

КЛИНИЧЕСКАЯ
ГЕПАТОЛОГИЯ



Печеночная энцефалопатия
и дисбиоз толстой кишки:
возможные подходы к коррекции

Усовершенствованная медицинская технология

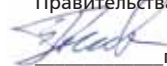
Санкт-Петербург
2011

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
« 21 » 09 2011 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель председа-
теля Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга


Е. В. Жолобов
« 23 » 2011 г.


ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И ДИСБИОЗ ТОЛСТОЙ
КИШКИ: ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ

Усовершенствованная медицинская технология

УДК [616.345-07-08+616.36-002.2-08](083.13)
ББК 54.133я81
ПЗ1

Радченко В.Г.
ПЗ1 Печеночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции : усовершенств. мед. технология : [метод. рек.] / [разраб. В. Г. Радченко и др.]. – Санкт-Петербург, 2011. – 52 с. : ил. – Клиническая гепатология / Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова.

ISBN 978-5-905757-01-3

Показана эффективность применения различных групп препаратов для лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне дисбиоза. Отмечена значимость нормального состава микробиоценоза толстой кишки на характер прогрессирования печеночной энцефалопатии и течение основного заболевания.

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, доц. С.И. Ситкиным, асс. П.В. Селиверстовым, асп. Л.А. Тетериной, асп. Е.А. Чихачевой, асп. Х.Х. Алхдави.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены на Научно-координационном совете СПбГМА им. И.И. Мечникова 27 июня 2011 года.

Рецензенты: завкафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсами нутрициологии и клинического питания СПбГМА им. И.И. Мечникова профессор, д.м.н. Е.И. Ткаченко.

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. И.П. Павлова д.м.н. Б.Г. Лукичев.

УДК [616.345-07-08+616.36-002.2-08](083.13)
ББК 54.133я81

ISBN 978-5-905757-01-3

© Коллектив авторов

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
История вопроса	4
I. Причины развития печеночной энцефалопатии ...	5
II. Патофизиология печеночной энцефалопатии.....	8
III. Клинические симптомы и классификация печеночной энцефалопатии	14
IV. Диагностика печеночной энцефалопатии.....	17
V. Роль дисбиоза толстой кишки при ХЗП	20
VI. Лечение печеночной энцефалопатии.....	32
1. Пути коррекции печеночной энцефалопатии.....	32
2. Коррекция дисбиоза толстой кишки	33
Заключение	46
Литература.....	47

Введение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое расстройство центральной нервной системы, обусловленное метаболическими расстройствами, возникающими в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. ПЭ встречается примерно у 60–70% пациентов хроническими заболеваниями печени (ХЗП).

Патогенез ПЭ до сих пор остается предметом научных гипотез и представляется многофакторным процессом, при этом формирование дисбиоза кишечника является одной из причин развития ПЭ. Нарушения кишечной микрофлоры встречаются более чем у 90% больных с заболеваниями органов пищеварения.

Применяя гипоаммонийные препараты, можно существенно улучшить прогноз, а тем самым и трудоспособность больных с ПЭ.

История вопроса

Влияние печени на психическую деятельность было известно с древнейших времен. Около 2000 г. до н.э. вавилоняне считали печень источником способностей к предсказанию и ясновидению и использовали название этого органа как слово, обозначающее «душу» или «настроение». В древнекитайской медицине (Neiching, 1000 лет до н.э.) печень рассматривалась как хранилище крови иместилище души. В 460–370 гг. до н.э. Гиппократ описал больного гепатитом, который «лаял, как собака, не мог остановиться и говорил вещи, которые невозможно было понять».

Отец современной гепатологии Frerichs так описывал конечные психические изменения у больных с поражением печени: «Я наблюдал случаи, когда у лиц, длительное время страдавших циррозом печени, неожиданно появлялся ряд болезненных сим-

птомов, нехарактерных для этого заболевания. Они впадали в бессознательное состояние, затем у них развивался шумный делирий, который переходил в глубокую кому, и в этом состоянии они умирали».

В настоящее время установлено, что нейропсихические нарушения такого типа могут осложнять болезни печени и обуславливать развитие комы и смерть больного.

I. Причины развития печеночной энцефалопатии

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.

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, при воспалительных заболеваниях кишечника, портосистемном шунтировании. В таблице 1 представлены основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии.

Таблица 1

Основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии

1. Избыточное поступление белка: – богатая белком диета – желудочно-кишечное кровотечение
2. Повышенный катаболизм белка: – дефицит незаменимых аминокислот, альбумина – обширные гематомы – лихорадка – хирургические вмешательства – инфекция – гипергликокемия
3. Наличие факторов, снижающих детоксикационную функцию печени: – алкоголь – лекарственные препараты – нарушение микробиоты кишечника – экзо- и эндотоксины – инфекция – запор – стресс
4. Повышение активности фактора некроза опухоли (TNF-α)
5. Связывание рецепторов ГАМК: – производная бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина
6. Метаболические нарушения: – ацидоз, азотемия – гипогликемия
7. Электролитные нарушения (парацентез, прием диуретиков): – снижение уровня калия, натрия, магния – повышение содержания марганца
8. Циркуляторные нарушения: – гиповолемия – гипоксия
9. Подавление синтеза мочевины: – 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 (см. табл. 2).

