

КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕБИОТИКА
МУКОФАЛЬК® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ПЕЧЕНОЧНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА
ТОЛСТОЙ КИШКИ**

Усовершенствованная медицинская технология




Санкт-Петербург
2010

КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

СОГЛАСОВАНО

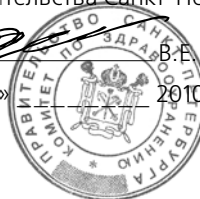
Главный гастроэнтеролог
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга

 проф. Е.И. Ткаченко
« ____ » _____ 2010 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель председателя
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга

 В.Е. Жолобов
« ____ » _____ 2010 г.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕБИОТИКА МУКОФАЛЬК® У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Усовершенствованная медицинская технология

Санкт-Петербург
2010

УДК [615.244Мукофальк:616.345](083.13)

ББК 52.81я81+54.133я81

Э94

Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне дисбиоза толстой кишки : усовершенствованная мед. технология / Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, М-во здравоохранения и соц. развития Российской Федерации, Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова ; [разраб. В. Г. Радченко и др.]. - Санкт-Петербург, 2010. - 40 с. : ил. - ISBN 978-5-903274-41-3.

Показана эффективность применения пищевых волокон (ПВ) (psyllium) у пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне дисбиоза. Отмечено влияние ПВ на течение основного заболевания, восстановление микрофлоры толстой кишки и прогрессирования печеночной энцефалопатии.

Препарат Мукофальк®, содержащий растительные пищевые волокна из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), известного также как псиллиум (psyllium), отвечает всем характеристикам пребиотических препаратов, уравнивает состояние кишечного микробиоциноза, положительно влияет на клиническую картину заболевания, обладая иммуномодулирующим действием, способствует улучшению психологического статуса и повышению качества жизни пациентов.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, дерматологов, хирургов.

Методические рекомендации разработаны в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова проф. В.Г. Радченко, проф. А.Н. Суворовым, доц. С.И. Ситкиным, асс. П.В. Селиверстовым, асп. Тетериной Л. А.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены на научно-координационном Совете СПбГМА им. И.И. Мечникова 31 мая 2010 года.

Рецензенты: Заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Петрозаводского государственного университета, профессор, д.м.н. О.П. Дуданова; заместитель главного врача по терапии, заведующий общесоматическим отделением Всероссийского центра экстремальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, профессор, д.м.н. О.А. Саблин.

ISBN 978-5-903274-41-3

© Коллектив авторов

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
I. Причины, классификация	4
II. Патогенез печеночной энцефалопатии	6
III. Клинические симптомы печеночной энцефалопатии	11
IV. Диагностика печеночной энцефалопатии	13
V. Изменения микрофлоры толстой кишки при ХЗП.	15
VI. Лечение печеночной энцефалопатии	20
1. Пути коррекции печеночной энцефалопатии.	20
2. Коррекция дисбиоза толстой кишки	21
VII. Состав препарата Мукофальк®	25
VIII. Характеристика исследуемой группы пациентов и дизайн исследования. .29	
IX. Результаты исследования	30
1. Динамика количественных и качественных изменений состава микрофлоры у пациентов с ХЗП на фоне терапии.	30
2. Динамика печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне терапии	32
3. Динамика биохимических показателей крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени, с печеночной энцефалопатией и дисбиозом толстой кишки на фоне проводимой терапии	34
4. Динамика иммунологических показателей крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема препарата Мукофальк®.	35
Практические рекомендации.	35
Литература	37

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа хронических заболеваний печени (ХЗП) различной этиологии во всех индустриально развитых странах.

Ухудшение качества жизни, возникающее у пациентов ХЗП, связано с развитием у этих людей печеночно-клеточной недостаточности, а именно печеночной энцефалопатии. При этом нервно-психические нарушения при ПЭ в большинстве случаев потенциально обратимы и встречаются более чем у половины пациентов с ХЗП.

Термин «печеночная энцефалопатия» (ПЭ) – потенциально обратимое расстройство центральной нервной системы, обусловленное метаболическими расстройствами, возникающими в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ) является основной причиной преждевременного прекращения трудовой деятельности и досрочной пенсии по нетрудоспособности.

Патогенез развития ПЭ представляется многоуровневым полиорганным процессом, одним из звеньев которого является формирование дисбиоза кишечника. Нарушения кишечной микрофлоры встречаются более чем у 90% больных с ХЗП.

Применение препаратов, содержащих пищевые волокна, способствует устранению дисбиоза толстой кишки, что существенно улучшает прогноз заболевания, а тем самым увеличивает трудоспособность больных.

I. ПРИЧИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Печеночная энцефалопатия может наблюдаться при острой (фульминантной) печеночной недостаточности, обусловленной алкогольными, вирусными, токсическими гепатитами, отравлением алкоголем, промышленными ядами, грибами, лекарственными препаратами, ишемией печени (ишемический гепатит, синдром Бадда-Киари, хирургический шок) и др.

В 8–15% случаев причина острой печеночной недостаточности остается невыясненной. В развитии острой энцефалопатии вследствие массивного некроза печеночных клеток преобладают факторы паренхиматозной недостаточности, исходом которой чаще является эндогенная печеночная кома [18, 25].

При хронических заболеваниях печени печеночная энцефалопатия чаще возникает на фоне форсированного диуреза, желудочно-кишечных кровотечений, парацентеза, хирургических вмешательств, алкогольных эксцессов, инфекционных заболеваний, вследствие повышенного потребления белков, воспалительных заболеваний кишечника, порто-системном шунтировании. В таблице 1 представлены основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии.

Таблица 1. Основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии

1. Избыточное поступление белка	<ul style="list-style-type: none">- богатая белком диета- желудочно-кишечное кровотечение
2. Повышенный катаболизм белка	<ul style="list-style-type: none">- дефицит незаменимых аминокислот, альбумина- обширные гематомы- лихорадка- хирургические вмешательства- инфекция- гиперглюкагонемия
3. Наличие факторов, снижающих детоксикационную функцию печени	<ul style="list-style-type: none">- алкоголь- лекарственные препараты- экзо- и эндотоксины- инфекция- запор- стресс
4. Повышение активности фактора некроза опухоли (TNF- α).	
5. Связывание рецепторов ГАМК	<ul style="list-style-type: none">- производная бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина
6. Метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none">- ацидоз, азотемия- гипогликемия
7. Электролитные нарушения (парацентез, прием диуретиков)	<ul style="list-style-type: none">- снижение уровня калия, натрия, магния- повышение содержания марганца
8. Циркуляторные нарушения	<ul style="list-style-type: none">- гиповолемия- гипоксия
9. Подавление синтеза мочевины	<ul style="list-style-type: none">- прием диуретиков- снижение уровня цинка- ацидоз

Важная роль в развитии печеночной энцефалопатии отводится печеночно-клеточной (паренхиматозной) недостаточности. Согласно Чайлду-Пью выделяют три степени печеночно-клеточной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2. Классификация печеночно-клеточной дисфункции по Чайльд-Пью

Признаки	Градации (класс)		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л	<35	39-50	>51
Альбумин, г/л	>35	34-30	<29
Протромбиновый индекс, %	>60	40-59	<40
Состояние питания	отличное	хорошее	плохое
Асцит	нет	легко контролируется	резистентный
Энцефалопатия	нет	I-II стадия	III-IV стадия

Примечание: 1. каждый из приведенных показателей в градации «А» оценивается в 1 балл; эти же показатели в градации «В» оцениваются в 2 балла; а в градации «С» – 3 балла. По суммарным показателям выделяют три уровня печеночно-клеточной дисфункции: компенсированная – 5–6 баллов, субкомпенсированная – 7–9 баллов, декомпенсированная (предельная) – более 9 баллов. 2. Это прогностическая классификация, предложенная для оценки выживаемости. При компенсированном циррозе 10-летняя выживаемость составляет 47%, при декомпенсированном циррозе – 16%. Энцефалопатия у больных с хроническими заболеваниями печени может быть эпизодической со спонтанным разрешением или интермиттирующей, длящейся многие месяцы или даже годы.

II. ПАТОГЕНЕЗ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Современная модель патогенеза печеночной энцефалопатии при хронических заболеваниях печени является многофакторной, в формировании которой участвуют [24, 31, 32, 40]:

1. Эндогенные нейротоксины:

- аммиак
- меркаптаны, производные метианина
- коротко- и среднецепочечные жирные кислоты
- фенолы

2. Аминокислотный дисбаланс:

- повышение ароматических аминокислот: фенилаланин, тирозин, метионин, триптофан
- уменьшение уровня аминокислот с разветвленной цепью: лейцин, изолейцин, валин

3. Нарушение баланса нейротрансмиттеров:

- увеличение концентрации ложных нейротрансмиттеров: октопамин, фенилэтанолмин и др.
- Уменьшение уровня возбуждающих нейротрансмиттеров: дофамин, норадреналин
- Увеличение содержания тормозных нейротрансмиттеров: серотин, ГАМК

4. Изменение постсинаптических рецепторов:

- повышение активности бензодиазепиновых рецепторов: пикротоксин

5. Нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера:

- повышение проницаемости
- нарушение транспорта энергетических субстратов



Схема 1. Патогенез печеночной энцефалопатии

Одним из основных механизмов в этой модели выступает гипераммония, которая может быть экзогенного или эндогенного происхождения.

Основными источниками образования эндогенного аммиака являются:

- толстая кишка (гидролиз белка и мочевины интестинальной микрофлорой)
- мускулатура (пропорционально физической нагрузке, существенно повышается при гипокалиемии)
- тонкая кишка (распад тутамина – основного источника энергии клеток слизистой оболочки)
- печень (расщепление белков)

В организме человека два основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Эти системы поддерживают баланс между образованием и обезвреживанием аммиака (рис. 1, схема 2) [12, 13].

