 \pm 0,16 | p < 0,001 |
| С4 (г/л) | 0,32 \pm 0,02 | 0,72 \pm 0,04 | p < 0,001 | 0,77 \pm 0,05 | p < 0,001 |

свидетельствуют статистически значимые данные об увеличении содержания ФНО- α у больных хронической HBV- и HCV-инфекцией (в 3,6 и 4,4 раза). У пациентов с хронической HBV-инфекцией зарегистрировано более высокое содержание ИЛ-1 (в 2,4 раза) по сравнению с контролем (табл. 2).

Появление указанных цитокинов привело к развитию реакции воспаления за счет статистически значимой активации синтеза комплемента и увеличения уровня С3 у больных хронической HBV- и HCV-инфекцией (на 32,2% и на 40,2% соответственно). Показатель С4 при хронической HBV- и HCV-инфекции значимо возрастал (на 55,5% и на 57% соответственно).

Изменения кишечного микробиоценоза наблюдались на фоне статистически значимого повышения активности ферментов: АСТ — в 2 раза при хронической HBV-инфекции и в 1,5 раза — при хронической HCV-инфекции; активность АЛТ возросла в 3 раза у больных с хронической HBV-инфекцией, в 2,5 раза — при хронической HCV-инфекции; активность ГГТ также была существенно выше у больных хронической HBV- и HCV-инфекцией (в 2,2 раза и в 2,4 раза соответственно) по сравнению с контролем. У пациентов обеих обследуемых групп наблюдались явления холестаза. Так, содержание общего билирубина в сравнении с контрольной группой было значимо выше у больных хронической HBV-инфекцией в 2 раза, у пациентов хронической HCV-инфекцией — в 1,67 раза; прямого билирубина — в 2,5 раза и в 2 раза соответственно. Все изменения статистически значимы. Содержание альбуминов по сравнению с контрольной группой было ниже на 8,7% у пациентов хронической HCV-инфекцией.

У пациентов обеих групп изменился характер взаимосвязей микроорганизмов с активностью ферментов по сравнению с контрольной группой. Так, при хронической HCV-инфекции отмечались взаимосвязи числа кишечной палочки с активностью АЛТ ($\tau = -0,47$; $\rho = 0,009$), тогда как у здоровых лиц имели место корреляции кишечной палочки с АСТ ($\tau = -0,37$; $\rho = 0,03$), энтерококков также с АСТ ($\tau = -0,42$; $\rho = 0,01$).

При начальных дисбиотических нарушениях в толстом отделе кишечника без нарушения функций печени на фоне снижения содержания факультативных анаэробных представителей (кишечная палочка и энтерококки) может происходить повышение выработки АСТ, поскольку этот фермент содержится в тканях различных органов. Однако при наличии иммунного повреждения гепатоцитов при хронических гепатитах происходит повышение активности АЛТ, являющегося «истинно печеночным» ферментом. Проявления синдрома цитолиза в виде повышения

активности АЛТ и, следовательно, снижение детоксикационной функции печени, усугубляется снижением численности и функций кишечной палочки.

Наблюдались взаимосвязи микроорганизмов с показателями пигментного обмена. У больных хронической HBV-инфекцией обнаружены положительные корреляции энтерококков с содержанием общего билирубина ($\tau = 0,34$; $\rho = 0,04$). Мы полагаем, что в связи с уменьшением поступления билирубина в кишечник при синдроме холестаза, который имел место у больных с хронической HBV-инфекцией, наблюдался избыточный рост УПМ, нарушение колонизационной резистентности, детоксикационной, метаболической и иммунной функции кишечника. Наличие взаимосвязей между биохимическими и микробиологическими показателями указывает на включение микроорганизмов толстой кишки в метаболические процессы.