Таблица 2

Классификация печеночно-клеточной дисфункции

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

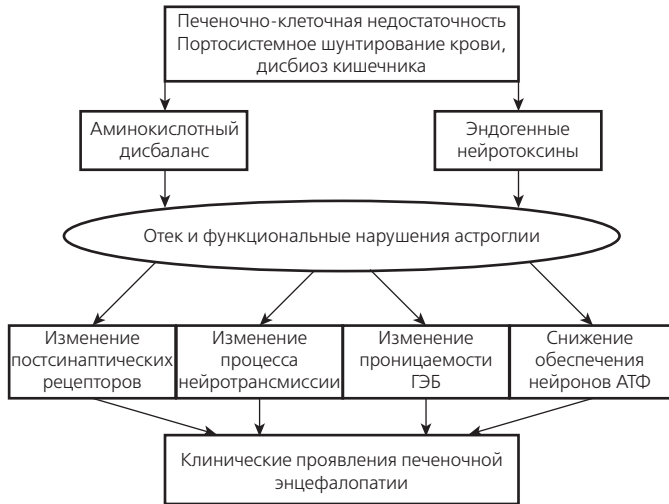
Примечания: 1. Каждый из приведенных показателей в градации А оценивается в 1 балл. Эти же показатели в градации В оцениваются в 2 балла, а в градации С – 3 балла. По суммарным показателям выделяют три уровня печеночно-клеточной дисфункции: компенсированная – 5–6 баллов, субкомпенсированная – 7–9 баллов, декомпенсированная (предельная) – более 9 баллов.
2. Это прогностическая классификация, предложенная для оценки выживаемости. При компенсированном циррозе 10-летняя выживаемость составляет 47%, при декомпенсированном – 16%.

Энцефалопатия у больных хроническими заболеваниями печени может быть эпизодической со спонтанным разрешением или интермиттирующей, длящейся многие месяцы или даже годы.

II. Патопатология печеночной энцефалопатии

Схема 1

Патогенез печеночной энцефалопатии



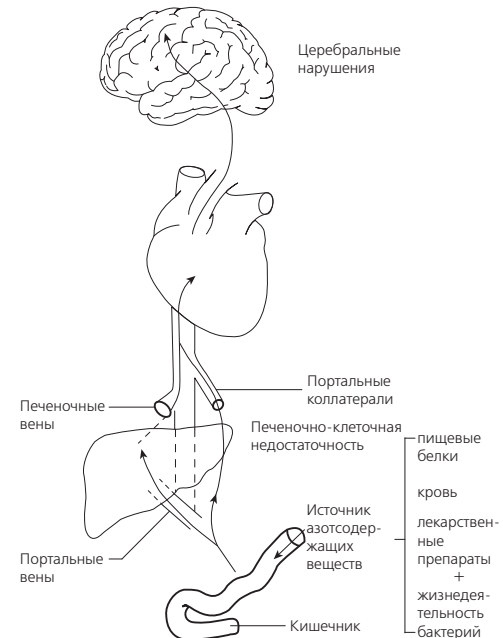
Традиционно развитие ПЭ тесно связано с изучением нейротоксических метаболитов. Исходя из этого, увеличение их концентраций в системном кровотоке связывают с двумя аспектами – нарастающей печеночно-клеточной недостаточностью и формированием портосистемных шунтов. В этих условиях нейротоксины – азотсодержащие соединения оказывают прямое токсическое действие на ЦНС. Объектом воздействия этих токсичных метаболитов является астроглия ЦНС, играющая принципиальную роль в трофике нейронов и процессах нейротрансмиссии – «гипотеза глии». Необходимо признать, что не существует единственного метаболического нарушения, вызывающего ПЭ, да и патогенез этого состояния до конца не ясен.

В роли токсических метаболитов рассматриваются эндогенные нейротоксины и ложные нейротрансммитеры, способные проникать через гемато-энце-

фалический барьер. Среди нейрогенных токсинов наиболее значительную роль отводят аммиаку, который может быть экзогенного или эндогенного происхождения. У больных заболеваниями печени с печеночной энцефалопатией имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует значительно большие количества газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло. У здорового человека в толстой кишке образуется 4 г аммиака, который поступает в кровоток. Запор усиливает этот процесс. Дополнительными источниками аммиака являются почки (если имеется гипокалиемия) и скелетная мускулатура, где происходит образование аммиака пропорционально физической нагрузке.

Рисунок 1

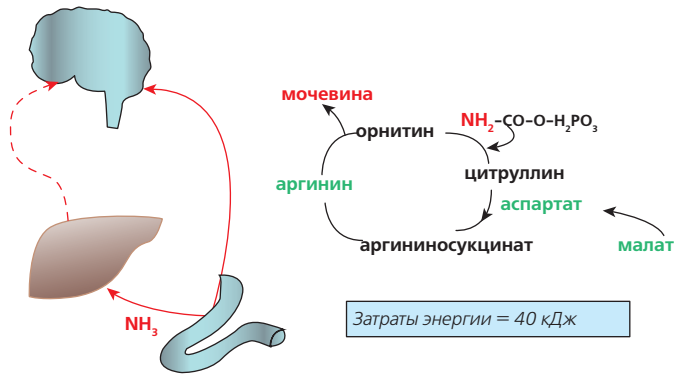
Механизм развития печеночной энцефалопатии



Гипераммониемия развивается вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также в результате портосистемного шунтирования крови. Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гемато-энцефалический барьер и оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов.

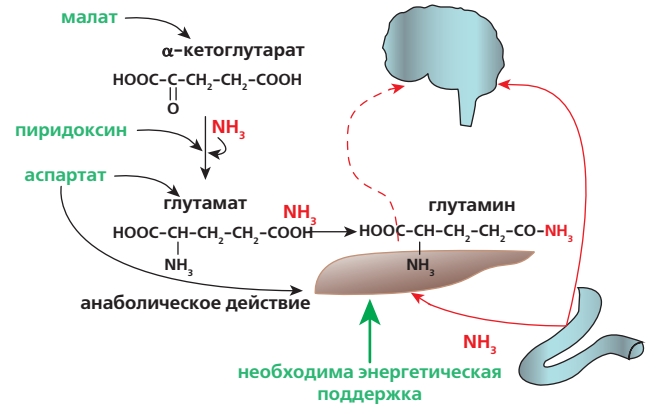
В астроцитах аммиак обезвреживается в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, накопление которого вызывает повышение осмотоляльности и отек клеток.

Рисунок 2
Биохимический цикл связывания аммиака и синтеза мочевины в печени



Уровень аммиака в крови повышен у 90% больных с ПЭ, содержание его в головном мозге также увеличено. В головном мозге цикл мочевины не функционирует. Поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются и происходит накопление глутамина.

Рисунок 3
Биохимический процесс связывания аммиака с образованием глутамина в мышечной ткани



Уровень аммиака в крови повышен у 90% больных с ПЭ, содержание его в головном мозге также увеличено. В головном мозге цикл мочевины не функционирует. Поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются и происходит накопление глутамина.