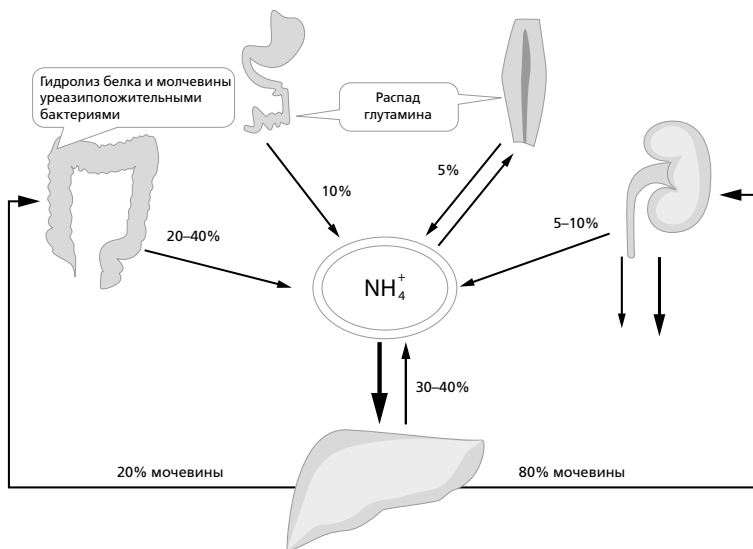


Рисунок 1. Обмен аммиака в организме

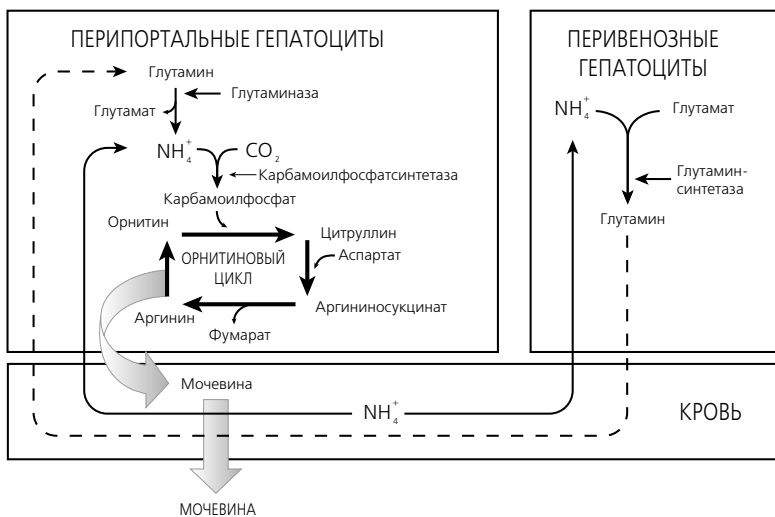


Схема 2. Обезвреживание аммиака в печени

Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом.

Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возник-

новению в ней метаболических и структурных изменений. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению микробиоты кишечника и в конечном итоге к развитию дисбиоза. Также у больных циррозом печени (ЦП) с печеночной энцефалопатией имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует большие количества газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло и способствующих увеличению проявления ПЭ.

Коллективом авторов, на кафедре внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК, СПбГМА им. И.И. Мечникова, было проведено исследование, показавшее, что при увеличении степени печеночной энцефалопатии наблюдается изменение микробиоценоза толстой кишки: происходит снижение количества лакто- и бифидобактерий, отмечается неуклонный рост числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий – *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и т.д., являющихся особо активными производителями аммиака. (график 1).

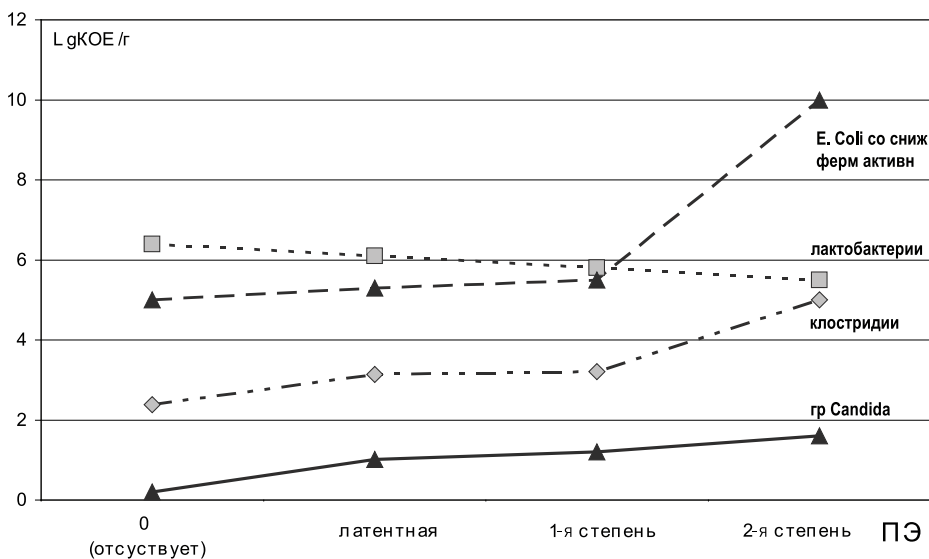


График 1. Изменение микрофлоры толстой кишки при печеночной энцефалопатии

Гипераммониемия также развивается вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также в результате порто-системного шунтирования крови [12].

Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов.

В астроцитах аммиак обезвреживается в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, накопление которого вызывает повышение осмоляльности и отек клеток.

Образование глутамина в астроцитах приводит к оттоку глутамата из функционирования малат-аспартатного челнока, что приводит к снижению синтеза АТФ, которую астроцит использует не только для внутренних энергетических потребностей, но и снабжает ею нейроны. Таким образом, гипераммониемия приводит к гипоэнергетическому состоянию центральной нервной системы.

Еще одним следствием образования глутамина в астроцитах является уменьшение концентрации глутамата и аспартата – возбуждающих нейротрансмиттеров.

Из головного мозга глутамин транспортируется в обмен на аминокислоты. При хронических заболеваниях печени в крови повышено содержание ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан) и уменьшено содержание аминокислот с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин). Соотношение этих аминокислот обозначается как коэффициент Фишера. В норме коэффициент Фишера должен составлять более 3,5, при циррозе печени этот показатель снижается до 1,5 [48].

Ароматические аминокислоты и аминокислоты с разветвленной боковой цепью при обмене на глутамин конкурируют за одни и те же транспортные системы, при повышении концентрации ароматических аминокислот они в больших количествах поступают в головной мозг. В этих условиях ферментные системы мозга оказываются не в состоянии обеспечить синтез обычных катехоламинов. [3].

Дополнительным фактором служит прямое торможение фенилаланином тирозин-3-монооксигеназы, что приводит к образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров – в-фенилэтанолamina и октопамина – веществ, структурно сходных с катехоламинами, но существенно менее активных в отношении действия на адренергическую систему (схема 3) [12, 13].

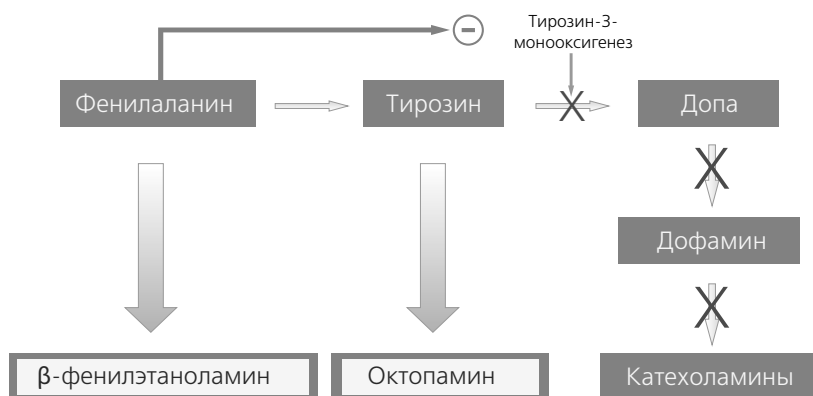


Схема 3. Синтез «ложных» нейротрансмиттеров при гипераммониемии

К группе эндогенных нейротоксинов также относятся меркаптан, который может усиливать нейротоксическое действие аммиака в результате торможения Na/K^+ -АТФазы, фенолы, будучи производными аминокислот фенилаланина и тирозина (образуются в кишечнике), также способствуют развитию комы (в экспериментальных исследованиях на животных). Коротко- и среднепечочные жирные кислоты образуются в результате метаболизма кишечной микрофлоры, а, возможно, и в результате нарушенного метаболизма в самой печени. Механизм их нейротоксичности связывают с торможением нейрональной Na^+/K^+ -АТФазы, угнетением синтеза мочевины в печени, вытеснением ими триптофана из связи с альбуминами, что приводит к увеличению потока триптофана в головной мозг [14].

Вышеперечисленные токсичные вещества действуют как синергисты, в связи с чем отсутствует тесная корреляция между их концентрацией и степенью тяжести ПЭ.

Изменения в системе истинных нейротрансмиттеров коры головного мозга и их рецепторов также играют важную роль в патогенезе ПЭ. В экспериментах на животных показано увеличение плотности рецепторов для тормозного трансммиттера γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и снижение ее для возбуждающего – серотонина.

Во многих научных работах указывается на повышение уровня серотонина в крови больных ХЗП, особенно на стадии цирроза. Что обусловлено нарушением детоксикационной функции печени и порто-системным шунтированием, способствующим проникновению в кровь из поврежденных гепатоцитов медиаторов вазоконстрикции, в том числе и серотонина [42, 43].

Повышенная концентрация ГАМК в крови при ХЗП обусловлена снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени (основного фермента реакции обезвреживания ГАМК) и порто-системным шунтированием крови. В результате этого ГАМК, образовавшаяся в кишечнике при декарбоксилировании глутамата интестинальной микрофлорой, поступает в системный кровоток. Вследствие отека астроглии ГАМК проходит через ГЭБ в головной мозг, где проявляет свой тормозный эффект. Кроме того, препараты, производные бензодиазепина, также вызывают набухание глии и соединение нитритов с протеином-тирозином, что может способствовать развитию ПЭ [9].

