

3-4/2005

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

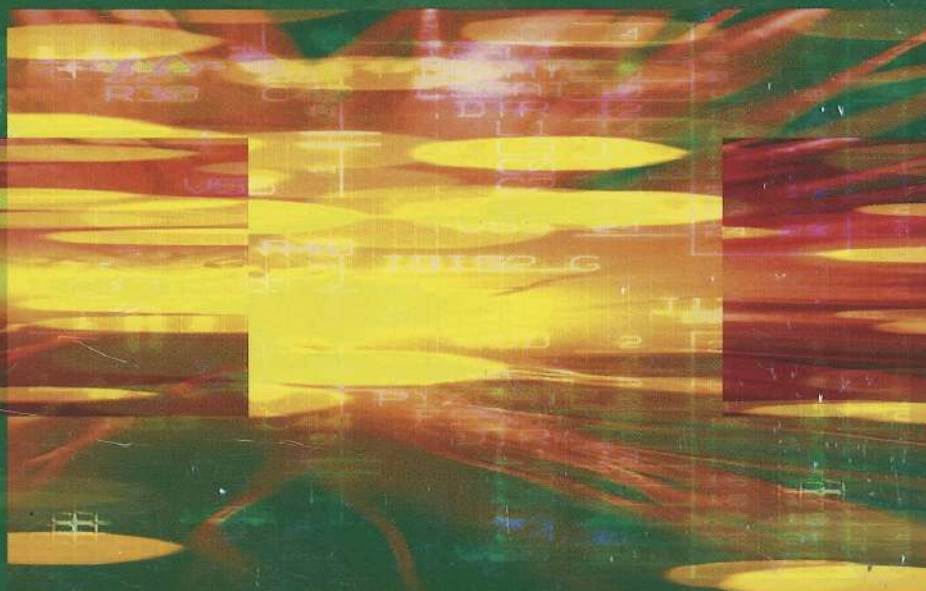
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-08:615.37

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАКТУВИТА® В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

О.А. ГОЛУБОВСКАЯ

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев,
кафедра инфекционных болезней

ключевые слова:
лактоулоза, лечение, гепатиты,
циррозы, дисбактериозы

С каждым годом все актуальнее становятся вопросы патологии пищеварительного канала. Одной из серьезнейших проблем является проблема дисбактериоза. Этим понятием принято называть количественные и качественные нарушения состава нормальной микрофлоры. Бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, развитие пищевой промышленности с внедрением все новых и новых технологий изготовления пищи с применением заменителей, красителей, стабилизаторов и т.д. не способствует сохранению нормальной микрофлоры. Многочисленные нарушения гомеостаза организма, связанные с дисбактериозом, обуславливают его актуальность, а именно:

- по разным оценкам, 75-90% людей страдают дисбактериозом;
- несмотря на расшифровку многих патогенетических механизмов возникновения дисбактериоза, остаются весьма открытыми вопросы лечения;
- дисбактериоз отрицательно сказывается на функции пищеварительного канала, формируя так называемый синдром раздраженного толстого кишечника;

— дисбактериоз является следствием многих заболеваний и усугубляет их течение по принципу "порочного круга".

Наличие дисбактериоза негативно влияет на функцию иммунной системы в целом, т.к. при снижении защитной функции кишечника происходит не только насаждение в нем патогенной и условно-патогенной флоры, но и всасывание их токсинов (в т.ч. азотистых веществ) в кровь. Это заставляет иммунную систему находиться постоянно "в действии", но при этом сама она весьма страдает за счет ослабленного процесса поглощения витаминов и минералов (особенно железа, кальция, селена), являющихся активными кофакторами многих иммунных реакций. При резком ослаблении сопротивляемости организма может развиваться генерализованная форма эндогенной инфекции, вплоть до сепсиса. В результате, особенно у детей до 1 года, частое развитие этого состояния переводит их в разряд часто и длительно болеющих детей (ЧДБД).