Образование глутамина в астроцитах приводит к оттоку глутамата из функционирования малат-аспаратного 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 аро-

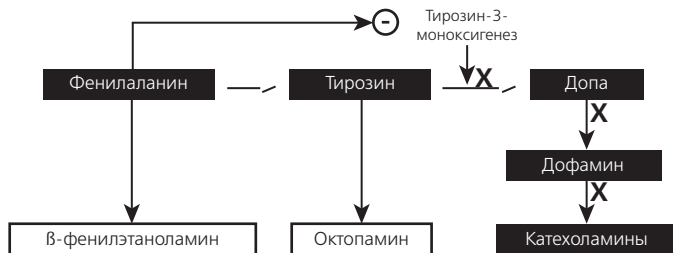
матических аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан) и уменьшено содержание аминокислот с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин). Соотношение этих аминокислот обозначается как коэффициент Фишера. В норме коэффициент Фишера должен составлять более 3,5, при циррозе печени этот показатель снижается до 1,5.

$\frac{\text{Валин} + \text{Лейцин} + \text{Изолейцин}}{\text{Фенилаланин} + \text{Тирозин} + \text{Триптофан}} = 3 - 3,5 (< 1,5)$
--

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. Дополнительным фактором служит прямое торможение фенилаланином тирозин-3-монооксигеназы, что приводит к образованию так называемых ложных нейротрансмиттеров – β-фенилэтанонамина и октопамина – веществ, структурно сходных с катехоламинами, но существенно менее активных в отношении действия на адренергическую систему (схема 2).

Схема 2

Синтез «ложных» нейротрансмиттеров при гипераммониемии



К группе эндогенных нейротоксинов также относятся меркаптан, который может усиливать нейро-

токсическое 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 среднецепочечные 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⁺-АТФ-азы, угнетением синтеза мочевины в печени, вытеснением ими триптофана из связи с альбуминами, что приводит к увеличению потока триптофана в головной мозг.

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 портосистемным шунтированием, способствующим проникновению в кровь из поврежденных гепатоцитов медиаторов вазоконстрикции, в том числе и серотонина.

Повышенная концентрация ГАМК в крови при ХЗП обусловлена снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени (основного фермента реакции обезвреживания ГАМК) и портосистемным 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 бензодиазепа, также вызывают набухание глии и соединение нитритов с протеином-тирозином, что может способствовать развитию ПЭ.

Экзогенные факторы (пищеводно-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 и классификация печеночной энцефалопатии

При печеночной энцефалопатии поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов. Она включает неврологические и психические нарушения.

Признаки энцефалопатии у пациентов ХЗП зависят от этиологии основного заболевания, характера и тяжести патогенных факторов. Энцефалопатия характеризуется расстройствами сознания, личности, интеллекта и речи.

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.

Для печеночной энцефалопатии характерно: нарушение сознания с расстройством сна. Сонливость у больных появляется рано, в дальнейшем развивается инверсия нормального ритма сна и бодрствования. К ранним признакам расстройства сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов. Дальнейшее ухудшение состояния

ведет к тому, что больной реагирует только на интенсивные стимулы. Кома вначале напоминает нормальный сон, однако по мере ее утяжеления больной полностью перестает реагировать на внешние раздражители.

Изменения личности включают ребячливость, раздражительность, потерю интереса к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже у больных в состоянии ремиссии, что предполагает вовлечение в патологический процесс лобных долей головного мозга. Эти больные, как правило, коммуникабельные, любезные люди с облегченными социальными контактами. У них часто наблюдаются ирригивное настроение, эйфория.

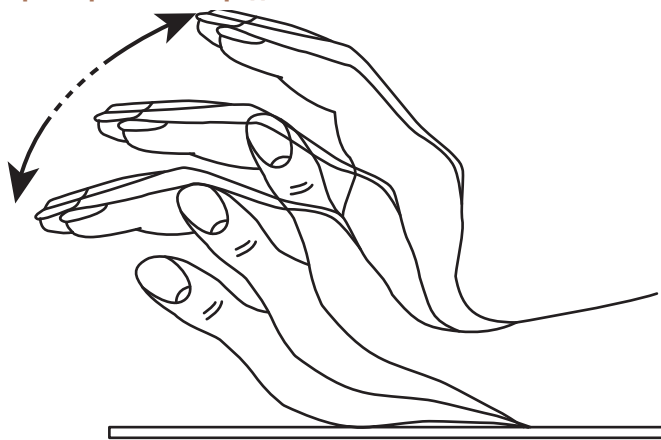
Расстройства интеллекта варьируют по степени тяжести от легкого нарушения организации этого психического процесса до выраженного, сопровождающегося спутанностью сознания.

Речь у больных становится замедленной, невнятной, а голос – монотонным. В глубоком сопоре становится заметна дисфазия.

Наиболее характерным неврологическим признаком при печеночной энцефалопатии является «хлопающий» тремор (астериксис). Он связан с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательной системы в ретикулярную формацию ствола мозга, что приводит к неспособности удерживать позу. «Хлопающий» тремор демонстрируют на вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем (рис. 4). При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястном суставах, часто сопровождаемые латеральными движениями пальцев.

Рисунок 4

«Хлопающий» тремор выявляется при разогнутой кисти и фиксированном предплечье



Иногда гиперкинез захватывает всю руку, шею, челюсть, высунутый язык, втянутый рот и плотно сомкнутые веки, появляется атаксия при ходьбе. Тремор наиболее выражен во время поддержания постоянной позы, менее заметен при движении и отсутствует во время отдыха. Обычно он двусторонний, но не синхронный: тремор может быть более выражен на одной стороне тела, чем на другой. Его можно оценить при осторожном поднятии конечности или при пожимании большим руки врача.

