

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАКТУВИТА в лечении больных циррозом печени

Н.В.ХАРЧЕНКО, д.мед.н., профессор; **Н.Д.ОПАНАСЮК, В.В.ХАРЧЕНКО, О.Ю.КРЮКОВА** /Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии, Киев/

Последние годы отмечается увеличение частоты хронических заболеваний печени как в Украине, так и в других странах мира. Этому способствует широкое распространение вирусных поражений печени, увеличение употребления недоброкачественного алкоголя, воздействие на организм человека токсических веществ. Следствием прогрессирования хронических заболеваний печени является развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Одним из грозных осложнений цирроза печени является печеночная энцефалопатия, представляющая собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, развивающихся при печеночноклеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [2, 6, 7]. Механизм развития печеночной энцефалопатии в значительной мере связывают с развитием нарушения аминокислотного баланса и накоплением нейрогенных эндотоксинов, которые приводят к появлению отека и функциональных нарушений головного мозга [1, 4, 9].

При хронических заболеваниях печени нарушается содержание в крови адаптационных гормонов — тиреоидина (T_3 и T_4), половых (эстрадиола и тестостерона), кортизола, инсулина и др., что способствует прогрессированию патологического процесса в печени, нарушению иммунологической реактивности, присоединению вторичной инфекции, изменению микробиоты кишечника [10]. В резуль-

тате этих изменений в кишечнике происходит накопление эндотоксинов, которое вследствие повышения проницаемости барьера слизистой оболочки влечет за собой развитие эндотоксемии. Повышение концентрации поступивших через порталную вену из кишечника эндотоксинов вызывает активацию клеток Купфера и гиперпродукцию ими провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, лейкотриена V_4 , C_5 -компонента комплемента. Это способствует поступлению нейтрофильных гранулоцитов из общего кровотока в печень. Активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, что приводит к значительному уси-

робной флоры. Так, аммиак в значительной мере является продуктом гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой, меркаптаны образуются при бактериальном гидролизе серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистина), фенолы являются производными тирозина и фенилаланина, а коротко- и среднецепочечные жирные кислоты образуются из пищевых жиров под действием кишечных бактерий. Все перечисленные вещества обладают выраженной нейротоксичностью и наряду с аминокислотным дисбалансом и изменением функции нейротрансмиттеров определяют тяжелое клиническое течение печеночной энцефалопатии [1, 2, 6, 9] (рис.1).

Одним из важных патогенетических механизмов печеночной энцефалопатии является гипераммониемия, которая может быть связана со снижением активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также с механическими причинами вследствие портосистемного шунтирования крови

лению воспалительной реакции; кроме того, активированные нейтрофилы продуцируют свободнорадикальные формы кислорода, повреждающие клеточные мембраны [5].

К эндотоксинам относятся аммиак, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, меркаптаны. Основная масса эндотоксинов образуется в кишечнике вследствие воздействия мик-

Одним из важных патогенетических механизмов печеночной энцефалопатии является гипераммониемия, которая может быть связана со снижением активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также с механическими причинами вследствие портосистемного шунтирования крови.