Экзогенные факторы (пищеводное, желудочно-кишечные кровотечения, прием седативных препаратов и транквилизаторов, массивная диуретическая терапия, употребление алкоголя, инфекции) ускоряют развитие ПЭ, а не способствуют ее возникновению.

III. Клинические симптомы печеночной энцефалопатии

Признаки энцефалопатии зависят от этиологии основного заболевания, характера и тяжести патогенных факторов. Энцефалопатия характеризуется расстройствами сознания, личности, интеллекта и речи [15, 16].

Клиническая картина ПЭ складывается из изменений психики и моторных расстройств. Выраженность ПЭ варьирует от латентной (0 стадия) и легкой (I стадия) степени – до комы (IV стадия). Клинически это определяется по изменению сознания,

поведения, интеллекта, а также нейромышечным изменениям. Стадии ПЭ – это динамическая характеристика, т. е. возможны как прогрессия, так и редукция церебральных нарушений [21].

При латентной энцефалопатии клинические симптомы, как правило, отсутствуют, но при дополнительных исследованиях выявляется ряд нервно-психических нарушений (ухудшение умственных способностей, утрата тонких моторных навыков, устанавливаемых только при помощи психометрических тестов). У больных циррозом печени латентная печеночная энцефалопатия выявляется в 50–70% случаев. Энцефалопатия у больных циррозом печени с порто-системным шунтированием может быть эпизодической, со спонтанным разрешением или интермиттирующей, длящейся многие месяцы или даже годы.

Расстройства интеллекта у больных с проявлениями ПЭ варьируют от легкого нарушения до выраженных изменений, сопровождающихся спутанностью сознания, проявляющихся в виде конструктивной апраксии. Проявления конструктивной апраксии оценивают по почерку, тесту линий или построения сложной фигуры.

Изменения психики, иногда обозначаемые как «эпизодический сопор», своеобразное изменение сознания – больные перестают ориентироваться в окружающей обстановке, совершают немотивированные поступки. Такие состояния обычно длятся от нескольких часов до нескольких дней и могут прогрессировать до печеночной комы. Постепенно снижается память, развиваются изменения в эмоциональной сфере, деменция. Двигательные расстройства представлены экстрапирамидными симптомами. Наиболее частым является тремор, сходный с тремором у больных гепатоцеребральной дистрофией (болезнь Вильсона). Тремор распространяется на мышцы рук – астериксис. Отмечается также мышечная ригидность, брадикинезии. Менее характерно повышение сухожильных рефлексов, патологические знаки, мозжечковая атаксия, дизартрия, прогрессирующие весьма медленно.

Тяжесть печеночной энцефалопатии (ПЭ) оценивают по описательной шкале симптомов (табл. 3). Эта шкала учитывает состояние сознания, эмоциональный статус, нарушения со стороны двигательной сферы [8, 13].

Таблица 3. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0 (латентная)	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти (выявляются при целенаправленном исследовании)	Не изменено	Увеличено время выполнения психометрических функций
I	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	Снижение способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомнолепция	Дезориентация во времени, резкое снижение способности к счету	Апатия, агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус
III	Сопор	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, ригидность
IV	Кома	–	–	Агония, арефлексия, отсутствие реакции на боль

IV. Диагностика печеночной энцефалопатии

Тяжесть ПЭ оценивают по описательной шкале полуколичественной оценки West Haven. Эта шкала учитывает состояние сознания, эмоциональный статус, нарушения со стороны двигательной сферы, оценку данных ЭЭГ и исследование концентрации аммиака в крови (табл. 4) [26, 34].

Таблица 4. Критерии тяжести ПЭ West Haven

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения теста связи чисел	ЭЭГ	Уровень аммиака артериальной крови
0	Нет изменений	нет	15–30 с	Частота α -ритма 8,5–12 колебаний в 1 с	В норме (11–55 мкмоль/л)
1	Нарушение ритма сна, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета (сложения)	Редкий хлопающий тремор (1-2 движения за 30 с)	31–50 с	Частота α -ритма 7–8 колебаний в 1 с	Увеличен на 1,33 раза от верхней границы нормы
2	Летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменение личности, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитания)	Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с)	51–80 с	Частота α -ритма 5–7 колебаний в 1 с	Увеличен на 1,33–1,67 раза от верхней границы нормы
3	Сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	Частый тремор (5–10 движений за 30 с)	81–120 с	Частота α -ритма 3–5 колебаний в 1 с	Увеличена 1,67–2 раза от верхней границы нормы
4	Кома	Почти постоянный хлопающий тремор	>120 с (неспособность закончить тест)	Частота α -ритма < 3 колебаний в 1 с	Увеличена более чем в 2 раза от верхней границы нормы

Другим самым простым и распространенным методом диагностики ПЭ является **психометрическое тестирование** с использованием карандаша и бумаги, чувствительность которого достигает 80% [51].

Среди психометрических тестов выделяют две группы. Первая из них – это тесты по связыванию чисел (тест Reitan), тест с числовыми символами, вторая – тест линий или лабиринт, тест обведения пунктирных фигур, складывание простых фигур из кубиков и спичек. Если тесты первой группы направлены на определение быстроты познавательной деятельности, то тесты второй группы – на определение быстроты и точности тонкой моторики [10].

Электроэнцефалография (ЭЭГ). В зависимости от стадии ПЭ определяются различной степени замедления активности α -ритма. Чувствительность ЭЭГ в выявлении ЛПЭ низкая – около 30% [35, 36].

Вызванные потенциалы головного мозга (ВП). Это более чувствительный, чем ЭЭГ, метод выявления ЛПЭ. Основные изменения касаются замедления интерпиковых латентностей. В исследованиях последних лет как более чувствительный и специфичный признан метод регистрации зрительных ВП Р-300 (чувствительность около 80%) [14].

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Особенно чувствительный метод выполнения ЛПЭ и оценки степени тяжести ПЭ. Отмечается повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга, а также снижение отношения миоинозитол/креатин (отражает снижение синтеза АТФ) и повышение пика глутамина в сером и белом веществе головного мозга (свидетельствует о его отеке). Выраженность этих изменений коррелирует со степенью тяжести ПЭ, а чувствительность в выявлении ЛПЭ приближается к 90–100%. Однако данный метод не применяется в повседневной практике ввиду его высокой стоимости [37, 41].

V. Изменения микрофлоры толстой кишки при хронических заболеваниях печени с проявлением печеночной энцефалопатии

Микрофлора является неотъемлемой структурной и функциональной компонентой организма и рассматривается как филогенетически сложившаяся система множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека. Стабильность нормальной микрофлоры зависит от состояния лактофлоры кишечника [3].

С учетом многочисленных метаболических функций микрофлоры нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь печени. При манифестировании патологии какого-либо органа трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические нарушения объединяются в единый дисметаболический процесс [29, 30].

У больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения кишечной микрофлоры встречаются в более 70–90% случаев, причем тяжесть клинических про-

явлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника. [5, 6, 45].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации.

Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Вследствие этого гепатозентеральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислить к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [11, 17]. В то же время, нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению микробиоты кишечника и в конечном итоге к развитию дисбиоза.

Цирроз печени часто ассоциируют с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий, приводя к развитию феномена бактериальной транслокации [49].

Частота высеивания патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в пять раз превышает таковую при циррозе А. При этом наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*. Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка. У больных циррозом печени отмечается усиление роста условно патогенной флоры – *Klebs.*, *Enterobac.*, стафилококка золотистого и грибов рода *Candida* на 2–3 порядка по сравнению с больными ХВГ. Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, возможно, в виду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, это грамм-отрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, а также энтерококки. Указанная бактериальная флора способна проникать даже через гистологически не измененную слизистую кишечной стенки. Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем – к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование биопленки из муцина и IgA. Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунитета, что наблюдается у иммунокомпрометированных больных хроническими заболеваниями печени, микроорганизмы колонизируют мезентеральные лимфатические узлы либо поступают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксемию. При далеко зашедшем цирро-

тическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьшается количество и нарушается функциональная активность клеток Купфера, механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадают в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки. Более того, при диффузных заболеваниях печени снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрация в крови и в асцитической жидкости. У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут явиться одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний. Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии печеночной энцефалопатии, что обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой помимо аммиака других нейротоксических метаболитов, таких как меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы и др.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с дисбактериозом кишечника, включают в себя как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза [50]. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют экзогенные факторы риска – избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и эндогенные – повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, который усиливается при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, накопление в гепатоцитах триглицеридов, относительный или абсолютный дефицит апопротеинов В, С1–С3, Е. Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена: повышением продукции TNF- α жировой тканью, увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активируют цитохром P450–2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет наличие избыточного бактериального роста в кишечнике. Так по результатам водородного дыхательного теста у 50–75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных неалкогольного стеатогепатита с исходом в цирроз печени [7].

Изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта могут быть как кратковременными – дисбактериальные реакции, так и стойкими – дисбиоз или дисбактериоз.

Дисбактериоз кишечника – это клиничко-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормальных микроорганизмов, переходом их различных видов в несвойственное состояние и их избыточным ростом, метаболическими и иммунологическими нарушениями, а также у части пациентов сопровождающийся клиническими симптомами поражения кишечника» [19].

Существует множество предрасполагающих моментов развития дисбиоза: вследствие уменьшения количества микроорганизмов (бифидо-, лактобактерии, кишечная палочка), на фоне различного воздействия (психогенные, химические, механические, лекарственные – антибиотики и др.), нарушения соотношения бактерий в разных отделах кишечника, усиления размножения условно-патогенной и появлением патогенной флоры.

В настоящее время единой классификации в определении степени дисбактериоза не существует. Многие авторы придерживаются классификации по степени выраженности, основанной на данных клинического и микробиологического (оценка качественного и количественного состава микрофлоры) исследования (табл. 5) [5].