Классификация портосистемной (печеночной) энцефалопатии – Herber и Schomerus (2000) выделяет две стадии ПЭ: латентная (субклиническая) и клинически выраженная. Значимость выделения латентной печеночной энцефалопатии (ЛПЭ) объясняется двумя причинами: во-первых, она может предшествовать развитию клинически выраженной печеночной недостаточности; во-вторых, психомоторные нарушения, возникающие при ЛПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента, приводя к снижению работоспособности. Поэтому проведение сопроводительной

терапии порой необходимо для улучшения качества их жизни.

Стадия клинически выраженной ПЭ в свою очередь делится на 4 степени развития:

I – легкую (нарушение сна, невозможность сосредоточиться, легкое изменение личности, рассеянность, апраксия);

II – среднетяжелую (летаргия, усталость, сонливость, апатия, неадекватное поведение с заметными изменениями в структуре личности, нарушениями ориентации во времени, «хлопающий» тремор, монотонная речь);

III – тяжелую (дезориентация, сомноленция, ступор, выраженная дезориентация во времени и пространстве, бессвязная речь, агрессия, «хлопающий» тремор, судороги);

IV – кому (отсутствие сознания).

У больных острой (фульминантной) печеночной недостаточностью развивается эндогенная (истинная) печеночная кома. Экзогенная (портокавальная, шунтовая, ложная) кома чаще является терминальной стадией хронических заболеваний печени. Смешанная кома возникает при выраженных некротических процессах в печени на фоне коллатерального кровообращения.

IV. Диагностика печеночной энцефалопатии

Тяжесть печеночной 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. 3).

Таблица 3
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%.

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.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). В зависимости от стадии ПЭ определяется различной степени замедление активности α -ритма. Чувствительность ЭЭГ в выявлении ЛПЭ низкая – около 30%.

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%).

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 глутамин 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.

V. Роль дисбиоза толстой кишки при хронических заболеваниях печени

Изменение содержания аммиака в крови является ключевым звеном в формировании ПЭ. Учитывая, что нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 90% больных с заболеваниями органов пищеварения, по-видимому, одним из ведущих механизмов гипераммониемии у больных ХЗП является увеличение его продукции микрофлорой, обладающей уреазной активностью.

Характеристика нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта

В желудочно-кишечном тракте человека обитают микроорганизмы более чем 400 видов. У здорового человека около 15% из них имеют характеристики патогенных и условно патогенных.

В кишечной популяции доминируют семейства *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*.

В норме в начальных отделах тонкой кишки концентрация бактерий не превышает $<10^4$ микробных тел в 1 мл содержимого. Микрофлора представлена преимущественно грамположительными аэробными и факультативно-анаэробными бактериями (стрептококки, лактобациллы).

По мере продвижения в дистальном направлении увеличивается абсолютное содержание микробов в кишечном содержимом, среди них повышается доля анаэробных микроорганизмов (бифидобактерий). В толстой кишке содержание микробов в 1 г содержимого достигает 10^{10-12} .

Таблица 4

Основные представители микрофлоры кишечника

Вид микрофлоры	Название	Свойства	Функции
О Б Л И Г А Т Н А Я М И К Р О Ф Л О Р А	Бифидобактерии (норма – 10^9-10^{10})	Грамположительные, строгие анаэробы, 70–95% от общей популяции микробов	Защита от патогенной флоры путем продукции кислых метаболитов (молочной, янтарной, уксусной кислот), лизоцима, бактериоцинов, спиртов, участие в завершении формирования щеточной каймы, усиление всасывания ионов кальция, железа, витамина Д, участие в синтезе аминокислот, белков, витаминов группы В, К, стимуляция местного иммунитета
	Лактобактерии (норма – 10^9-10^{10})	Грамположительные, микроаэрофилы, наиболее типичные представители – <i>L.acidophilus</i> , <i>L.casei</i> , <i>L.plantarum</i>	Подавление гнилостных и гноеродных бактерий за счет выработки молочной кислоты, лизоцима, спиртов, лактоцидина и лактолина. Механическая защита от патогенных микробов слизистой кишечника за счет тесного контакта с ней. Резистентность к некоторым антибиотикам
	Эубактерии (норма – до 10^{10})	Грамположительные, строгие анаэробы	Роль мало изучена – участие в трансформации холестерина в копростамол и деконоъюгации желчных кислот
	Пептострептококки (норма – до 10^9)	Грамположительные, строгие анаэробы	При транслокации в нехарактерных местах обитания могут становиться причиной различных инфекций
	Бактероиды (норма – 10^9-10^{10})	Грамотрицательные, строгие анаэробы	Роль до конца не изучена, участвуют в пищеварении, расщеплении желчных кислот
	Фузобактерии (норма – 10^8)	Грамотрицательные, строгие анаэробы	Могут секретировать лейкотоксин и фактор агрегации тромбоцитов
	Вейлонеллы (норма – 10^5-10^6)	Грамотрицательные анаэробы	Слабо сбраживают сахара и продуцируют газ

Вид микрофлоры	Название	Свойства	Функции
Ф А К У Л Ь Т А Т И В Н А Я М И К Р О Ф Л О Р А	Клостридии (норма – 10^2 – 10^7)	Грамположительные, строгие анаэробы	Участвуют в деконъюгации желчных кислот, Поддерживают колонизационную резистентность. Но! Могут вырабатывать энтеротоксины. При лечении антибиотиками могут вызвать колит
	Эшерихии (норма – 10^7 – 10^8)	Грамотрицательные анаэробы	Некоторые штаммы продуцируют колицины, которые тормозят рост энтеропатогенных штаммов эшерихи. Ускоряют синтез секреторных иммуноглобулинов, препятствуя проникновению в слизистую кишечника патогенных энтеробактерий. Но! Патогенные варианты могут вызывать колиэнтериты, вызывать внутрибольничную инфекцию. При этом госпитальные штаммы могут быть устойчивы к антибиотикам
	Стафилококки (в норме – 10^3 – 10^4 непатогенных видов – <i>S.epidemicus</i>)	Грамположительные аэробы	<i>S.aureus</i> – частая причина воспалительных заболеваний ЖКТ, пищевых отравлений, септических состояний
	Стрептококки (<i>Enterococcus faecalis</i> b <i>E.faecium</i> – в норме – 10^6 – 10^8)	Грамположительные аэробы	Вырабатывают молочную кислоту, закисляют среду и препятствуют росту патогенной флоры. Но! При излишнем размножении могут вызывать инфекционные процессы
	Бациллы (норма – 10^4)	Грамположительные аэробы	Широко распространены во внешней среде, Большие концентрации в кишечнике вызывают пищевые токсикоинфекции
	Дрожжеподобные грибы (в норме – не более 10^4)		При обнаружении даже в небольших количествах требуют исключения кандидоза

Всю доступную для культивирования нормальную микрофлору толстой кишки условно подразделяют на облигатную, факультативную (непостоянную) и транзиторную (случайную).