Аммиак образуется во всех тканях, где происходит обмен

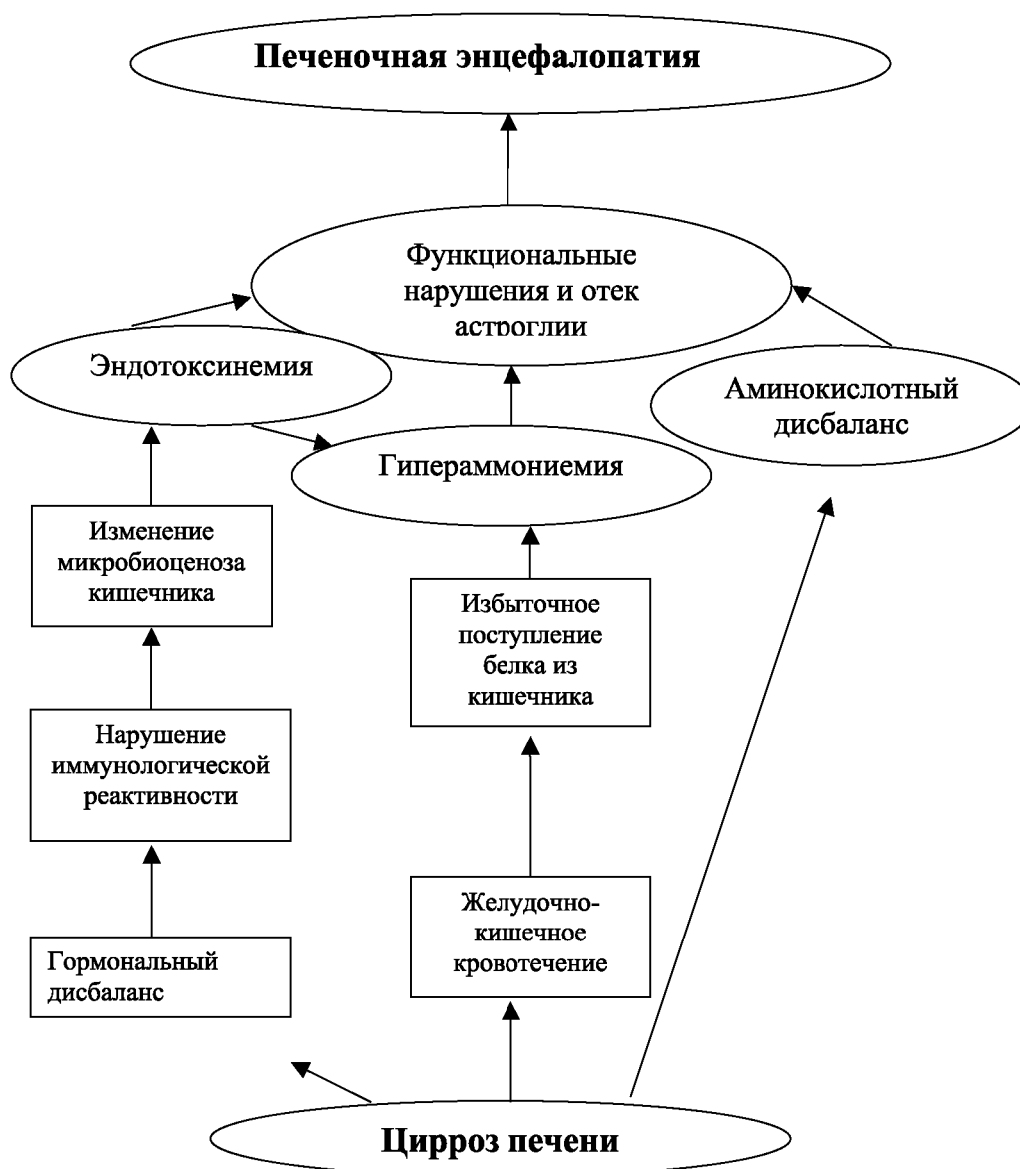


Рис. 1

Механизмы развития печеночной энцефалопатии при циррозе печени

белков и аминокислот, в том числе в почках и мышцах, однако наибольшее его количество поступает из пищевого канала. Источником аммиака в кишечнике являются любые вещества, содержащие азот, высвобождение его из этих веществ происходит под действием ферментов, находящихся в кишечной микрофлоре и слизистой оболочке кишечника — уреаз и аминокислороксигеназ. 80% аммиака, поступающего из кишечника

через портальную вену в печень, превращается в мочевины путем включения в орнитиновый цикл, четвертая часть образующейся мочевины экскретируется в кишечник, остальное количество выводится почками. Аммиак, не прошедший через орнитиновый цикл, в присутствии глутаминсинтетазы и АТФ превращается в глутаминовую кислоту, а затем — в глутамин. Повышение уровня аммиака в крови приводит к его проникновению через гематоэн-

цефалический барьер в головной мозг, где он вызывает нейротоксический эффект. Аммиак может также усиливать нейротоксический эффект меркаптанов и короткоцепочечных жирных кислот, концентрация которых при циррозе печени повышена. В астроцитах из аммиака образуется глутамин, транспорт которого из головного мозга осуществляется за счет обмена на аминокислоты [1, 2, 6].

