

## **Порушення мікробіоценозу товстої кишки і метаболічні аспекти його впливу на формування патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів**

*І.І.Дегтярьова, І.М.Скрипник, С.В.Скопиченко, М.М.Селюк*  
Українська військово-медична академія (Київ)  
Українська медична стоматологічна академія (Полтава)

Актуальним і перспективним напрямком сучасної гастроентерології являється розгляд мікрофлори товстої кишки як екосистеми та вивчення її ролі в регуляції метаболічних процесів у органах здорової людини і шляхів формування патогенетичних механізмів розвитку захворювань внутрішніх органів, хронічних гепатитів (ХГ) і цирозів печінки (ЦП), ускладнених портосистемною енцефалопатією; ендотоксемія, яка ускладнює захворювання підшлункової залози, нирок, септичні стани.

В нормальних фізіологічних умовах цукролітична флора (біфідобактерії, лактобацили, *-Sir. faecalis*) відповідальна за утворення у товстій кишці слабокислих значень рН. При цьому ацидифікація товстої кишки сприяє росту цукролітичної флори, що необхідно для метаболізму вуглеводів до молочної, оцтової і, в меншому ступені, пропіонової і масляної кислот, які забезпечують підвищення осмотичного тиску в ній, підсилюють послабляючий ефект, перистальтику кишок і виведення енцефалотоксинів - ароматичних амінокислот триптофану, фенілаланіну, тирозину, а також і токсичних продуктів білкового метаболізму - індолу, скатолу, меркаптанів. Кінцеві продукти гниття білків також стимулюють перистальтику, оскільки вони підсилюють екскрецію токсинів, в т.ч. креатиніну та аміаку [3]. Однією з функцій протеолітичної флори, перш за все, *E.coli*, знаходилася продукція ендотоксину ліпополісахариду, який викликає загальний ефект інтоксикації організму і підсилює активність купферовських клітин і ліпоцитів, що призводить до активації синтезу колагену і фібротизації печінки. Останнє небезпечно посиленням фіброгенезу при ХГ і їх подальшою трансформацією у ЦП [5]. Специфічний кишковий ендотоксин обтяжує перебіг гострих (ГП),

гострих рецидивуючих (ГРП) і хронічних рецидивуючих панкреатитів (ХРП), ХГ і ЦП, опікової хвороби, сепсису та інших захворювань. При превалюванні росту протеолітичної флори над цукролітичною в товстій кишці формується лужний рН. При цьому активується 7 $\alpha$ -гідроксилаза, яка перетворює первинні жовчні кислоти у вторинні (літохолеву і дезоксіхолеву). Ці кислоти включаються в ентерогепатичну циркуляцію і являються хімічними сполуками, які сприяють випадінню холестерину в осадок. Таким чином, дезоксіхолева і літохолева кислоти являються хімічними агентами, які призводять на початковому етапі до формування фізико-хімічної, а в подальшому - хірургічної стадії жовчнокам'яної хвороби. Цукролітична флора бере участь в антигіполіпемічному ефекті, оскільки вона виділяє ензими - декон'югази, які метаболізують аміди жовчних кислот (гліко- і таурохолеву), вивільняючи їх від гліцину і таурину і перетворюють холеві кислоти у труднорозчинні осадки, які адсорбують неутілізований під впливом панкреатичної холінестерази холестерин і виводять його з калом. При недостатньому рості біфідумбактерій і активності декон'югаз холестерин у підвищеній кількості всмоктується у кров і викликає не лише, гіперліпемію, але також, включаючись в ентерогепатичну циркуляцію, сприяє, значному підвищенню холестерину у міхуровій жовчі і зниженню холато- холестеринового коефіцієнту за рахунок зростання в ній концентрації холестерину. Підвищене перетворення первинних холевих кислот у вторинні являється фактором ризику виникнення раку дистального відділу товстої кишки.

Цукролітична флора товстої кишки являється продуцентом синтезу вітамінів групи В і при недостатності біфідум- і лактобактерій виникає дисбаланс вітамінів. Крім того, мікробіоценоз товстої кишки за рахунок регуляції місцевого імунітету являється одним з основних регуляторів загальної взаємодії його клітинної і гуморальної ланок. Порушення мікробно-асоціативних зв'язків призводить до вторинного імунодефіциту і аутоімунних порушень [5].