На долю облигатной микрофлоры приходится более 90% всех доступных для культивирования в клинической практике бактерий. Именно эту часть микробного спектра кишечника относят к постоянной (аутохтонной) симбионтной (содружественной, полезной) микрофлоре.

Кишечная микрофлора состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостная (П-микрофлора) и пристеночная (мукозная) микрофлора (М-микрофлора).

Микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации. Изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта могут быть как кратковременными – дисбактериальные реакции, так и стойкими – дисбиоз или дисбактериоз.

Дисбактериоз кишечника – клинико-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормальных микроорганизмов, их избыточным ростом, переходом различных видов в несвойственное состояние, метаболическими, иммунологическими нарушениями, клиническими проявлениями (ОСТ 91500.11.0004–2003).

Взаимодействие микрофлоры толстой кишки и патологии печени

У больных хроническими заболеваниями печени (ХЗП) нарушения кишечной микрофлоры различной степени тяжести, по нашим данным, встречаются в более 95% случаев, причем клинические проявления заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микробиологии кишечника.

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

существует возникновению в ней самой и в организме в целом 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.

В клинической практике при оценке функционального состояния печени, как правило, подразумевается деятельность паренхиматозных клеток – гепатоцитов. Вместе с тем в печени существуют особые структуры – непаренхиматозные клетки, синусоиды и пространства Диссе. Это, прежде всего, клетки Купфера, эндотелиоциты, Ито (жиронакапливающие) и рit-клетки. Указанные структуры, во многом обеспечивающие гомеостаз, принято называть клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Их функционирование во многом обусловлено микроэкологией толстой кишки, функциональным состоянием гепатоцитов.

На поверхности клеток Купфера и эндотелиоцитов синусоидов обнаружено множество рецепторов к эндотоксинам, антигенам, иммуноглобулинам, иммунным комплексам и др., что обеспечивает их элиминацию из кровеносного русла. Помимо опосредованного механизма элиминации эндотоксинов из крови, существует не менее интересный вариант поддержания гомеостаза – прохождение токсинов через «печеночное сито», представляющее фенестрированный эндотелий печеночных синусоидов, т.е. фильтр, позволяющий отделить крупные эндотоксины от более мелких токсических образований, которые в дальнейшем будут «распознаны» рецепторами микроворсин гепатоцитов. Не менее важной функцией клеток системы мононуклеарных фагоцитов является способность к синтезу факторов, регулирующих кровоток в сосудах печени и свертывание крови. Регуляция деятельности мононуклеарных фагоцитов печени очень сложна. Клетки синусоидов могут легко переходить из одного функционального состояния в другое. Основной регуляторный механизм осуществляется путем примирования (конди-

ционирования) клеток Купфера. В реальной жизни в качестве примирующего стимула выступают многие токсические ингредиенты, в частности липополисахариды эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры толстой кишки. Стимулированные эндотоксином клетки мононуклеаров вырабатывают более 20 первичных медиаторов воспаления – интерлейкинов, среди которых провоспалительным эффектом обладают туморнекротизирующий фактор- α , интерлейкины-1b, -6, -8 и др. Под их влиянием в гепатоцитах происходит торможение активности монооксигеназ, нарушается сложная кооперация клеток мононуклеаров синусоидов с гепатоцитами, что в итоге приводит к замедлению в печени гидролиза эфиров холестерина, желчных кислот их экскреции вместе с другими компонентами желчи. В синусоидах печени происходит быстрая маргинация и адгезия нейтрофилов, экспрессия межклеточных адгезивных молекул (in trcellural adhesion molecule (ICAM-1)). Адгезивные интегрины являются рецепторами нейтрофилов, состоят из Mac-1 (CD-11b)(CD-18) и лимфоцитарного функция - ассоциированного антигена 1- (CD-11b)(CD-18). Повышенное поступление липополисахаридов, других эндотоксинов, кроме непосредственного влияния на обмен холестерина, желчных кислот нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами. При этом в печеночных клетках наблюдается повреждение мембран и дегенерация органелл. Синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функционирование осуществляется по принципу дублирования и взаимной поддержки. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутripеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени. При эндотоксемии наблюдается их пролиферация, хемотаксис и избыточная продукция компонентов соединительной ткани в пространствах Диссе и перицеллюлярно. Последствиями прогрессирования процесса является развитие перицеллюлярного

и перивенулярного фиброза, соединительнотканых септ и, как следствие, цирроза печени.

Заболевания 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. Частота высеваания 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 заболеванием 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 грамотрицательные 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 фак-

торов иммунитета, что наблюдается у иммуно-компроментированных больных хроническими заболеваниями печени, микроорганизмы колонизируют в мезентериальные лимфатические узлы либо поступают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, вызывая бактериемию и эндотоксинемию. При далеко зашедшем цирротическом 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 попадает в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксинемия 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 концентрации в крови и в асцитической жидкости. У больных заболеванием 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 ПЭ. Это обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой, помимо аммиака, таких нейротоксических метаболитов, как меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенол.

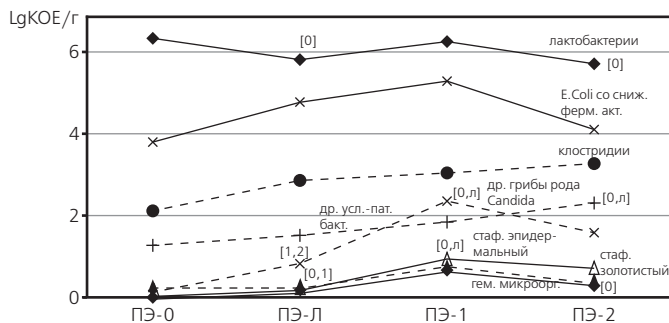
Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических

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 ХЗП с печеночной энцефалопатией имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует значительно большие количества газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло и способствующих увеличению проявления ПЭ.