Развитие печеночной энцефа-

Таблиця 1

Стадії печеночної енцефалопатії

Стадія	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном обследовании изменения не выявляются, возможны нарушения при выполнении обычной работы	Нарушение выполнения стандартизованных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел)
I	Апатия, возбуждение, эйфория, утомляемость, нарушения ритма сна (сонливость днем, бессонница ночью)	Легкий тремор, нарушение координации
II	Сонливость, дезориентация, неадекватное поведение, изменение личности	“Хлопающий” тремор (астериксис), дизартрия
III	Ступор, выраженная дезориентация	Гиперрефлексия, нистагм, патологические рефлексы (Гордона, Бабинского, Жуковского, хватательный, хоботковый и др.), гипервентиляция
IV	Кома (отсутствие сознания и реакции на боль)	Децеребрационная ригидность (разгибание конечностей), арефлексия, утрата мышечного тонуса

лопатии связывают также с тем, что при тяжелых хронических заболеваниях печени в организме больного происходит накопление повышенного количества ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана) и снижается содержание аминокислот с разветвленной боковой цепью (валина, лейцина, изолейцина). Эти аминокислоты конкурируют за одни и те же транспортные системы. При повышении концентрации ароматических аминокислот в крови они в больших количествах поступают в головной мозг, где из них синтезируются ложные нейротрансмиттеры [4, 6, 7].

Перечисленные биохимические изменения сопровождаются выраженными нарушениями психики и двигательными расстройствами. Выделяют следующие стадии печеночной энцефалопатии (табл.1).

Одним из важных направлений в лечении больных циррозом печени является использование препаратов, уменьшающих образование интестинальных эндотоксинов, а также способствующих их выведению. Поскольку основная масса эндотоксинов образуется в кишечнике, важным является наличие у данной категории больных регулярного стула и устранение запоров. С этой целью пищевой рацион больных обо-

гащают пищевыми волокнами, которые содержатся в овощах и фруктах, важным является также то, что белки, содержащиеся в растительных продуктах, вызывают меньшую аммониемию, чем мясо. Поскольку мясные продукты способствуют быстрому повышению уровня аммиака в сыворотке крови, их потребление следует ограничить.

Одним из эффективных способов коррекции состава кишечной микрофлоры является использование пребиотиков. К пребиотикам относятся неперевариваемые ингредиенты пищи, которые путем избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, заселяющих толстую кишку, приводят к нормализации их соотношения.

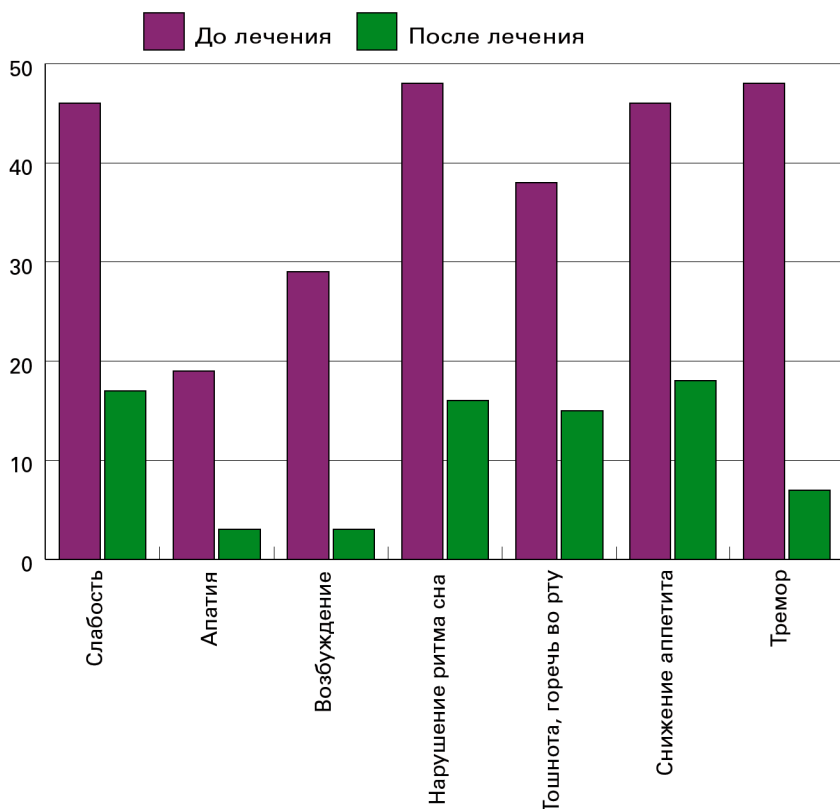
Представителем данной группы препаратов является синте-