В результате развития бродильных и гнилостных процессов в кишечнике и усиления эндогенной интоксикации происходит дополнительная нагрузка на печень, почки, дыхательную систему (часть токсинов выделяется через слизистую бронхов), сердце. В результате этих факторов

происходят не только расстройства пищеварения, но и отклонения в формировании скелета, зубов, мышечной и мозговой ткани у детей, склонность к различного рода аллергиям, у взрослых развитие синдрома хронической усталости (кстати, в его формировании играют роль герпесвирусы — признанные маркеры иммунодефицитных состояний).

Следует обратить внимание, что на сегодняшний день дисбактериоз рассматривается не как отдельная нозологическая форма (диагноз "клинический дисбактериоз" не отражен Международной классификации болезней 10-го пересмотра), а как бактериологическое понятие (синдром), тем самым подчеркивая полиэтиологическую роль его возникновения и отсутствие прямых и абсолютных методов лечения. Другими словами, вызвать дисбактериоз гораздо легче, чем его лечить.

Не менее актуальны на сегодняшний день и болезни печени. Несмотря на достижения гепатологии за последнее десятилетие, поражения печени во всем мире остаются серьезнейшей медико-социальной проблемой. Сейчас в мире насчитывается более 500 млн. людей, инфицированных вирусами гепатитов с парентеральным путем заражения (гепатиты В, С, D, G), а при детальном обследовании у большинства из них выявляются различные хронические формы заболевания, в ряде случаев с формированием в последующем циррозов, а также гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на титанические усилия, направленные на борьбу с вирусными гепатитами, ВОЗ прогнозирует, что к 2010 году количество лиц, инфицированных вирусом гепатита С (наиболее неблагоприятным в плане прогноза и своевременной диагностики), утроится. Однако заболевания печени не ограничиваются только лишь вирусными поражениями.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), наследственные заболевания печени, алкогольная болезнь печени (АБП) являются по своим масштабам и последствиям не менее угрожающими состояниями [2, 3]. Количество таких больных с каждым годом увеличивается, а, следовательно, растет и число тяжелых поражений печени в виде хронических гепатитов и циррозов. По

данным этой же организации, с 1961 года в США и странах Западной Европы хронические гепатиты и их логические исходы — циррозы печени различной этиологии, как причина смерти, уже переместились с 10 на 5 место [1, 3, 7].

Наряду с алкоголем, вирусными гепатитами В, С, D (роль вирусов TTV- и SEN в патологии печени изучается) в этиологии циррозов также принимают участие метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α -1-антитрипсина, болезни накопления), заболевания сосудов (синдром Бадда-Киари), иммунологические факторы (аутоиммунный гепатит). Значительное место среди причин хронических заболеваний печени занимают лекарственные препараты. Несмотря на большие диагностические возможности, даже в странах Западной Европы и США около 20% циррозов печени остаются с невыясненной этиологией (криптогенный цирроз) [1, 2, 6].

При циррозе печени нарушаются все ее функции, что приводит к развитию многочисленных патологических синдромов: печеночной энцефалопатии, артериальной гипотензии, синдрому портальной гипертензии, асциты, диспептическому синдрому, дисбактериозу и многим другим. Механизм возникновения этих состояний чрезвычайно сложен и многогранен, все они требуют длительной коррекции в условиях амбулаторного лечения. Основное направление лечения таких состояний — снижение уровня азотемии и других токсических веществ, количество которых неизбежно повышается при тяжелых поражениях печени. Именно лактулоза стала тем лечебным препаратом, который блокирует реализацию сразу нескольких патологических механизмов, которые развиваются при хронических поражениях печени и дисбактериозе.

Лактулоза представляет собой белое кристаллическое вещество, не имеющее запаха, хорошо растворимое в воде. Она является продуктом глубокой переработки молока, так как производится из молочного сахара — лактозы. Относится к классу олигосахаридов, подклассу дисахаридов, т.е. ее молекула состоит из остатков галактозы и фруктозы

(брутто-формула $C_{12}H_{22}O_{11}$), молекулярная масса — 342,3.