На наличие изменений кишечной микрофлоры у больных с хроническими заболеваниями печени указывают ряд авторов, данные о частоте этих изменений достаточно разнообразны. Установлено, что при заболеваниях печени дисбактериоз толстой кишки выявляется в 50–100 % случаев, при этом преобладает дисбактериоз II и III степени – у 50–70 %, против I степени – у 20–30 % и IV степени – у 5 - 10 %. Отмечается снижение концентрации бифидобактерий, бактериоидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные представители условно-патогенной флоры (клебсиллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличивается концентрация стафилококков и дрожжеподобных грибов.

Клинические проявления дисбиоза у больных ХЗП также характеризуются рядом особенностей. Наиболее частыми клиническими признаками являются расстройства стула (неустойчивый стул, диарея, запоры), метеоризм, абдоминальный болевой синдром (монотонная, тянущая, распирающая боль), синдром желудочно-кишечной диспепсии, симптомы мальдигестии.

Таблица 5. Классификация дисбиоза толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной энцефалопатии

Степень дисбиоза	Данные микробиологического исследования содержимого толстой кишки	Данные клинического обследования
I степень	<ul style="list-style-type: none"> • снижение общего количества основных представителей микрофлоры (бактероиды, бифидо- и лактобактерии) до 10^8–10^7 КОЕ/г • уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г • уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^3 КОЕ/г 	<ul style="list-style-type: none"> - измененный аппетит - метеоризм - неустойчивость стула - неравномерная окраска каловых масс
II степень	<ul style="list-style-type: none"> • снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^5 КОЕ/г • увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до 10^4–10^5 КОЕ/г на фоне уменьшения их нормальных форм • повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^4 КОЕ/г 	<ul style="list-style-type: none"> - метеоризм постоянно - диарея и запоры умеренно выраженные - чувство распирания после приема пищи - мигрирующие, неопределённые боли в животе - симптомы гиповитаминоза; - отрыжка, изжога - кожные аллергические реакции
III степень	<ul style="list-style-type: none"> • снижение общего количества основных представителей кишечной микрофлоры до 10^3–10^4 КОЕ/г • отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов • повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> до 10^5–10^8 КОЕ/г 	<ul style="list-style-type: none"> - усиление симптомов желудочно-кишечной диспепсии - появление трофических расстройств
IV степень	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры • отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью • подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода <i>Candida</i> и их ассоциаций – более 10^8 КОЕ/г 	<ul style="list-style-type: none"> - симптомы общей интоксикации - патологические примеси в кале - нарушения общего статуса организма - генерализация процесса при крайнем ослаблении организма

VI. Лечение печеночной энцефалопатии

Основные принципы терапии печеночной энцефалопатии должно включать в себя: поиск причин, вызвавших развитие печеночной энцефалопатии, лечение основного заболевания и устранение указанных причин энцефалопатии.

Препараты, используемые для лечения ПЭ, были предложены на основании представлений о ее патогенезе [20, 21].

1. ПУТИ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

I) ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ КОНЦЕНТРАЦИЮ АММИАКА В КРОВИ

Это достигается несколькими механизмами.

Первый – снижение поступления аммиака из толстой кишки:

- невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин, неомицин, паромомицин), однако при их приеме, за исключением рифаксимиона, могут наблюдаться ототоксические и нефротоксические побочные эффекты, в связи с чем данные препараты могут применяться лишь короткое время;
- пребиотические препараты – синтетические дисахариды (лактитол), псиллиум и другие пищевые волокна, применение основано на том, что препараты расщепляются бактериями толстой кишки на короткоцепочечные жирные кислоты (лактат, ацетат, бутират). Возникающее вследствие этого снижение pH в просвете кишечника приводит к усиленному росту бактерий и, тем самым, к повышенному включению азота в клетки бактерий. Жирные кислоты, благодаря их осмотическому действию, усиливают перистальтику кишечника и ускоряют пассаж его содержимого, что, в свою очередь, способствует повышенному выведению из организма азотсодержащих продуктов. Пребиотики также способствуют восстановлению нормальной микрофлоры толстой кишки.

Второй – связывание аммиака крови (бензоат, фенилацетат).

Третий – стимулирование обезвреживания аммиака в орнитиновом цикле в печени и в глутаминсинтетазной реакции в печени и мышцах (орнитин-аспартат, аргинин). Использование последнего механизма является одним из перспективных направлений в лечении ПЭ, так как позволяет стимулировать основные органы обезвреживания аммиака у больных с хроническими заболеваниями печени.

II) ПРЕПАРАТЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ТОРМОЗНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЦНС

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флуманезил, аминокислоты с разветвленной боковой цепью. Положительный эффект применения этих аминокислот связан с их влиянием на обмен белков. Как показали фармакологические исследования, аминокислоты с разветвленной цепью распадаются в мышечной и жировой ткани (разгружая таким образом цирротически измененную печень), тормозят распад собственного белка в печени и мышцах, стимулируют синтез белка. Они обладают анаболическим эффектом и защищают астроглию от повреждений, вызванных действием аммиака. Назначение аминокислот с разветвленной цепью больным с непереноси-

мостью белка позволяет улучшить нутритивный статус пациентов без развития новых эпизодов печеночной энцефалопатии. В исследованиях было показано и уменьшение психомоторных нарушений у пациентов с латентной печеночной энцефалопатией; в частности это касалось способности больных циррозом печени управлять автотранспортом.

III) ПРЕПАРАТЫ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ:

Цинк, кортикостероиды, антиоксиданты – микрогидрин, цитофлавин, дипана, берлитион, хофитол.

2. КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ С ПРОЯВЛЕНИЕМ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Важнейшими факторами коррекции микробиологических нарушений кишечника является устранение причин его возникновения, эффективная терапия основного заболевания, коррекция секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения, в частности билиарной системы, нарушений качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. Выделить какой-то один из них не представляется возможным. Полипрагмазия в лечении данной категории больных нецелесообразна, что особенно важно при использовании препаратов, нарушающих процессы синтеза и секреции желчи, антибиотиков.

Успешная их реализация возможна при длительном использовании препаратов желчных кислот, пробиотиков и пребиотиков. Комплекс этих препаратов отличается абсолютным отсутствием гепатотоксического эффекта, что актуально с многих позиций [4].

Для коррекции нарушенных функций печени при ХЗП применяют препараты желчных кислот, относящиеся к группе гепатопротекторов. Они инициируют восстановление физиологических функций гепатоцитов, обладают мембраностабилизирующей, антиоксидантной активностью, а так же усиливают продукцию желчи (холеретический эффект) и обеспечивают достаточное поступление желчи из печени в желчные пути (холекинетический эффект), что способствует нормализации процессов пищеварения.

Заслуживают внимание препараты урсодеооксиголевой кислоты – Урсофальк®. Его использование в комплексной терапии больных с ХЗП с проявлениями дисбиоза позволяет увеличить холерез за счет независимой от количества синтезируемых желчных кислот фракции. А также активизировать синтез эндогенного холецистокинина и секретина, что в результате увеличения секреции воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков способствует восстановлению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, обеспечивая достаточное поступление желчи в кишечник и создавая все метаболические условия для нормализации механизма энтерогепатической циркуляции желчных кислот и пищеварения.

Важным моментом в лечении дисбиоза толстой кишки при хронических заболеваниях печени является прием препаратов, оказывающих непосредственное воздействие на представителей кишечной микрофлоры, а также лечебное питание, обеспечивающее поддержание оптимальных параметров симбиотической эндосистемы кишечника.

Собственно коррекция дисбактериоза состоит из двух этапов:

I ЭТАП – МИКРОБНАЯ ЭЛИМИНАЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ:

- антибактериальных препаратов (рифаксимин) и препаратов нитрофуранового ряда (макмирор, фурадонин, фуразолидон, 5-НОК). Существует мнение, что при заболеваниях, сопровождающихся дисбактериозом толстой кишки, антибактериальные препараты вообще не показаны, а больным с бессимптомным дисбактериозом вообще никакое специальное лечение не требуется. Следует учитывать также и прямое или идеосинক্রазивное гепатотоксичное действие антибактериальных препаратов, что может ухудшить клиническое течение заболевания печени, а в целом и состояние гомеостаза. Абсолютными показаниями к их назначению являются бактериемия и угроза энтерогенного сепсиса вследствие дисбактериоза. Относительными показаниями к антибиотикотерапии могут быть хронические диарейные заболевания с избыточным бактериальным ростом патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки. С другой стороны показанием к назначению антибактериальных препаратов является стойкое повышение количества условно-патогенной микрофлоры более 10^4 – 10^5 в одном грамме, сопровождающееся выраженными кишечными и общесоматическими расстройствами. При этом рекомендуют использовать кишечные антисептики (рифаксимин, интетрикс, нифуроксазид, нитроксилин, фуразолидон, с менее выраженным неблагоприятным воздействием на симбиотную микробную флору, чем антибиотики) [5].
- энтеросорбентов (псиллиум (мукофальк), энтерос-гель, энтеродез, полифепан, белая глина, зостерин)
- бактериофагов с узкой направленностью действия в отношении соответствующих видов микробов
- гидроксихинолы (интетрикс, энтеро-седив) и другие

II ЭТАП – НОРМАЛИЗАЦИЯ ФЛОРЫ

На этом этапе используются четыре группы препаратов:

- **Пробиотики** – препараты живых и лиофильно высушенных монобактерий. Терапевтическое действие пробиотиков заключается в воссоздании поврежденного защитного барьера слизистой оболочки кишечника, обладающего неиммунными и иммунными компонентами защиты от воздействия различных агентов. Неиммунный эффект пробиотиков опосредуется нормализацией микроэкологии кишечника и снижением его проницаемости. Иммунный механизм действия связан с усилением IgA-ответа, ослаблением воспалительного процесса. Пробиотики обладают иммуномодулирующим действием, контролируя экспрессию противовоспалительных цитокинов.