дисахаридами и стимулируя их рост, при этом подавляется рост протеолитических и уреолитических микроорганизмов (бактероидов, клостридий, энтеробактерий и др.) [4, 11]. Изменяя состав кишечной микрофлоры, лактулоза способствует снижению образования короткоцепочечных жирных кислот, а также многих бактериальных токсинов. В результате микробного гидролиза лактулозы в толстой кишке образуются органические кислоты, которые способствуют снижению внутрикишечного рН и, следовательно, стимуляции кишечной моторики, а также повышению осмотического давления кишечного содержимого, разжижению и увеличению объема химуса, усилению перистальтики кишки. В отличие от большинства других слабительных препаратов, лактулоза не оказы-

Одним из важных направлений в лечении больных циррозом печени является использование препаратов, уменьшающих образование интестинальных эндотоксинов

тический дисахарид лактулоза. Поступая в толстую кишку в неизменном виде, лактулоза выступает в качестве субстрата для бифидо- и лактобактерий, подвергаясь расщеплению их

вает раздражающего действия на слизистую оболочку кишки, она обладает более мягким и физиологическим эффектом, чем солевые осмотические слабительные [3, 8]. Лактулоза способствует

**Рис. 2**

Динамика клинических проявлений у больных циррозом печени на фоне лечения Лактувитом

связыванию свободного аммиака в кишке и выведению его из организма.

Учитывая перечисленные особенности механизма действия, препараты лактулозы традиционно используют в лечении больных циррозом печени с явлениями печеночной энцефалопатии.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата лактулозы **Лактувита** отечественного производства (ООО «Юрия-Фарм») у больных циррозом печени.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 48 больных циррозом печени, стадии А и В по Чайльду-Пью, с I–II стадией печеночной энцефалопатии, среди которых было 22 женщины и 26 мужчин в возрасте от 38 до 60 лет. Длительность хро-

нического заболевания печени составляла от 10 до 16 лет.

При анализе анамнестических данных выявлено, что 27 больных в анамнезе злоупотребляли

алкоголем в течение 10–15 лет, у 5 больных имел место вирусный гепатит В, у 12 — вирусный гепатит С, 4 человека ранее длительно контактировали с токсическими веществами.

Всем больным был назначен препарат Лактувит в дозе 30 мл 3 раза в день в течение 8 недель. Обязательным для всех участни-

ков было полное воздержание от алкоголя. Им назначали диету с ограничением поваренной соли и белка (исключение белка животного происхождения). На начальных этапах лечения при более выраженных проявлениях печеночной энцефалопатии количество белка ограничивали до 40 г в сутки. По мере улучшения клинической картины содержание белка в рационе больных увеличивали на 10 г каждые три дня, при этом потребление его не превышало 70 г в сутки. В качестве сопутствующей терапии больные принимали гепатопротекторы (симепар) по 1 капсуле 3 раза в день, при наличии асцита — верошпирон в дозе 100–200 мг в день.

Наряду с общеклиническим обследованием у больных изучали биохимические показатели функции печени (содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, активность АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, тимоловая проба). У всех больных исследовали вирусную этиологию поражения печени (в крови определяли HBsAg, HBeAg, анти-HBe,

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата лактулозы Лактувита отечественного производства (ООО «Юрия-Фарм») у больных циррозом печени

анти-HBc, IgM и IgG, анти-HCV, при необходимости проводили исследование с помощью полимеразной цепной реакции на HBV ДНК и HCV РНК.