История открытия и патогенез лечебного действия. Когда австрийский педиатр F. Petuely открыл лактулозу, он и представить себе не мог, насколько полезным и многогранным окажется ее терапевтический эффект. А пока в 1948 году, выясняя причину дисбактериоза у детей, вскармливаемых искусственным питанием, он выделил из состава женского молока вещество, активизирующее рост защитной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий) и назвал его лактулозой. В дальнейшем многочисленными исследованиями было доказано, что при вскармливании младенцев обычными детскими смесями или коровьим молоком, содержание бифидобактерий в их фекальной микрофлоре составляло приблизительно 20%. Однако, при добавлении всего 2% лактулозы в детские продукты питания, этот показатель возрастал до 90%. С этих пор началась эпоха изучения и применения этого препарата в гастроэнтерологии прежде всего как средства, восстанавливающего микрофлору кишечника со слабительным эффектом. Однако сфера действия этого замечательного вещества постепенно вышла далеко за рамки восстановителя кишечной микрофлоры. Сейчас широкое применение этот препарат получил в гепатологии, нефрологии и даже онкологии [1, 2, 4].

На сегодняшний день лактулоза, ее препарат фирмы Юрия-фарм Лактувит®, применяется при многих состояниях, которые приводят к развитию дисбактериоза.

В период внутриутробного развития кишечник плода стерилен. Бактерии *E.coli* и стрептококки можно обнаружить в пищеварительном канале спустя несколько часов после рождения. Различные штаммы бифидумбактерий и бактероидов можно обнаружить уже через 10 дней после рождения. Конечно, при естественном вскармливании их процент в кишечнике новорожденного ребенка значительно выше. Состав кишечной флоры ребенка спустя 2 года после рождения практически не отличается от взрослого, однако отрицательная динамика изменений микрофлоры под влиянием различных неблагоприятных факторов значительно выше.

Одной из наиболее частой причин развития дисбактериоза является бесконтрольное применение антибактериальных препаратов уже на амбулаторном этапе. Эти препараты в разной степени приводят к гибели значительной части представителей нормальной микрофлоры (бифидобактерии, молочнокислые и кишечные палочки и др.). На их месте появляются редко встречающиеся микроорганизмы (грибы рода кандиды, стафилококки, протей, синегнойная палочка и т.д.). При этом наблюдаются в разной степени выраженности местные воспалительные процессы, приводящие к вышеописанной эндотоксинемии. Неблагоприятное воздействие на кишечную флору оказывают также стрессы, различные пищевые заменители, красители, ионизирующее облучение.

Вводимые извне в качестве монотерапии для лечения дисбактериоза пробиотики (бифидо- и лактобактерии) не являются эффективным средством лечения по нескольким причинам. Во-первых, часть их разрушается в желудочно-кишечном тракте под влиянием пищеварительных ферментов. Во-вторых, они не могут "отбить" завоеванные патогенами места, не имея для себя поддерживающей их питательной среды. В роли такой питательной среды выступают пребиотики (в частности, лактулоза и некоторые другие фруктозо-олигосахариды). Лактулоза отвечает всем необходимым требованиям, предъявляемым к пребиотикам: не всасывается в верхних отделах пищеварительного тракта, не разрушается пищеварительными ферментами, является питательной средой для полезных микроорганизмов, заселяющих толстый кишечник [6, 7].

При всех кишечных инфекционных диарейных заболеваниях развиваются или усиливаются явления имеющегося дисбактериоза. Применение антибиотиков также является фактором, который усиливает это состояние. Частым следствием такого рода заболеваний является развитие носительства патогенных микроорганизмов — сальмонелл, шигелл и т.д.