Згідно з даними [1, 5], для зниження ендотоксемії при ГП, ГРП і ХРП та з метою усунення порушень мікробіоценозу товстої кишки широко застосовується синтетичний дісахарид - лактулоза, який розкладається в поперечно-ободовій кишці до жирних кислот, які підкислюють вміст товстої кишки. У кислому середовищі пригнічується рост протеолітичної флори, яка відповідальна за процеси гниття, в результаті чого утворюються аміак, меркаптани, індол, скатол, метіонін та ароматичні амінокислоти-енцефалотоксини і специфічний ліпополісахарид-ендотоксин. Внаслідок цього лактулоза сприяє зменшенню утворення кишкового ендотоксину, гіперамоніємії, а також сприяє росту “корисної” цукролітичної флори (лакто- і біфідобактерій), і таким чином усуває мікробіотичні зрушення в товстій кишці [4].

Мета роботи - вивчити ефективність використання лактулози (дуфалаку фірми “Солвей Фармацевтикалз”) в комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит та цироз печінки, гострий і хронічний рецидивуючий панкреатит, кишковий дисбактеріоз з фізико-хімічною стадією холестеринового калькульозу.

Матеріали і методи. Обстежено 170 хворих, які були розподілені на групи: I група- 35 хворих на ЦП в стадії судинної декомпенсації та паренхіматозної суб- і декомпенсації, ускладнених печінковою енцефалопатією I-II стадії, яким призначали лактулозу разом з базисною терапією (фуросемід, верошпірон і глюкозо-інсуліново-калієву суміш - ГІКС); II група- 42 хворих на ЦП в стадії судинної декомпенсації і паренхіматозної субкомпенсації, яким призначали лише базисну терапію; III група- 24 хворих на ХГ (12- алкогольної, 8- радіаційної, 4- вірусної В-етіології), яким призначалась лактулоза на фоні базисної терапії: симепар (16 хворих) і гепатофальк-планта (8 хворих); IV група- 23 хворих на ХГ токсичної етіології, які отримували базисну терапію, аналогічну III групі; V група- 12 хворих на ГП, 5- ГРП, 12- в стадії загострення; VI група - 18 хворих на хронічний панкреатит з зовнішньосекреторною недостатністю, у яких в

анамнезі мав місце ГП, а потім ГРП; VII група - 16 хворих на дисбактеріоз кишечника I-II ступеня з фізико-хімічною стадією холестеринового калькульозу, яким призначалась базисна терапія разом з лактулозою.

Лактулоза (дуфалак) призначалась по 1 г/кг маси тіла, середньодобова доза 50-60 г пудри або 60-80 мл сиропу; курс лікування - 21-28 днів. Крім загальноклінічних та біохімічних досліджень хворим проводили ультрасонографію (УСГ) та фіброгастродуоденоскопію (ФГДС). У хворих на ГП, ГРП, ХРП визначались продукти розпаду фібрину/ фібриногену (ПРФ) [3]. У хворих з ХП в дуоденальному секреті (базальному і еуфілінстимульованому) визначали активність ліпази [3]. В порції В жовчі досліджували вміст холестерину і жовчних кислот та розраховували холато-холестериновий коефіцієнт [2]. Після центрифугування в осаді жовчі визначалась кількість кристалів холестерину за шкалою + - +++++. Проводили дослідження копрокультури на дисбактеріоз товстої кишки [9]. Вивчення амінокислотного складу крові досліджували методом рідинної колоночної хроматографії. У хворих на ЦП, ускладнений печінковою енцефалопатією, розраховували коефіцієнт співвідношення амінокислот вал+ лей+ ізолей/ тир+ фенала+трипт [6]. Оскільки триптофан не визначається методом рідинної колоночної хроматографії на автоматизованих амінокислотних аналізаторах, а потребує проведення спеціальної біохімічної реакції, нами розраховувався коефіцієнт вал+ лей+ ізолей/ тир+ феналанін. Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) [7], антиоксидантної системи - за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові. Про детоксичну функцію печінки судили за активністю аргінази [8]. Математично- статистичний аналіз проводили з використанням критерію t Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. У хворих на ЦП I групи встановлено підвищення тимолової проби до  $9,8 \pm 0,18$  од., помірна гіпергамаглобулінемія  $24,5 \pm 2,4$  мг%, незначне підвищення трансаміназної активності і білірубину крові. У всіх хворих на ЦП мав місце помірний або виражений асцит,