На кафедре внутренних болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова было проведено исследование, показавшее изменение микрофлоры толстой кишки при печеночной энцефалопатии (схема 3).

Схема 3

Изменение микрофлоры толстой кишки при печеночной энцефалопатии



В нашем исследовании отмечена достоверная обратная корреляционная связь между временем выполнения ТСЧ и ТЛ и уровнем роста лактобактерий у пациентов ХЗП и ПЭ-Л и I степени клинически выраженной стадии – $r = -0,29$ и $-0,20$, $p < 0,05$, и прямая связь к росту клостридий $r = 0,20$ и $r = 0,19$, $p < 0,05$, стафилококка золотистого $r = 0,24$ и $r = 0,23$, $p < 0,05$, грибов рода *Candida* $r = 0,41$ и $r = 0,36$, $p < 0,05$, и временем выполнения ТСЧ и ростом гемолитических микроорганизмов $r = 0,24$, $p < 0,05$.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с дисбактериозом кишечника, включает в себя как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. 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 P450-2 E1 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.

Классификация дисбактериоза

Единой классификации дисбиоза у больных ХЗП не существует. Многие авторы придерживаются классификации Бондаренко В. М., 1994 г., по степени выраженности, основанной на данных клинического и микробиологического, качественного и количественного состава микрофлоры исследования, по которой выделяется 4 степени дисбиоза кишечника.

Таблица 5

Классификация дисбиоза толстой кишки

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 10^9–10^7 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, неопределенные 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

В таблице 6 показаны границы нормальных концентраций бактерий в образце кала у детей и взрослых (ОСТ 91500.11.0004–2003).

Таблица 6

Стандарт, определяющий количественные показатели микроорганизмов в кале

Группы микроорганизмов	Возраст, годы	
	1–60	>60
Бифидобактерии	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Лактобактерии	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7
Бактероиды	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}
Энтерококки	10^5 – 10^8	10^6 – 10^7
Фузобактерии	10^8 – 10^9	10^8 – 10^9
Эубактерии	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Пептострептококки	10^9 – 10^{10}	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
<i>E.coli</i> типичные	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8
<i>E.coli</i> лактозонегативные	$< 10^5$	$< 10^5$
<i>E.coli</i> гемолитические	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	$< 10^4$
Стафилококк золотистый	0	0
Стафилококки сапрофитный, эпидермальный	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

Отмечено, что с нарастанием выраженности дисбиоза нарастает выраженность клинических симптомов, удлиняются сроки их существования, ухудшается общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания, ухудшается качество жизни пациентов.

Поэтому на первое место в профилактике нарушения кишечного микробиоценоза ставится созда-

ние благоприятных условий для роста и развития нормальной микрофлоры и неблагоприятных условий для патогенной флоры.

VI. Лечение печеночной энцефалопатии

Основные принципы терапии печеночной энцефалопатии должны включать в себя: поиск причин, вызвавших развитие печеночной энцефалопатии, лечение основного заболевания.

Препараты, используемые для лечения ПЭ, были предложены на основании представлений о ее патогенезе:

1. Пути коррекции печеночной энцефалопатии

I. Препараты, снижающие концентрацию аммиака крови:

1.– Снижающие поступления аммиака из толстой кишки:

А) Невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин - Альфа Нормикс), паромомицин, ципрофлоксацин, неомицин), подавляют “аммониегенную” микрофлору в толстой кишке, снижают риск развития спонтанного бактериального перитонита и, возможно, других инфекций, как разрешающих факторов ПЭ.

Б) Синтетические дисахариды (лактитол), пищевые волокна (псиллиум – Мукофальк®), комбинированные препараты лактитола, фруктоолигосахаридов и гуммиарабика (флоролакт), пробиотики и синбиотики (бифиформ, ламиналакт). Пре- и пробиотики способствуют регуляции продукции аммиака микрофлорой кишечника вследствие коррекции микробиоценоза. Входящие в состав пребиотиков пищевые волокна, расщепляясь бактериями толстой кишки на короткоцепочечные жирные кислоты, снижают рН и усиливают перистальтику толстой кишки, ускоряя пассаж его содержимого, что, в свою очередь, способствует повышенному выведению из организма азотсодержащих продуктов.

2.– Связывающие аммиак крови (бензоат, фенилацетат).

3.– Стимулирующие обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле в печени и в глутаминсинтетазной реакции в печени и мышцах (орнитин-аспартат, аргинин) позволяет стимулировать основные органы для обезвреживания аммиака у больных ХЗП.

II. Препараты, уменьшающие тормозные процессы в ЦНС:

А) Антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флуманезил.

Б) Аминокислоты с разветвленной боковой цепью – положительный эффект применения связан с торможением распада собственного белка в печени и мышцах, со стимуляцией синтеза белка, анаболическим эффектом и защитой астроглий от повреждений, вызванных действием аммиака. Назначение аминокислот с разветвленной цепью больным с непереносимостью белка позволяет улучшить нутритивный статус пациентов без развития новых эпизодов печеночной энцефалопатии.

III. Препараты с различным механизмом действия:

А) Антиоксиданты, замедляющие или предотвращающие оксидативный стресс (микрогидрин, цитофлавин, дипана и др.).

Б) Цинк, снижающий активность перекисного окисления липидов и сам являющийся кофактором многих энзимов, в том числе синтеза мочевины.

В) Препарат α -липоевой кислоты, в молекулу которой входят тиоловые группы (берлитион).

2. Коррекция дисбиоза толстой кишки

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 какое-то одно

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.