В 1975 году К. Hoffman сообщил об успешной деконтаминации сальмонелл при помощи лактулозы после перенесенного острого сальмонеллеза с остаточными

явлениями гастроэнтероколита, вызванным тяжелым дисбактериозом. В 1980 году М. Kist опубликовал результаты плацебо-контролируемого исследования, которое подтвердило эффективность применения лактулозы при остром сальмонеллезе. Применение лактулозы приводило к нормализации микрофлоры кишечника, восстановлению местного иммунитета и препятствовало приживлению различных патогенных микроорганизмов.

Получила определенное применение лактулоза и в комплексной терапии алиментарного ожирения. Вследствие уменьшения времени транзита содержимого по тонкой и толстой кишке под влиянием лактулозы (вследствие ее слабительного эффекта) уменьшается всасывание основных нутриентов и их быстрое выведение с фекалиями, что способствует эффекту похудения. Следует отметить, что, входящие во многие средства для снижения веса такие слабительные средства, как сена, бисакодил при длительном применении обладают канцерогенным свойством. Кроме того, после отмены вышеперечисленных средств часто наступает обратный эффект, т.к. все они обладают раздражающим действием и после излишней стимуляции перистальтика вновь ослабевает. После отмены лактулозы нормальное опорожнение кишечника сохраняется длительное время, по-видимому, в результате восстановления нормальной флоры кишечника.

Свое место заняла лактулоза и в гепатологии.

В 1965 году F. Ingelfinger высказал предположение о возможном эффективном применении лактулозы при портосистемной (шунтовой) печеночной недостаточности. Далее S. Bircher и соавторы (1966) доказали успешное ее применение при этом состоянии. Известный во всем мире специалист по поражениям печени S. Sherlock на Всемирном конгрессе, посвященном вопросам гепатологии, подтвердила эффективность этого препарата. Ее слова: "Я попробовала, и он (препарат) сработал!", — способствовали широкому признанию лактулозы как эффективного средства для лечения критических состояний, связанных с тяжелыми поражениями печени.

Чуть позже стала более понятна роль лактулозы в этом процессе. J. Birner и соавторы в 1971 году сообщили о диффузии газообразного аммиака в кровь из кишечника, а L.R. Bown с соавторами показали лактулозозависимое снижение внутриклеточной pH до 5 и менее. Такое подкисление содержимого толстой кишки метаболитами лактулозы — жирными кислотами с короткой цепью (молочной, уксусной и другими) — способствует угнетению роста микрофлоры, которая метаболизирует белки до газообразного аммиака, индола, скатола, фенола, меркаптанов, триптофана, фенилаланина, тирозина и метионина, т.е. всех тех веществ, которые играют ведущую роль в развитии печеночной энцефалопатии. Кроме того, жирные кислоты способствуют повышению осмотического энтерального давления, что создает условия для более быстрой абсорбции аммиака из крови в толстую кишку. Подкисление толстой кишки лактулозой также способствует росту "полезной" сахаролитической микрофлоры — *L. Bifidus* и *L. acidophilus* — и обеспечивает их питание за счет метаболитов лактулозы — галактозы, фруктозы и жирных кислот [5]. Таким образом, лактулоза стала важнейшим веществом для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии.

В настоящее время лактулозу успешно применяют не только для лечения портосистемной энцефалопатии, но и печеночно-клеточной. При фульминантных формах вирусных гепатитов показано применение лактулозы не только с целью уменьшения специфической интоксикации, но и для поддержания нормальной микрофлоры кишечника и профилактики тяжелых осложнений, развитие которые часто определяют дальнейшую судьбу больного — сепсиса или флегмоны кишечника. Эти осложнения возникают при резком нарушении местного иммунитета в кишечнике и дисбактериозе вследствие развития так называемой "транслокации" микробных агентов из кишечника в стенку кишки и кровь.

Свойство интенсифицировать выведение аммиака, мочевины, креатинина, ионов натрия и калия позволили успешно применять препарат при хронической почечной недостаточности.