Всем больным до и после лечения проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, бактериологическое исследование кала, до лечения

Таблиця 2

Оценка времени выполнения связи чисел (критерии West Haven, цит. по Надинской М.Ю., 2001)

Степень	Время
0	15–30
1	31–50
2	51–80
3	81–120
4	>120 (неспособность закончить счет)

выполняли фиброгастроуде-
носкопию.

С целью определения стадии
печеночной энцефалопатии всем
больным проводили психометри-
ческие тесты: тест связи чисел,
направленный на изучение бы-
строты познавательной деятель-
ности (табл.2), и тест линии
(обведение пунктирных фигур
сплошной линией), с помощью
которого выявлялась быстрота и
точность тонкой моторики.

До лечения у всех 48 больных
имели место проявления астено-

поведение, у 29 — повышенное
возбуждение, у 38 — отрыж-
ки, тошнота и горечь во рту,
у 46 человек — вздутие живота,
сниженный аппетит, у 14 — запоры,
24 пациента жаловались на
учащенный до 2–3 раз в день
неоформленный стул. При бак-
териологическом исследовании
кала у них была выявлена избы-
точная микробная контамина-
ция кишечника с преобладанием
протеолитической микрофлоры
(бактероиды, энтеробактерии,
кишечная палочка). У 29 чело-

При объективном исследовании
у всех больных было обнаруже-
но увеличение размеров печени
на 3–5 см. Результаты клиничес-
ких анализов указали на наличие
анемии у 29 человек. По данным
биохимического исследования
функции печени до лечения у всех
больных выявлялось умеренное
повышение активности АлАТ, АсАТ,
ГГТП, что расценивалось как отра-
жение цитолитического синдро-
ма. Преобладание АсАТ над АлАТ
отмечалось у 27 (56,2%) больных.
У всех 48 пациентов уровень аль-
бумина в сыворотке крови был
ниже нормы (табл.4).

Ультразвуковое исследование
органов брюшной полости у всех
48 больных выявило сонографи-
ческие признаки цирроза пече-
ни, что выражалось в увеличении
ее размеров (на 3–5 см по *lin.*
medioclavicularis dextra), повы-
шении экзогенности ее структуры,
обеднении сосудистого рисунка,
наличии признаков портальной
гипертензии (*d. v. portae* >1,5 см);
у 21 больного отмечено увеличе-
ние размеров селезенки, увеличе-
ние диаметра селезеночной вены
до 1 см.

Проведенное лечение с примени- ем препарата Лактувит способствовало положительной динамике клинических и лабораторных показателей

вегетативного синдрома (жалобы
на общую слабость, повышенную
утомляемость, снижение рабо-
тоспособности), а также нару-
шение ритма сна, отмечались
умеренная боль или чувство
тяжести в правом подреберье, у
19 больных наблюдались выра-
женная апатия, неадекватное

век имел место легкий тремор, у
19 — крупнокалиберный тремор
(астериксис).

С помощью психомоторных тес-
тов выявлены отклонения у всех
48 больных — они совершали
ошибки при счете и не могли
точно выполнить тест линии
(табл.3).

Таблиця 3

Изменение времени выполнения теста связи чисел у обследованных больных

Степень	До лечения	После лечения
0	0	28
1	19	20
2	25	0
3	4	0
4	0	0

Таблиця 4

Динамика биохимических показателей крови у обследованных больных (M±m)

Показатель	Величина показателя		
	у здоровых	у больных	
		до лечения	после лечения
Билирубин, ммоль/л	10,7±1,3	28,2±1,8 ($p_k < 0,05$)	20,9±1,9 ($p_n > 0,05$)
АлАТ, мкмоль/л (в 1 г)	0,16±0,06	0,89±0,11 ($p_k < 0,01$)	0,66±0,04 ($p_n > 0,05$)
АсАТ, мкмоль/л (в 1 г)	0,16±0,05	0,96±0,07 ($p_k < 0,01$)	0,63±0,06 ($p_n < 0,05$)
ГГТП, ед/л	32±0,5	112±3,8 ($p_k < 0,01$)	87±5,4 ($p_n > 0,05$)
ЩФ, ед/л	147,3±5,4	167,2±7,2 ($p_k > 0,05$)	159±6,8 ($p_n > 0,05$)
Альбумин, г/л	58,6±1,2	39,1±0,7 ($p_n < 0,05$)	49,6±1,3 ($p_n < 0,05$)
Глобулин, г/л	33,8±1,1	35,3±0,8 ($p_k > 0,05$)	34,9±0,9 ($p_n > 0,05$)
Тимоловая проба	4,8±0,7	7,4±0,3 ($p_k < 0,05$)	6,2±0,2 ($p_n > 0,05$)