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:

- энтеросорбентов (псиллиум – Мукофальк®, энтеросгель, энтеродез, полифепан, смекта, зостерин, белая глина, фильтрум-сти)
- кишечных антибиотиков – рифаксимин (Альфа Нормикс)
- гидроксихинолов (интетрикс, энтеро-седив)
- антибактериальных препаратов и препаратов нитрофуранового ряда (макмирор, эрцефурил, фурадонин, фуразолидон, 5-НОК)
- бактериофагов с узкой направленностью действия в отношении соответствующих видов микробов

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 идеосинкравное 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 энтерогенно-

го сепсиса вследствие дисбактериоза. Относительными показаниями к антибиотикотерапии могут быть нарушение функции кишечника 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 10⁴–10⁵ в одном грамме, сопровождающееся выраженными кишечными и общесоматическими расстройствами. При этом рекомендуют использовать в первую очередь кишечные антибиотики (рифаксимин – Альфа Нормикс) и кишечные антисептики (интетрикс, нифуроксазид, нитроколин, фуразолидон) с менее выраженным неблагоприятным воздействием на симбионтную микробную флору.

Перспективным, невсасываемым в кишечнике антибактериальным препаратом, применяемым для кишечной деконтаминации, является рифаксимин (Альфа Нормикс), относящийся к группе рифампицина. В микробиологических исследованиях установлено, что рифаксимин оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК бактерий в результате связывания 3-й единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий.

Спектр антибактериальной активности препарата рифаксимин отличается значительной широтой.

Антибиотики применяются при лечении ПЭ для уменьшения продукции аммония бактериальной кишечной микрофлорой. С этой целью в разное время использовались неомицин, паромомицин, метронидазол, ампициллин, ципрофлоксацин. Ранее применявшиеся аминогликозиды (неомицин и паромомицин) из-за нефротоксического и ототоксического эффекта в настоящее время практически не используются. Сохранили свое применение при лечении ПЭ ципрофлоксацин и метронидазол. Гастроинтестинальные расстройства, другие системные эффекты (периферическая нейропатия), а также развитие резистентности к ним ограничивают их длительное применение. В таблице 7 показана сравнительная

характеристика некоторых антибактериальных препаратов.

Таблица 7

Сравнительная характеристика некоторых антибактериальных препаратов

Препарат	Антибактериальная активность	Доза г/день	Побочные эффекты	Эффективность
Неомицин	Аэробы	4-6	Нефро/ототоксичность	Высокая
Ампициллин	Широкий	4	Резистентность	Высокая
Метронидазол	Анаэробы	0,5	Нефротоксичность	Высокая
Паромомицин	Широкий	4	Нефро/ототоксичность	Высокая
Рифаксимин	Широкий	1,2	Не сообщалось	Высокая

В настоящее время накоплен большой опыт применения рифаксимицина для лечения ПЭ.

II этап – нормализация флоры. С этой целью применяются:

- Пробиотики – препараты, содержащие нормальные кишечные бактерии. Пробиотики оказывают прямой антагонистический эффект в отношении условно-патогенных бактерий, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника. Важным механизмом действия пробиотиков является стимуляция иммунного ответа, которая реализуется через так называемый «хоминг-эффект», в результате которого в слизистых оболочках организма, включая желудочно-кишечный тракт, увеличивается количество плазматических клеток, синтезирующих секреторный IgA. Кроме того, пробиотики необходимо рассматривать как компоненты полноценного функционального питания здорового человека, которые оказывают оздоравливающие эффекты на хозяина.

В настоящее время существует несколько поколений пробиотиков.

- монокомпонентные препараты (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, нормофлор, ромакол, наринэ, биобактон, энтеробифидин, биоветтин 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* (бактисубтил, биоспорин и др.) и дрожжи – *Saccharomyces boulardii* (энтерол);

- поликомпонентные препараты состоят из нескольких штаммов (бифацид, ацилакт, витафлор и др.) или из нескольких видов бактерий (линекс, бифидин, бифитон, бификол и т.п.);

- комбинированные препараты состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению, и/или метаболической активности (бифилиз, аципол, кипацид, нутролин В и др.);

- поликомпонентные комбинированные препараты (бифиформ).

В ряде исследований показано положительное влияние пробиотиков на проявление 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 (19). 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 микро-

флоры было ассоциировано с уменьшением уровня аммиака крови, обратимости признаков печеночной энцефалопатии у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Это позволило сделать вывод о возможности терапии и профилактики латентной печеночной энцефалопатии синбиотиками.

- 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.

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 короткоцепочные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают 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.

В исследовании Liu с соавт. (2004 г.) 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 коротко-цепочных 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 энцефалопатии.

Нами показана эффективность применения препарата пищевых волокон Мукофальк®, получаемого из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), – известного также как псиллиум – у пациентов ХЗП в составе комплексной терапии на течение и развитие печеночной энцефалопатии, а также нормализацию микробиоценоза толстой кишки.

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, часть 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 содер-

жимое 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 выраженным пребиотическими свойствами. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий и образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки.

Таблица 11
Дифференцированный подход к лечению печеночной энцефалопатии

Мероприятия	Латентная ПЭ	ПЭ I–II ст.	ПЭ III–IV ст.
<i>Элиминация этиологических и триггерных факторов</i>	++	++	++
<i>Очистительные клизмы</i>	+	++	++
<i>Строгий контроль калорийности пищи</i>	++	++	++
<i>Ограничение пищевого белка</i>	+	++	++
<i>Лактитол</i>	++	++	++
<i>Орнитин-аспартат</i>	++	++	++
<i>Аминокислоты с разветвленной боковой цепью</i>	+	++	+
<i>Антибиотики</i>	-/+	++	++
<i>Псиллиум, пре- и пробиотики</i>	++	++	+

Заключение

Развитие ПЭ при ХЗП является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением, связанным с действием разрешающих факторов.

Патогенез ПЭ является многофакторным полиорганным процессом, в рамках которого существует тесная многоуровневая взаимосвязь между развитием хронических заболеваниях печени, структурными изменениями микрофлоры кишечника и печеночной энцефалопатией, которые во многом определяют тяжесть заболевания печени и требуют комплексного и поэтапного подхода к диагностике и терапии этих состояний.