Разработан ряд критериев, являющихся важными для оценки используемого пробиотика: безвредность (критерии GRAS), антагонизм к патогенам, витаминобразование, высокая устойчивость к различным физико-химическим факторам (температура,

pH, осмотический шок), высокая жизнестойкость и технологичность, принадлежность к нормальной микрофлоре кишечника.

Следует отметить, что использование пробиотиков в лечебной практике осложняется некоторыми обстоятельствами. Так «слабым» местом большинства штаммов бифидобактерий и лактобацилл является недостаточная жизнестойкость при воздействии экстремальных факторов, таких как желчь, температура и высокая кислотность, а также невысокая приживляемость и антагонистическая активность к патогенам [27].

Существует несколько поколений пробиотиков:

- монокомпонентные препараты (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин и т. п.). Указанные препараты состоят из одного конкретного микроорганизма, являющегося типичным обитателем кишечника;
- препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные микробы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К указанному поколению относятся бактерии рода *Bacillus subtilis* и дрожжи – *Saccharomyces boulardii*;
- поликомпонентные препараты состоят из нескольких штаммов (бифацид, ацилакт, витафлор и др.) или из нескольких видов бактерий;
- комбинированные препараты состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению, и/или метаболической активности;
- поликомпонентные комбинированные препараты (бифиформ)
- **Синбиотики** – препараты, состоящие из комбинации живых и лиофильно высушенных бактерий (витафлор, бификол и др.)
- **Пребиотики** – промышленно выпускаемые лекарственные средства и биологически активные добавки, не содержащие живые микроорганизмы, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и (или) активности представителей симбионтной микрофлоры организма.

Пребиотическим эффектом обладает большее число соединений: олигосахариды (лактитол, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); пищевые волокна (мукофальк); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный); ферменты (протеазы сахаромикетов β -галактозидазы микробного происхождения); полисахариды (пектины, декстрин, инулин); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая кислота); экстракты различных водорослей.

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пребиотики гидролизуются с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Указанные короткоцепочечные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступа-

ют в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку пребиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры [1, 2, 23, 28].

Механизмы лечебного воздействия пребиотиков:

- муколитический эффект;
- репаративное действие;
- поддержание оптимальных значений pH;
- увеличение объема каловых масс;
- улучшение моторики кишечника;
- снижение газообразования;
- стимуляция синтеза витаминов группы В и витамина К;
- антибактериальный эффект (прямой и опосредованный) – через факторы неспецифической резистентности;
- бифидогенная активность;
- увеличение биомассы анаэробной нормофлоры;
- восстановление сбалансированной микробной популяции.

Основным источником пищевых волокон служат фрукты и овощи. Всемирная организация здравоохранения определила рекомендуемую дозу их потребления – не менее 30 г в сутки.

В настоящее время выделяют несколько типов пищевых волокон, которые представлены на схеме 4 [1].

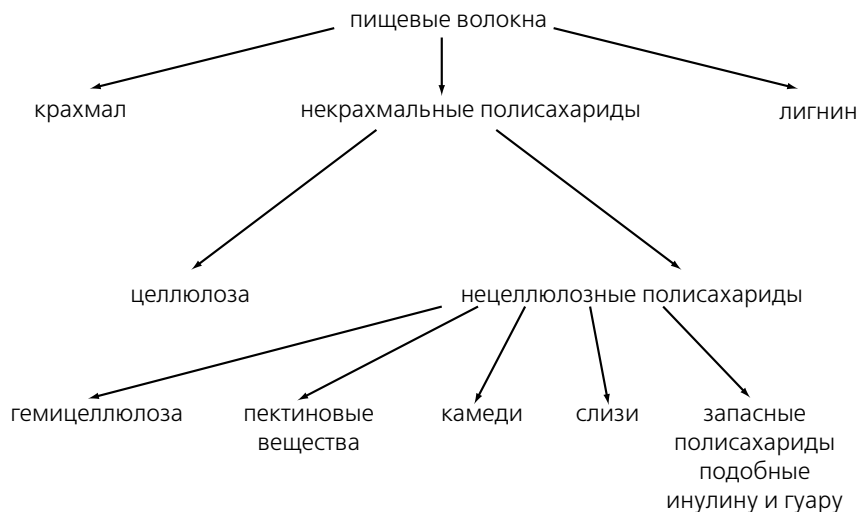


Схема 4. Основные типы пищевых волокон (по Ардатской М.Д.[1])

На настоящий момент существует несколько различных классификаций пищевых волокон, отражающие физико-химические свойства, методы выделения из сырья, степени микробной ферментации и медикобиологическим эффектам (табл. 6).

Таблица 6. Классификация пищевых волокон

I. По химическому строению.
<ul style="list-style-type: none">• Полисахариды: целлюлоза и ее дериваты, гемицеллюлоза, пектины, камеди, слизи – гуар и др.• Неуглеводные ПВ – лигнин.
II. По сырьевым источникам.
<ul style="list-style-type: none">• Традиционные: ПВ злаковых, бобовых растений, овощей, корнеплодов, фруктов, ягод, цитрусовых, орехов, грибов, водорослей.• Нетрадиционные: ПВ лиственной и хвойной древесины, стеблей злаков, тростника, трав.
III. По методам выделения из сырья.
<ul style="list-style-type: none">• Неочищенные ПВ.• ПВ, очищенные в нейтральной среде.• ПВ, очищенные в кислой среде.• ПВ, очищенные в нейтральной и кислой средах.• ПВ, очищенные ферментами.
IV. По водорастворимости.
<ul style="list-style-type: none">• Водорастворимые: пектин, камеди, слизи, некоторые дериваты целлюлозы.• Водонерастворимые: целлюлоза, лигнин.
V. По степени микробной ферментации в толстой кишке.
<ul style="list-style-type: none">• Почти (или) полностью ферментируемые: пектин, камеди, слизи, гемицеллюлозы.• Частично ферментируемые: целлюлоза, гемицеллюлоза.• Неферментируемые: лигнин.

На сегодняшний день в качестве лекарственного препарата зарегистрирован моно-препарат псиллиума – Мукофальк®.

VII. Состав препарата Мукофальк®

Мукофальк® – уникальный по составу пищевых волокон пребиотический лекарственный препарат, который состоит из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), известных также как псиллиум (*psyllium*).

Мукофальк® выпускается в форме гранул для приготовления суспензии и состоит в основном из эпидермиса, где концентрируется до 70% слизеподобных веществ. Из всех видов растительных объем-формирующих растворимых волокон семена *Plantago ovata* обладают наибольшей способностью абсорбировать воду.

Гидрофильные пищевые волокна оболочки семян *Plantago ovata* не расщепляются ферментами тонкой кишки, достигая толстой кишки в неизменном виде, где и оказывают свое действие.

Псиллиум состоит в основном из углеводов (> 90%) и, кроме того, содержит небольшое количество растительных белков (3–4%), минеральных и иных компонентов (3–4%). На 85% псиллиум состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизи, части гемицеллюлозы. Основной действующий компонент – слизеподобный гидроколлоид, представляющий собой арабиноксилан, обладающий крайне высоким показателем набухаемости и водоудержания.

Выделены три основные фракции оболочки семян *Plantago ovata*, отвечающие практически за весь углеводный состав и составляющие около 90% всей массы псиллиума:

- **Фракция А** (15–20%) – нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями фракция является своего рода балластным веществом, которое нормализует моторику кишечника, а также влияет на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвете кишки и формируя объем кишечного содержимого.
- **Фракция В** – активная гель-формирующая, частично ферментируемая, отвечает за послабляющее действие препарата, увеличивая объем содержимого кишечника (за счет связывания воды), обеспечивая размягчение стула, физиологическую смазку стенки кишечника и скольжения каловых масс, обеспечивает гипополипидемический эффект, связывая желчные кислоты и повышая их экскрецию с калом, оказывает закрепляющее действие при диарее, адсорбируя экзо- и эндотоксины, трансформируя жидкое содержимое кишечника в более вязкую массу и увеличивая в таких случаях время транзита по кишечнику.
- **Фракция С** – быстроферментируемая фракция замедляет постпрандиальную эвакуацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий и образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Именно комбинацией различных механизмов действия фракций псиллиума и обусловлена уникальность терапевтических эффектов Мукофалька [46, 47].

На схеме 5 и в таблице 7 представлены основные эффекты различных фракций оболочки семян *Plantago ovata* [22, 39].