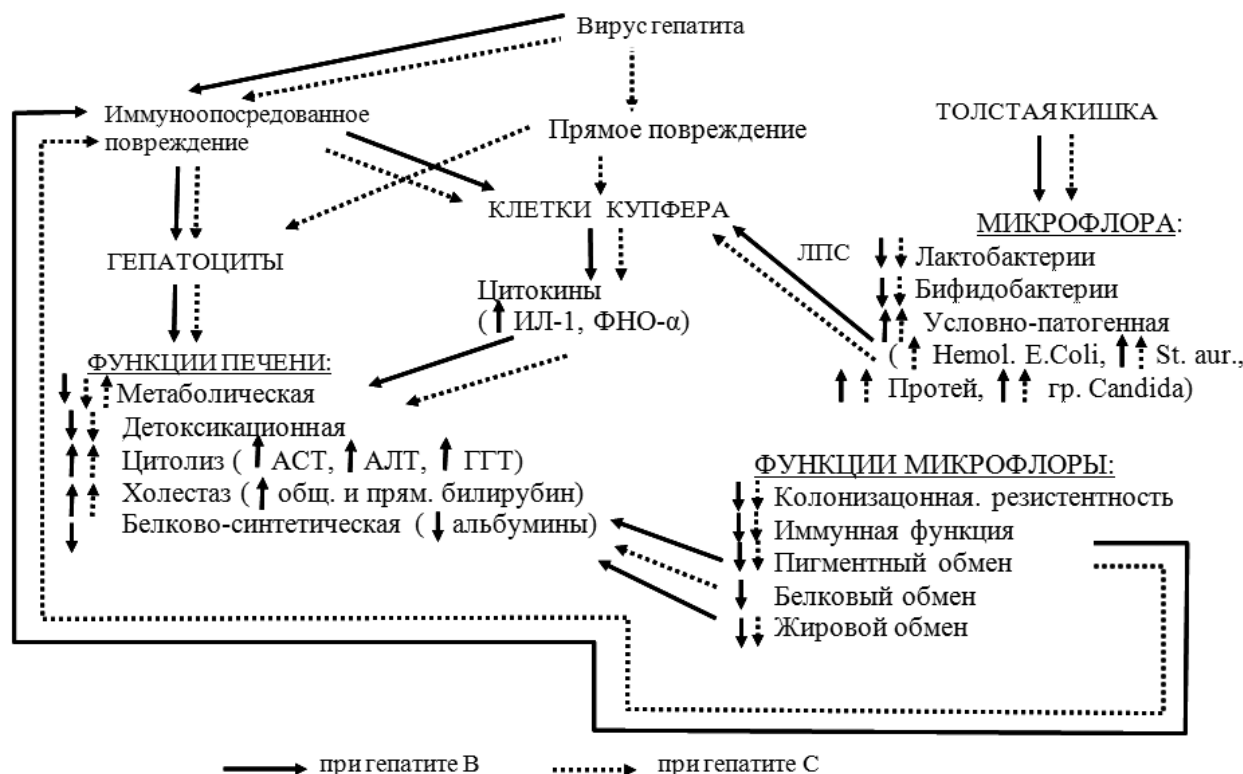
При хронической HCV-инфекции имели место взаимосвязи клостридий с содержанием прямого билирубина ($\tau = 0,70$; $\rho < 0,001$). У практически здоровых лиц подобных корреляций выявлено не было.

Патология печени сопровождается развитием холестаза, что усугубляет дисбиотические нарушения в кишечнике. Вследствие отсутствия желчи усиливается рост представителей факультативной микрофлоры (энтерококков), что также приводит к нарушениям функций кишечника, усилению детоксикационной нагрузки на печени.

Известно, что энтероциты принимают участие в синтезе некоторых белков, в частности, В-48 (апо-В) [12, 13]. В условиях выявленного дисбиоза нарушался синтез белка энтероцитами. У пациентов с хронической HBV-инфекцией выявлены положительные корреляции численности лактобактерий с апо-В ($\tau = 0,74$, $\rho = 0,008$).

У больных с хронической HBV-инфекцией численность лактобактерий находилась в обратной зависимости от содержания альбуминов ($\tau = -0,39$; при $\rho = 0,03$) и аполипопротеинов апо-А, синтезируемых в печени ($\tau = -0,53$, $\rho = 0,021$). У пациентов хронической HCV-инфекцией были также обнаружены отрицательные корреляции численности кишечной палочки с альбуминами ($\tau = -0,47$; $\rho < 0,001$).

Полученные данные позволили сделать заключение, что имело место избыточное поступление эндотоксинов грамотрицательных бактерий, доказанное повышением их биомассы на 2—3 порядка, а также повышение числа условно-патогенных грамположительных представителей микрофлоры. Указанные повреждения приводили к повышению проницаемости мембран, опосредованных снижением процента активных фагоцитов и повышением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α) (рисунк).