Основными направлениями фармакотерапии ПЭ является: диетические мероприятия; применение классов препаратов, снижающих поступление аммиака из толстой кишки (невсасывающиеся антибиотики, лактитол); препаратов, стимулирующих обезвреживание аммиака в орнитиновом цикле печени и в глутаминсинтетазной реакции печени и мышц (орнитин-аспартат, аргинин); уменьшающих тормозные процессы в ЦНС (аминокислоты с разветвленной боковой цепью – валин, изолейцин, лейцин); и пребиотиков (пищевых волокон – Мукофальк®), способствующих регуляции продукции аммиака микрофлорой кишечника вследствие коррекции микробиоценоза, сокращения времени на образование аммиака и ускорения его выведения, коррекции моторики кишечника. Таким образом, коррекция дисбиотических нарушений микробиологии кишечника при печеночной энцефалопатии является целесообразным, а в некоторых случаях – безусловно, необходимым дополнением существующих стандартов лечения хронических заболеваний печени.

Литература

1. Беркетова Л. В. Пищевые волокна как сорбенты токсинов в организме человека // Организм и окружающая среда. – 2000. – Т. 1–46 с.
2. Бондаренко В. М., Матулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы // Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 84 с.
3. Гриневич В. Б. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // Учебно-методическое пособие. – Санкт-Петербург. – 2003. – 37 с.
4. Закиров И. Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах // Казань. – 2003. – 86 с.
5. Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // Бол. орг. пищевар. 2001. – № 3. – С. 25–27.
6. Ильченко Л. Ю. Портосистемная энцефалопатия и ее фармакологическая коррекция // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2000. – №4. – С. 72–77.
7. 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.
8. Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. // Автореф. дис... докт. мед. наук. – СПб. – 2000. – 44 с.
9. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2001. – № 1. – С. 10–17.
10. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, №2. – С. 25–33.
11. Надинская М. Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – №6. – С. 16–23.
12. Овсянникова В. В., Козлова И. В. Клиничко-диагностическое значение функционально-морфологических изменений кишечника в развитии энцефалопатии при циррозах печени // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 365–369.
13. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней органов пищеварения // М.: Мед. Лит. – 2000. – Т. 1. – 560 с.

14. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // *Consilium medicum.* – 2004. – Т. 6. № 6. – С. 406–409.
15. Подымова С. Д. Гепатогенная энцефалопатия // *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997. – № 1. – С. 88–91.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 231 от 9 июня 2003 года, утвержден отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004–2003).
17. Радченко В. Г. Реамберин в комплексной терапии хронических гепатитов // *Мир медицины.* – 2001. – № 9–10. – С. 19–22.
18. Радченко В. Г., Радченко О. Н. Печеночная энцефалопатия // *СПб – СПбГМА.* – 2001. – 34 с.
19. Румянцев В. Г. Препараты *Plantago* в регуляции деятельности пищеварительного тракта // *Клиническая медицина.* – 1997. – Т. 75. – № 11. – С. 19–23.
20. Суворов А. Н. Применение пробиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии: Методические рекомендации. – СПб. – 2004. – 32 с.
21. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Питание, микробиоциноз и интеллект человека. – СПб СпецЛит. 2006. – 590 с.
22. Цодиков Г. В. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // *Рус. мед. журн.* – 2003. – №8. – С. 23–29.
23. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // *М.: Гэотар Медицина.* – 2002. – С. 100–119.
24. Щербак Э. Г., Баранов А. А., Дорофейчук В. Г. и др. Бифилиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника. Пособие для врачей. – М., 2000. – 44 с.
25. 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.
26. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 141–156.
27. Butterworth R. E. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking // *Dev. Neurosci.*, 1993. – N 13. – P.313.
28. Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metab. Brain Dis.*, 2002. – Vol. 17. N 4. – P.221–227.
29. Conn H. O. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies // *Bloomington, Illinois: Medi – Ed Press.*, 1994. – P.429.
30. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G et al. Rifaximini versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 551–6.
31. DuPont HL. Community-acquired diarrheal disease in western countries: applications of nonabsorbable oral antibiotic therapy. *Adv Stud Med* 2003; 3 (suppl A): S945–S950
32. Frieri G., Pimpo M. T., Scarpignato C. Management of colonic diverticular disease // *Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin/Eds. C. Scarpignato, A. Lanas.* – Basel: Karger, 2006. – P. 89–103.
33. Gerber T. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // *Drugs.* – 2000. – Vol. 60, N 6. – P. 1353–1370.
34. Häussinger D. Hepatische enzephalopathie // *Schweiz. Rundsch. Med. Praxis*, 2002. – N 91. – P.957–963.
35. Hayden UL, McGuirk SM, West SE, Carey HV. Psyllium improves fecal consistency and prevents enhanced secretory responses in jejunal tissues of piglets infected with ETE // *Dig Dis Sci.* 1998 – Nov;43 (11) – P. 2536–41.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Mas A., Rhodes J., Sunyer L. et al. Comparison of rifaximin and lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial // *J. Hepatol.*, 2003. – Vol. 38. – P. 51–58.
40. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non absorbable rifamicin for the treatment of the hepatic encephalopathy. A double-blind, randomized trial. *Curr Med Res Opin*, 1997–13 – P. 593–601.
41. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin. Eds. C Scarpignato, A. Lanas. Basel: Karger, 2006 – P.15–39.
42. Washington N, Harris M, Mussellwhite A, Spiller RC Moderation of lactulose-induced diarrhea by psyllium: effects on motility and fermentation. // *Am J Clin Nutr.* 1998 – Feb; 67 (2) – P.317–21.

43. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. - № 41 (3). - P.422–33.
44. 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.
45. Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000–12, – P. 203–208.

Печеночная энцефалопатия
и дисбиоз толстой кишки:
возможные подходы к коррекции

Усовершенствованная медицинская технология

Сдано в набор 15.11.2011.
Подписано в печать 19.12.2011.
Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г .
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 1,75. Уч.-изд. л. 2,00.
Тираж 5 000 экз. Заказ 2258.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт».
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1.
Тел.: (495) 234-40-88