Дальнейшие исследования показали эффективность лактулозы при колоректальном раке (I.B. Josimovic, 1979., L. Roncucci с соавт., 1993). Протективный эффект в отношении колоректального рака происходит за счет уменьшения образования вторичных желчных кислот, обладающих канцерогенным действием [2].

При применении лактулозы снижается литогенный индекс желчи (J.R. Thornton, K.W. Heaton, 1981). Последнее связано с угнетением активности бактериальной 7 α -дегидроксилазы, которая выделяется в основном *E.coli* и клостридиями. Это способствует образованию вторичных желчных кислот — дезоксихолевой и хенодезоксихолевой. Уменьшение всасывания вторичных желчных кислот, особенно дезоксихолевой, и способствует снижению литогенных свойств желчи.

Деконъюгаты, выделяемые в основном *L. Bifidus*, переводят амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, которые связывают холестерин и выводят его с каловыми массами. Таким образом, лактулоза способствует выведению холестерина, вводимого с пищей, что преду-

преждает камнеобразование и снижает гиперхолестеринемиию [2, 4].

Имеются также сообщения об эффективном применении лактулозы в комплексном лечении больных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, усиливая выведение радиоактивного цезия [2].

Сироп лактулозы "Лактувит®" применяется по 10-15 мл 3-4 раза в день в течение не менее 2-3-х недель при лечении дисбактериоза и острой печеночно-клеточной недостаточности, при хронических заболеваниях печени и почек — до 2-3-х месяцев. Переносимость препарата обычно очень хорошая, основное нежелательное явление — послабление стула, иногда сопровождающееся незначительным болевым синдромом. Описанные явления не являются показаниями к прерыванию лечения, и обычно купируются в течение нескольких дней приема.

Таким образом, лактулоза, вследствие многогранности своего положительного действия, прочно занимает свое место в комплексной терапии многих болезней. Дальнейшие исследования, бесспорно, приведут к расширению спектра применения этого препарата.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возианова Ж.И., Голубовская О.А., Корчинский Н.Ч. Асцит- консервативное ведение больных с осложненными формами цирроза печени// Мистецтво лікування. — 2005. — №4. — С. 34-38.
2. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрыпник И.Н., Гуцало Е.В. Дуфалак (лактүлоза): классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника// Сучасна гастроентерологія. — 2002 р. — №2(8).
3. Дуфалак — углеводная панацея, или Сказка про лактулозу, которая нужна всем. — http://www.provisor.com.ua/archive/2004/#12/art_43.htm
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии// Русский медицинский журнал. — 2002. — №1. — Т.4.
5. Маянский А.Н. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему// Гастроэнтерология. — 2002. — №2. — С. 28-31.
6. Никула Т., Мойсеенко В., Кармазина О. Антигиперазотемічний та дезінтоксикаційний вплив препарату дуфалак при хронічній нирковій недостатності// Ліки України. — 2004. — №3. — С. 27-30.
7. Чекман І., Гуцало О. Запор: причини, сучасні методи лікування// Ліки України. — 2003. — №6. — С. 33-35.

УДК: 616.36-08:615.37

UDC: 616.36-08:615.37

О.А. Голубовська

Застосування Лактувіту® в лікуванні та профілактиці гострих та хронічних хвороб

В огляді літератури показана ефективність застосування лактулози в лікуванні дисбактеріозу, фульмінантних гепатитів та циррозів печінки, сальмонеллозів, хронічної ниркової недостатності, аліментарного ожиріння, гіперхолестеринемії та деяких інших патологічних станів.

O.A. Golubovskaya

Application Lactuvit® in treatment and preventive maintenance of acute and chronic illnesses

In the review of the literature efficiency of application lactulosae in treatment dysbacteriosis, fulminant hepatitises and cirrhoses of a liver, salmonellosis, chronic renal insufficiency, alimentary adiposity and some other pathological conditions.