Нарушения функции печени и микрофлоры толстой кишки при хронических гепатитах В и С

На фоне снижения клеточно-опосредованной защиты происходила транслокация продуцирующих эндотоксин условно-патогенных микроорганизмов, отмечалось образование антител к грибам рода Кандида и стафилококкам, снижение детоксикационной функции облигатной микрофлоры толстой кишки (содержания бифидо- и лактобактерий и энтерококков), что приводило к уменьшению сорбционной способности и нарушению регуляции уровня sIgA.

Повышенное содержание гемолитических и метаболически неактивных E. coli провоцировало избыточное поступление продуктов гниения. Указанные изменения приводили к снижению метаболической функции микрофлоры, связанной с нарушением транспорта веществ, что проявлялось снижением содержания белка и альбуминов, резким снижением продукции аполипопротеинов А и В в кишечнике, что могло привести к нарушениям белкового обмена.

Заключение

Таким образом, поражения печени при вирусных хронических гепатитах В и С сопровождаются нарушением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры с уменьшением количества облигатных представителей (бифидо- и лактобактерий) и появлением микроорганизмов с признаками экзо- и эндотоксич-

ности. Последнее приводит к повреждению клеточных мембран клеток эпителия кишечника, нарушению сорбционной способности, факторов неспецифической защиты в виде снижения количества активных фагоцитов, нарушению синтеза белка (апоВ). В этих условиях происходит транслокация условно-патогенных микроорганизмов в кровоток и повышение проницаемости кишечной стенки для эндотоксинов грамотрицательных бактерий, которые взаимодействуя с макрофагами печени, способствуют высвобождению провоспалительных цитокинов (ФНО-α и ИЛ-1), усиливающих повреждение печени. В то же время нарушение процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при поражениях печени провоцируют развитие дисбиоза.

References

1. Ekihiro Seki, Bernd Schnabl Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *The Journal of Physiology*. 2012; 590(3): 447-58.
2. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A., Cariello R., Tuccillo C., Cotticelli G. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011; 43(6):431-8.
3. Gyongyi Szabo, Shashi Bala, Jan Petrasek, Arijet Gattu Gut-Liver Axis and Sensing Microbes. *Digestive diseases*. 2011; 28(6): 737-44.

4. World Health Organization. *Hepatitis C factsheet*. №164. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (accessed 5 March 2016).
5. Zakirov I.G. Colon microecology of patients with chronic viral hepatitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; 83(2):38-40. (in Russian)
6. Solov'eva N.V., Lebedeva O.V., Bazhukova T.A., Agafonov V.M., Zykova N.N. Abnormal liver function and colon microbiocenosis in chronic viral hepatitis. *Infektsionnye bolezni*. 2009; 2: 13- 6. (in Russian)
7. Yang A.L., Kashyap P.C. A clinical primer of the role of gut microbiome in health and disease. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2015; 36(1):1-13.
8. Serov V.V., Severgina L.O. Morphological criteria for assessing the etiology, degree of activity and process steps in viral chronic hepatitis B and C. *Arkhiv Patologii*. 1996; 4: 61-4. (in Russian)
9. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011; 55: 245-264.
10. Likhoded V.G. *Endotoxin immunity in the esherikhia population regulation of intestinal microflora. [Antiendotoksinovyy immunitet v regulyatsii chislennosti esherikhioznoy mikroflory kishechnika]*. Moscow: Meditsina; 2007. (in Russian)
11. Resta-Lener S., Barret K. Live probiotics protect intestinal cells from the effects of infection with invasive *Escherichia coli*. *Gut*. 2003; 52: 988-97.
12. Yan F., Polk D. Probiotic bacterium prevent cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002. 27; 277(52):50959-65.
13. Kol'man Ya., Rem K.G. *Transparent biochemistry. [Naglyadnaya biokhimiya]*. Moscow: Binom Laboratoriya Znaniy; 2011. (in Russian)

Сведения об авторах:

Давидович Наталия Валерьевна, аспирант каф. патологической физиологии СГМУ, e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Бажукова Татьяна Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии СГМУ, e-mail: bta@atnet.ru

Агафонов Владимир Михайлович, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней СГМУ, e-mail: va-gaf1@rambler.ru