Примечание. p_k – Достоверность при сравнении с показателями у здоровых; p_n – достоверность при сравнении показателей до и после лечения.

При фиброгастроскопии у всех 48 больных было обнаружено наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка (у 19 больных — I степени, у 29 — II степени), у 29 пациентов имелись признаки хронического гастродуоденита.

Результаты и их обсуждение

Проведенное лечение с применением препарата Лактувит способствовало положительной динамике клинических и лабораторных показателей — улучшилось общее самочувствие и настроение больных, было отмечено уменьшение диспепсических проявлений у 23 человек, улучшение аппетита у 28, нормализовался психический статус у 42 пациентов, у 21 — исчез тремор, у 20 — тремор уменьшился (рис.2). Было также отмечено значительное улучшение выполнения всеми больными психомоторных тестов. Так, если до лечения на выполнение теста связи чисел больным требовалось $72 \pm 12,3$ секунды, то после терапии с применением Лактувита это время сократилось до $29 \pm 11,2$ секунды ($p < 0,05$) (см. табл.3).

Анализ биохимических показате-

лей, отражающих функциональное состояние печени, показал, что после лечения отмечалась тенденция к снижению активности трансаминаз, ГГТП, повышению уровня альбумина (см. табл.4).

При бактериологическом исследовании кала обнаружено снижение количества протеолитической микрофлоры и увеличение содержания бифидо- и лактобактерий. Серьезных побочных эффектов в процессе лечения Лактувитом не было отмечено. В первые дни приема препарата у 12 больных усилилось вздутие живота, у 8 — отмечалось послабление стула, в то же время у 14 пациентов, страдавших запорами, стул нормализовался, что было расценено как положительный эффект.

Выводы

Таким образом, использование препарата Лактувит в комплексном лечении больных циррозом печени способствовало улучшению клинического течения заболевания, уменьшению проявлений печеночной энцефалопатии, в том числе улучшению психомоторных показателей.

Литература

- [1] Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. — М.: Медицина, 1978.
- [2] Губергриц Н.Б. Печеночная энцефалопатия: алгоритмы диагностики, оценки тяжести и лечения// Здоров'я України. — 2006. — №18 (151). — С.60–61.
- [3] Емельянов С.И., Котлукова Т.В. Применение лактулозы в хирургической практике// Фарматека. — 2003. — №15. — С.1–5.
- [4] Конн Г.О., Либерталл М.М. Синдромы печеночной комы и лактулоза. — М.: Медицина, 1983.
- [5] Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Клиническое применение тиатриазолина в терапии// Сучасна гастроентерологія. — 2005. — №5 (25). — С.76–79.
- [6] Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: Как помочь пациенту// Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — №1. — С.10–16.
- [7] Надинская М.Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии// Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — №6. — С.16–23.
- [8] Сидорова И.С., Данилова О.С. Оценка эффективности использования препарата Дуфалак для лечения запоров у беременных// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.3, №2. — С.2–3.
- [9] Подымова С.Д. Гепатогенная энцефалопатия// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — №1. — С.88–92.
- [10] Хворостинка В.Н., Колесникова Е.В., Цивенко О.И. Патогенетические механизмы прогрессирования сочетанных вирусных и алкогольных поражений печени// Сучасна гастроентерологія. — 2005. — №1 (21). — С.4–8.
- [11] Fredrick L., Weber Jr. Lactulose and combination therapy of hepatic encephalopathy: the role of intestinal microflora// Dig. Dis. — 1996. — V.14 (suppl.1). — P.53–63.