I. Неферментируемая фракция	→	Нормализация моторики кишечника
II. Гель-формирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	→	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	→	Рост бифидо- и лактобактерий = Пребиотическое действие

Схема 5. Эффекты фракций оболочки семян *Plantago ovata*

Таблица 7. Физико-химические свойства, физиологические и терапевтические эффекты препарата МУКОФАЛЬК® (*psyllium*)

Физико-химические свойства	Физиологический эффект	Терапевтический эффект
Ферментация бактериями	Энергетический субстрат – увеличение биомассы бактерий – увеличение продукции КЦЖК, снижение pH толстой кишки (торможение активности 7- α -дегидроксилазы), антипролиферативное действие бутирата	Пребиотическое действие противодиарейное слабительное антигиперлипидемическое
Способность связывать воду	Увеличение объема химуса – укорочение времени транзита	Слабительное действие
Вязкость	Замедление опорожнения желудка и транзита по тонкой кишке	Быстрое насыщение – антигиперлипидемическое действие
Формирование геля	Сниженная абсорбция нутриентов (например, жиров, углеводов)	Противодиарейное слабительное антигиперлипидемическое
Связывание органических молекул	Связывание желчных кислот, канцерогенов и токсинов	Противодиарейное слабительное антигиперлипидемическое

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МУКОФАЛЬКА:

1. хронический запор (в том числе при беременности и после родов)
2. синдром раздраженного кишечника
3. дивертикулярная болезнь
4. геморрой и трещины анального прохода, послеоперационный период
5. диарея
6. повышенный уровень холестерина в крови
7. язвенный колит и болезнь Крона
8. дисбиоз (дисбактериоз) кишечника

Таблица 8. Режимы применения Мукофалька

Показание	Доза, длительность курса
Запор, в том числе при беременности	3–6 пакетиков ежедневно в течение 1 мес. и более
Дивертикулярная болезнь	2–4 пакетика ежедневно, постоянно
Диарея	1–3 пакетика до нормализации стула, далее в пребиотической дозе
Гиполипидемическое действие	3 пакетика ежедневно одновременно с пищей, постоянно
Пребиотическое действие	1 пакетик ежедневно, в течение 1 мес. и более
В качестве элемента сбалансированной диеты (гарантированная доза пищевых волокон)	2–3 пакетика ежедневно, постоянно

В настоящее время выполнено более 50 рандомизированных исследований по оценке эффективности применения пищевого волокна псиллиум при различных заболеваниях. Показана эффективность применения пищевых волокон у пациентов с хроническими заболеваниями печени для профилактики развития печеночной энцефалопатии. В исследовании Iwasa с соавт. (2004 г.) оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков латентной печеночной энцефалопатии у больных с циррозом печени [38]. Было обследовано 97 больных. По результатам обследования, больные циррозом печени и латентной печеночной энцефалопатией имели избыточный бактериальный рост (*E.coli*, стафилококки). Лечение симбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) в течение 30 дней, значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано с уменьшением уровня аммиака крови, обратимости признаков печеночной энцефалопатии у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Во время лечения только пищевыми волокнами были получены аналогичные данные, что позволило сделать

вывод о возможности терапии и профилактики латентной печеночной энцефалопатии синбиотиками или пищевыми волокнами.

В другом исследовании Liu с соавт. (2004 г.) [44] было продемонстрировано снижение концентрации аммиака у больных циррозом печени на фоне приема пищевых волокон – галактоманнан по 5 г в сутки сроком 30 дней n=12, вторая группа – контроля – n=12. По окончании исследования в первой группе сывороточный уровень аммиака статистически достоверно снизился, а короткоцепочечных жирных кислот и сывороточной диаминоксидазы повысился. В контрольной группе отличий по параметрам выявлено не было. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что ферментируемые волокна могут быть эффективно использованы в лечении больных с циррозом печени и печеночной энцефалопатией.

Цель нашего исследования состояла в изучении эффективности препарата Мукофальк® в комплексной терапии (Мукофальк® + эссенциальные фосфолипиды и Мукофальк® + Урсофальк®) у пациентов с хроническими заболеваниями печени на клиническое течение основного заболевания, включая синдром печеночной энцефалопатии, на биохимические и иммунологические показатели и микробиоценоз толстой кишки.

VIII. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 50 пациентов с хроническими заболеваниями печени, сопровождающимися латентной печеночной энцефалопатией или печеночной энцефалопатией 1 степени. Возраст пациентов варьировал от 34 до 67 лет.

Пациенты были разделены на несколько групп.

1 группа – группа сравнения – составила 20 человек с ХЗП. Внутрь назначался препарат из группы эссенциальных фосфолипидов по стандартной схеме в течение 2–4 недель.

2 группа – 20 человек с ХЗП. Программа лечения включала помимо традиционной метаболической терапии дополнительное назначение перорального приема пищевого волокна, Мукофальк® (псиллиум) по 5 г (один пакетик) 3 раза в день в течение 4 недель. Также назначался гепатопротектор из группы эссенциальных фосфолипидов по стандартной схеме в течение 2–4 недель.

3 группа – 10 человек с ХЗП, получала препарат Мукофальк® по 5 г (один пакетик) 3 раза в день в течение 4 недель. Также назначался препарат уродезоксихолевой кислоты Урсофальк® по 10 мг/кг/сутки однократно на ночь в течение 4 недель.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса.

Этиологическую структуру составили пациенты с токсическим гепатитом – 15 человек, со стеатогепатитом – 16 человек, из них 10 человек имели избыточный вес (индекс массы тела более 27), с перекрестным синдромом (ПБЦ/аутоиммунный гепатит) – 9 человек, с токсическим гепатитом с трансформацией в цирроз – 10 человек.

С целью коррекции метаболических нарушений пациентам всех трех групп назначался двухнедельный курс инфузионной терапии, включающий глюкозу 5% раствор – ежедневно внутривенно капельно – 500,0, коррекцию электролитного баланса, тиамин бромид (витамин В1) 3% раствор – ежедневно внутримышечно – 2,0, пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) 5% раствор – ежедневно внутримышечно – 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин С) 5% раствор – ежедневно внутривенно струйно – 5,0.

Исключение составили пациенты, имеющие в анамнезе онкопатологию, выраженную сердечную недостаточность (СН III ф-кл по NYHA), декомпенсированный сахарный диабет, наличие почечной и дыхательной декомпенсации, а также печеночно-клеточную недостаточность, сочетающуюся с рефрактерным отечно-асцитическим синдромом ввиду дополнительной водной нагрузки 500 мл в сутки).

Для оценки эффективности терапии изучалась динамика биохимических и клинических анализов крови, состояние психомоторной сферы (тест связи чисел (ТСЧ) и тест линии), проводилось исследование кишечного микробиоценоза.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «SPSS13.0».

IX. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й группе проявления латентной печеночной энцефалопатии выявлена у 13 больных (65%), ПЭ 1-й степени – у 7 больных (35%), ПЭ 2 и 3 степени – не было диагностировано.

Во 2-й группе ЛПЭ диагностирована у 12 (60%) больных, ПЭ 1-й степени – 8 (40%) больных, ПЭ 2 и 3 степени – выявлено не было.

В 3-й группе – ЛПЭ – у 6 (60%), ПЭ 1-й степени – у 4 (40%) больных, ПЭ 2 и 3 степени – не было диагностировано.

У всех больных в клинической картине заболевания преобладали расстройство стула, метеоризм (вздутие живота), болевой синдром.

Было установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза (КМ) выявлялись у всех обследованных. При этом дисбиоз 1-й степени – 19 человек (38%), 2-й степени – 21 человек (48%), 3-й степени – 7 человек (14%), 4-й степени – не отмечалось.

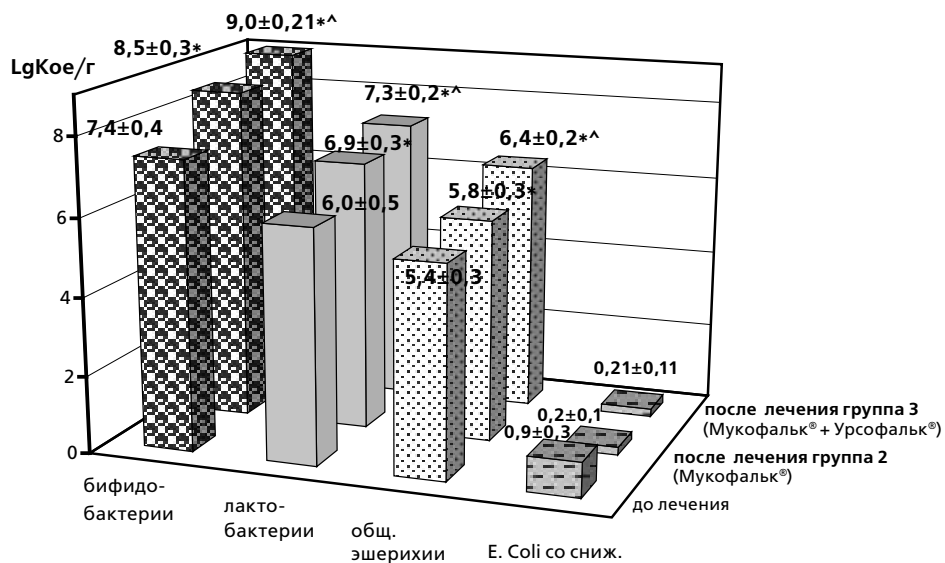
Во 2-й и 3-й группе через 5–6 дней от начала приема препарата Мукофальк® отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение астенического и диспепсического синдрома (купирование либо смягчение метеоризма, нормализация стула – ежедневный, утренний) – у 21 (70%) больного. Установлено, через 2–3 недели от начала приема препарата Мукофальк® по 1 пакетику 3 раза в день до еды у пациентов со стеатогепатитом и избыточной массой тела (ИМТ более 27) зарегистрировано снижение веса на 5–7 кг.

1. ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХЗП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Бактериологическое исследование испражнений на дисбиоз проводилось до лечения и повторно всем пациентам на 30-й день лечения.

До лечения у пациентов всех трех групп отмечалось снижение количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (бифидобактерии, лактобактерии, общего кол-ва E. Coli) и рост представителей условнопатогенной флоры (условнопатогенные микроорганизмы, золотистые стафилококки, грибы рода Candida). После проведенного лечения это соотношение изменилось. Отмечалась положительная динамика во 2-й и 3-й группе: снижение степени дисбиоза наблюдалось у 13 человек (65%) – во 2-й группе и у 7 человек (70%) в 3-й группе.

Также наблюдалось повышение количества бифидо-, лактобактерий и общего количества эшерихий, снижение E. Coli со сниженной ферментативной активностью, причем у пациентов, получавших в составе комплексной терапии Мукофальк® и Урсофальк® (группа 3) результаты были достоверно лучше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, получавшими Мукофальк® и эссенциальные фосфолипиды (группа 2) (гистограмма 1)

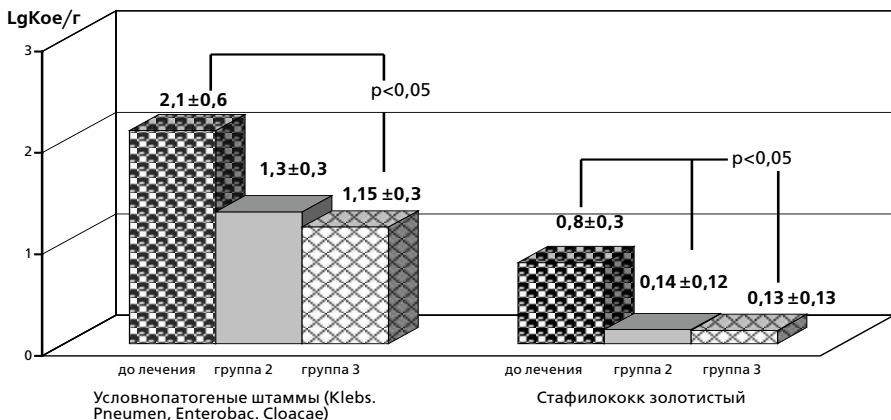


* – $p < 0,05$ различия между показателями контрольной группы и группами сравнения до и после лечения.

^ – $p < 0,05$ различия между показателями группы 2 и группы 3.

Гистограмма 1. Изменение микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной энцефалопатии

Во 2-й и 3-й группе выявлена тенденция к уменьшению количества условнопатогенных штаммов (Klebs. Pneumen, Enterobac. Cloacae, Citrobac. diversus) и стафилококка золотистого ($p < 0,05$) LgKoe/г. (гистограмма 2).



Гистограмма 2. Изменение микрофлоры условно-патогенных штаммов у пациентов хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной энцефалопатии через 4 недели на фоне лечения

У пациентов группы сравнения картина была несколько иной: после проведенного лечения уровень показателей количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки: количество стафилококка золотистого с $0,9 \pm 0,29$ до $0,9 \pm 0,3$ LgKoe/g и количество условно-патогенных штаммов (Klebs. Pneumen, Enterobac. Cloacae) с $2,3 \pm 0,7$ до $2,1 \pm 0,3$ LgKoe/g - не изменилось ($p > 0,05$). Достоверных изменений представительства главной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий), не отмечался. Так уровень бифидобактерий составил до $7,2 \pm 0,4$ после $7,6 \pm 0,3$ и лакто- с $6,2 \pm 0,6$ до $6,39 \pm 0,4$ LgKoe/g соответственно ($p > 0,05$), отмечена незначительная тенденция к увеличению E. Coli. со сниженной ферментативной активностью с $0,92 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,3$ LgKoe/g ($p > 0,05$).

2. ДИНАМИКА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

На фоне приема Мукофалька и эссенциальных фосфолипидов (группа 2) в течение 4 недель у пациентов ХЗП отмечалось более выраженное снижение проявлений печеночной энцефалопатии: снижение или исчезновение ПЭ наблюдался в 65% случаев (13 человек). Время выполнения Теста связи чисел и Теста линии у всех больных основной группы уменьшилось: ТСЧ - с $49 \pm 2,8$ сек. до $34 \pm 1,5$ сек. ($p < 0,01$) и тест линии (ТЛ) - с $59 \pm 2,9$ сек. до $37 \pm 1,7$ сек ($p < 0,01$). Были получены лучшие и статистически достоверные результаты ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения.

У пациентов 3 группы, получавших комплексную терапию Мукофальк + Урсофальк, так же отмечалось снижение или исчезновение ПЭ в 70% случаев (7 человек). Время выполнения Теста связи чисел и Тест линии уменьшилось: ТСЧ - с $52 \pm 2,7$ с до $32 \pm 2,4$ сек. ($p < 0,01$) и Тест линии (ТЛ) - с $60 \pm 2,9$ сек. до $36 \pm 1,8$ сек ($p < 0,01$). Тесты были выполнены быстрее по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

Достоверных результатов по снижению проявления ПЭ между 2-й и 3-й группами выявлено не было.

В группе сравнения (1-я группа) регрессирование ПЭ наблюдалось лишь у 40% пациентов (8 чел). Отмечено также улучшение выполнения ($p < 0,01$) ТСЧ с 54 ± 4 сек. до 45 ± 3 сек. и ТЛ с 62 ± 4 сек. до 48 ± 4 сек.

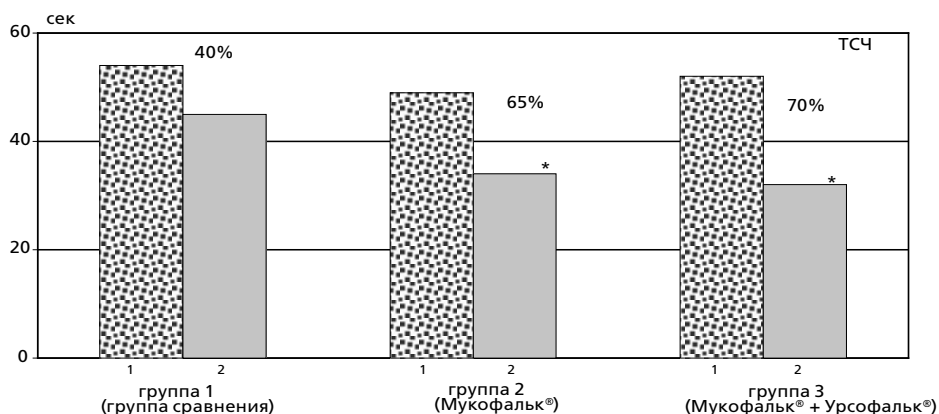
Интересно отметить, что при этом у пациентов 2-й и 3-й группы отмечалась достоверная корреляция между временем выполнения ТСЧ и ТЛ и количеством лактозо-негативной кишечной палочки $r = 0,56$ ($p < 0,05$), грибов рода *Candida* $r = 0,6$ ($p < 0,05$), уровнем клостридий $r = 0,68$ ($p < 0,05$) и стафилококка золотистого $r = 0,58$ ($p < 0,05$), что еще раз подчеркивает роль нарушений микрофлоры кишечника в патогенезе печеночной энцефалопатии.

Результаты психометрического обследования представлены в таблице 9.

Таблица 9. Психометрическое обследование пациентов с хроническими заболеваниями печени с проявлением печеночной энцефалопатии

Показатели	1-я группа сравнения, n=20 эссенциальные фосфолипиды		2-я группа, n=20 мукофальк+ эссенциальные фосфолипиды		3-я группа, n=10 Мукофальк® + Урсофальк®	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ТСЧ	54 ± 4	45 ± 3	$49 \pm 2,8$	$34 \pm 1,5^*$	$52 \pm 2,7$	$32 \pm 2,4^*$
ТЛ	62 ± 4	48 ± 4	$59 \pm 2,9$	$37 \pm 1,7^*$	$60 \pm 2,9$	$36 \pm 1,8^*$

* – $p < 0,05$ различия между показателями после лечения группы сравнения.



1 – до лечения.

2 – через 4 нед. после лечения.

* – $p < 0,05$ различия между показателями через 4 нед. после лечения группы сравнения.

Гистограмма 3. Психометрическое обследование пациентов с ХЗП с проявлением печеночной энцефалопатии

3. ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, С ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ И ДИСБИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

На фоне приема Мукофалька (2-я группа) и комбинированной терапии Мукофальк® + Урсофальк® (3-я группа) у больных с ХЗП наблюдалось более выраженное снижение проявлений клинико-биохимической активности.

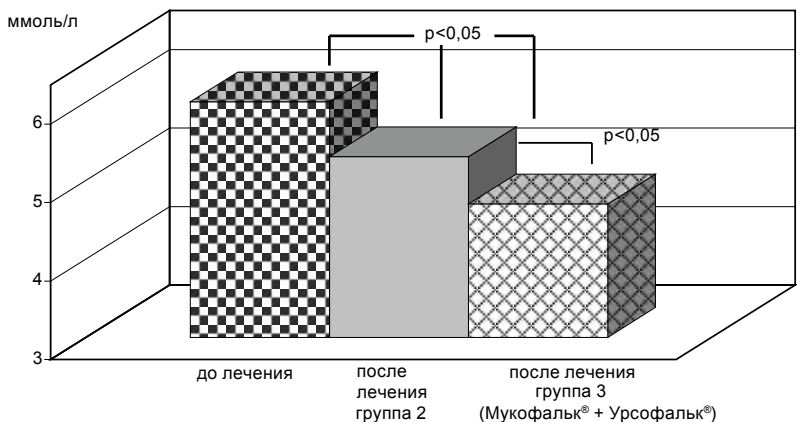
Отмечено выраженное и статистически достоверное снижение активности аминотрансфераз во 2-й и 3-й группах (АЛТ, АСТ, билирубина), щелочной фосфатазы (ЩФ) на фоне проводимой терапии по сравнению с группой сравнения. В контрольной группе (эссенциальные фосфолипиды) статистически достоверного влияния проводимой терапии на активность ферментов выявлено не было (табл. 10).

Таблица 10. Основные биохимические показатели у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Показатели	1-я группа (группа сравнения), n=20 эссенциальные фосфолипиды		2 группа, n=20 Мукофальк® + эссенциальные фосфолипиды		3 группа, n=10 Мукофальк® + Урсофальк®	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ	50,6±8,4	48±7	49±3	43±3*	51±4	42±3*
АСТ	58±6	55±8,5	47±5	37±4*	48,5±5	36±4*
Билирубин	39±5	36±4	40±4	31±3*	42±4	32±4*
ЩФ	236±24	238±31	245±17	211±16*	239±21	209±15*
ГГТП	165±24	158±22	154±20	149±36	158±21	146±34

* - $p < 0,01$ различия между показателям до и после лечения.

Отмечено **гиполипидемическое действие**: у пациентов, дополнительно получавших Мукофальк® (2-я группа), отмечено более достоверное снижение уровня холестерина $p < 0,05$ с $6,0 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,2$ ммоль/л. Выявлено антигиперлипидемическое действие в 3-ей группе с $6,3 \pm 0,4$ до $4,7 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$). В группе 3 (Мукофальк® + Урсофальк®) гиполипидемическое действие было выраженным по сравнению со 2-й группой (Мукофальк® + эссенциальные фосфолипиды), что подтверждается статистическими данными. **В группе сравнения (эссенциальные фосфолипиды) снижение уровня холестерина не наблюдалось: $5,9 \pm 0,3$ до и $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л после терапии ($p > 0,05$). Изменения уровня триглицеридов в группах выявлено не было (гистограмма 4).**

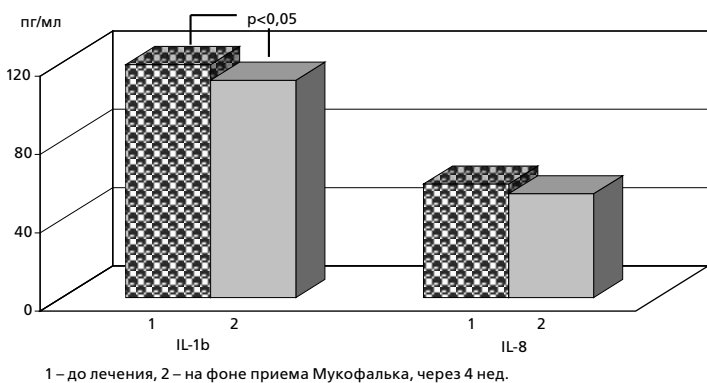


Гистограмма 4. Изменение уровня холестерина у пациентов хроническими заболеваниями на фоне терапии

4. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, С ДИСБИОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА МУКОФАЛЬК®

Выявлено положительное влияние на состояние иммунного статуса во 2-й группе – у 65% больных, в 3-й группе – у 70% больных. Достоверных отличий между группами выявлено не было.

Отмечена тенденция к снижению содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов IL-1b ($p < 0,05$), IL-8 (гистограмма 5), изменения противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-2 выявлено не было.



Гистограмма 5. Показатели динамики в сыворотке IL-1b, IL-8 у пациентов с хроническими заболеваниями печени, с проявлением печеночной энцефалопатии до и после проводимой терапии

За время наблюдения побочных эффектов, явлений непереносимости терапии или нежелательных явлений выявлено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

До настоящего времени коррекция печеночной энцефалопатии, учитывая многофакторный патогенез данного синдрома, остается весьма сложной задачей. Кроме того, для того чтобы избежать полипрагмазии при лечении хронических заболеваний печени, проводимая терапия должна по возможности влиять сразу на несколько звеньев патогенеза и устранять ряд синдромов.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы и дать практические рекомендации:

- ❶ Монотерапия эссенциальными фосфолипидами является неэффективной, поскольку в исследовании не было обнаружено статистически достоверного влияния терапии ни на один из оцениваемых параметров: синдром печеночной энцефалопатии, уровень печеночных ферментов, провоспалительных цитокинов, холестерина крови и микрофлору кишечника.
- ❷ Включение препарата Мукофальк® в дозе 5 г (один пакетик) три раза в день в течение месяца в терапию эссенциальными фосфолипидами приводило к статистически достоверному уменьшению степени печеночной энцефалопатии у пациентов с латентной печеночной энцефалопатией или печеночной энцефалопатией 1 степени, снижению печеночной гиперферментемии, уровня провоспалительных цитокинов и холестерина, нормализации микрофлоры кишечника.
- ❸ Комбинированная терапия препаратом Мукофальк® в дозе 5 г (один пакетик) три раза в день и препаратом Урсофальк® в дозе 10 мг/кг/сутки однократно на ночь в течение месяца была достоверно эффективна в отношении всех оцениваемых параметров. Однако по сравнению с группой Мукофальк® в комбинации с эссенциальными липидами большая и статистически достоверная эффективность данной схемы была получена в отношении гипополипидемического действия и нормализации микрофлоры кишечника. Таким образом, у пациентов с ХЗП с гиперхолестеринемией и/или выраженными нарушениями микрофлоры кишечника терапию следует начинать с комбинированного назначения Урсофалька и Мукофалька.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения // Приложение № 14 «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева» к Росс. журн. гастроэнтеролог. гепатолог. колопроктолог. – 2001. – Т. XI, № 4 – С. 91–102.
2. Беркетова Л. В. Пищевые волокна как сорбенты токсинов в организме человека // Организм и окружающая среда. – 2000. – Т. 1. – С. 46.
3. Бондаренко В.М. Дисбактериоз // М. – Медицина. – 1994. – С. 334.
4. Булатова Н.А., Лазаренко О.Г., Петрушкина Е.Н. Опыт оказания амбулаторно-поликлинической помощи больным с дисбактериозом кишечника // Тез. докл. V Рос. съезда врачей-инфекционистов. – М., 1998. – С. 51.
5. Гриневич В.Б. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // Учебно-методическое пособие. – Санкт-Петербург. – 2003. – С.37.
6. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. // Казань – 2003. – С. 86.
7. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей // Руководство для врачей. – Издательский дом “М-Вести”, – 2002.
8. Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар., 2001. – № 3. – С. 25–27.
9. Ильченко Л.Ю. Порто-системная энцефалопатия и ее фармакологическая коррекция // Рос. гастроэнтерол. журн., 2000. – № 4. – С. 72–77.
10. Конеева Р.И. и др. Диагностика и клинические варианты печеночной энцефалопатии // Вопросы диагностики и лечения внутренних и инфекционных болезней: (По материалам 77-й итог. науч.-практ. конф. сотр. АГМА). – Астрахань, 2000. – С. 255–262.
11. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. // Автореф. дисс. докт. мед. наук. – СПб., – 2000. – С. 44.
12. Надинская М. Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол., 2001. – № 6. – С. 16–23.
13. Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 1. – С. 10–17.
14. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1998. – Т. 8, № 2. – С. 25–33.
15. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней органов пищеварения // М.: Мед. Лит., 2000. – Т. 1. – С. 560.
16. Парнес Е.А. Цирроз печени // Рос. мед. журн., 1999. – № 1. – С. 45–52.
17. 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.

18. Подымова С.Д. Гепатогенная энцефалопатия // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1997. – № 1. – С. 88–91.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231 от 9 июня 2003 года утвержден отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003).
20. Радченко В.Г. Реамберин в комплексной терапии хронических гепатитов // Мир медицины, 2001. – № 9–10. – С. 19–22.
21. Радченко В.Г., Радченко О.Н. Печеночная энцефалопатия // СПб–СПбГМА, – 2001. – С. 34.
22. Румянцев В. Г. Препараты Plantago в регуляции деятельности пищеварительно-го тракта // Клиническая медицина. – 1997. – Т.75, №11. – С. 19–23.
23. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоциноз и интеллект человека-СПб.: СпецЛит, 2006. – С. 590.
24. Цодиков Г.В. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // Рус. мед. журн., 2003. – № 8. – С. 23–29.
25. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // М.: Гэотар Медицина, 2002. – С. 100–119.
26. Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии // Рус. мед. журн., 2005. – Т. 7, № 2. – С. 77–81.
27. Щербак Э.Г., Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. и др. Бифилиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника: Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 44.
28. Anderson, J.W., Allgood, L.D., Turner, J., Oeltgen, P.R., Daggy, B.P. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – 70. – P. 466–473.
29. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.
30. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. – P. 141–156.
31. Butterworth R.E. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking // Dev. Neurosci., 1993. – N 13. – P. 313.
32. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metab. Brain Dis., 2002. – Vol. 17. № 4. – P.221–227.
33. Conn H.O. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies // Bloomington, Illinois: Medi – Ed Press., 1994. – P. 429.
34. Gerber T. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // Drugs, – 2000. – Vol. 60, № 6. – P. 1353–1370.
35. Gerber T. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // Drugs. – 2000. – Vol. 60, № 6. – P. 1353–1370.

36. Häussinger D. (Hrsg.): Hepatische Enzephalopathie // New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart,. – 1996. – P. 88.
37. Häussinger D. Hepatische enzephalopathie // Schweiz. Rundsch. Med. Praxis, 2002. – № 91. – P. 957–963.
38. Iwasa M, Nakao M, Kato Y, Kobayashi Y, Takagi K, Kaito M, Adaci Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – № 41(1). P.217–218.
39. Judith A Marlett, Theresa M Kajs, and Milton H Fischer An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – 72. – P. 784–9.
40. Kircheis G., Häussinger D. Management of hepatic encephalopathy // *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002. – N 17. - P.260-267.
41. Kulisevsky J. Persistence of MRI hyperintensity of the globus pallidus in cirrhotic patients: a 2-year follow-up study // *Neurology*, 1995. - Vol.45, N 5. – P.995-997.
42. Lee F-Y. Plasma substance P levels in patients with liver cirrhosis: relationship to systemic and portal hemodynamics // *Am. J. Gastroenterol.* - 1997. – Vol.92, N 11. – P. 2080 - P. 2085.
43. Lin R-S. et al. Andotoxemia in patients with chronic liver disease: relationship to severity of liver disease, presence of esophageal varices and hyperdynamic circulation // *Hepatol.*, 1995. – Vol. 22, N 1. – P. 165-170.
44. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatology*.- 2004.-№39. P.1441-1449.
45. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 31, suppl. 1. - P. 9-16.
46. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk // *Proceedings of the Nutrition Society* – 2003. – 62. – P. 207-209
47. Marlett J.A., Kajs T.M, Fischer M.H. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – 72. – P. 784-789.
48. Nijveldt R. Major liver resection results in a changed plasma amino acid pattern as reflected by a decreased Fischer ratio which improves by bactericidal/permeability increasing protein // *Liver*, 2001. - N 21. - P. 56-63.
49. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – №41(3).- P.422–433.
50. Wigg A.J., Robert – Thompson J. G., Dymock R.B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – P. 206 – 211.
51. Yen C. Somatosensory evoked potentials and number connection teste in the detection of subclinical hepatic encephalopathy // *Hepatogastroenterol.*, 1990. –N 3. – P.332–334.

Для заметок