спленомегалія різного ступеня вираженості, варикозне розширення вен нижньої третини стравоходу і кардії I-II ступеня, які встановлені при УСГ та ФГДС. До лікування у хворих на неактивний ЦП встановлено зниження загальної кількості амінокислот крові ( $10,9 \pm 0,8$  мг% проти  $23,2 \pm 1,2$  мг% у практично здорових,  $p < 0,05$ ), що свідчить про гальмування амінокислотоутворюючої функції печінки. Зростання пулу амінокислот у хворих на активний ЦП ( $21,6 \pm 1,5$  мг%) є доказом не інтенсифікації білковосинтетичної функції печінки, а підвищеного метаболізму білків в результаті цитолізу і утворення в ній осередків некрозу. У хворих на ЦП, ускладнений енцефалопатією, I і II груп в крові значно зростала кількість енцефалотоксичних амінокислот: метіоніну в 5,5 рази, ароматичних амінокислот: фенілаланіну- в 1,6 рази, тирозину- в 2,1 рази порівняно з показниками практично здорових осіб. Одночасно встановлено зниження у крові концентрації амінокислот з боковим розгалуженим ланцюгом: валіну- в 3,9 рази, лейцину- в 3,7 рази, ізолейцину- в 2,8 рази. При розпадній формі печінкової енцефалопатії ці зміни були дещо більш виражені, ніж при системній (портокавальній).

На фоні лікування у хворих на ЦП I групи відносно швидко зменшувались клінічні прояви енцефалопатії- на 7-10 днів раніше, ніж у хворих I контрольної групи, що можна пояснити зниженням утворення ендотоксину, аміаку, кінцевих продуктів розпаду білків на фоні ацидофікуючої дії лактулози. При цьому зникали або значно зменшувались прояви астеновегетативного, цитолітичного, холестатичного та імунозонального синдромів. У хворих її групи на фоні базисної терапії спостерігалась менш виражена динаміка клініко-лабораторної симптоматики. У хворих на ЦП, ускладнений печінковою енцефалопатією I-II стадії, коефіцієнт співвідношення амінокислот вал+лей+ізолей/ тир+ феналанін зменшувався у 1,7 рази, при печінковій комі - у 3,6 рази порівняно з практично здоровими ( $1,2 \pm 0,15$  і  $0,58 \pm 0,08$  проти  $2,08 \pm 0,12$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Після лікування у хворих на ЦП I групи коефіцієнт співвідношення

амінокислот збільшився до  $1,65 \pm 0,12$  проти  $0,9 \pm 0,11$  до лікування;  $p < 0,05$ ) поряд із зменшенням гіперамоніємії.

Отже, абсолютним показанням до призначення лактулози при ЦП являється енцефалопатія печінкового шунтування, коли при відносно збереженій функції паренхіми печінки переважає фактор портокавального шунтування і токсичні речовини не інактивуються в печінці, особливо при тяжкому ступені паренхіматозної печінкової недостатності.

У хворих на ХГ III групи встановлено підвищення показників тимолової проби ( $14,5 \pm 0,9$  од. проти  $3,8 \pm 0,25$  од у практично здорових осіб;  $p < 0,05$ ), гіпергамаглобулінемія ( $28,5 \pm 2,9$  мг%), і гіпертрансаміназемія (АлАТ -  $1,04 \pm 0,15$  мкмоль/ч-л проти  $0,62 \pm 0,13$  мкмоль/ч-л, АсАТ  $0,72 \pm 0,15$  мкмоль/ч-л проти  $0,4 \pm 0,09$  мкмоль/ч-л у практично здорових;  $p < 0,05$ ). В динаміці комплексного патогенетичного лікування через 7-14 днів відзначалось зникнення або зменшення проявів астеновегетативного, больового, цитолітичного та імунозапального синдромів. До-лікування концентрація МДА крові складала  $2,9 \pm 0,05$  мкмоль/л, після лікування -  $0,59 \pm 0,07$  мкмоль/л, при нормі  $0,32 \pm 0,02$  мкмоль/л. Активність ферменту антиоксидантної системи - СОД збільшувалась до  $7,84 \pm 0,07$  акт. Нв од. проти  $2,98 \pm 0,07$  акт. Нв од до лікування при нормі  $8,6 \pm 0,06$  акт. Нв од;  $p < 0,05$ ). На фоні лікування встановлено покращення зниженої дезинтоксикаційної функції печінки, про що свідчить зростання в 1,5 рази активності аргінази крові внутрішньом'язево по 2 мл 2 рази в день з подальшим переходом на прийом препарату по 1-2 таблетки ( $0,01-0,02$ г) 3 рази в день за 30 хвилин до їжі. У 17 хворих з цієї групи різко були виражені явища інтоксикації. Для боротьби з ендогенною інтоксикацією 8 хворим був призначений форсований діурез (сечогінні в поєднанні з водним навантаженням). У 10 хворих застосовувалась лактулоза (дуфалак) в дозі 1-1,5 г/кг маси тіла (70-80 мл в день). У випадку метеоризму і появи або підсилення діарейного синдрому на фоні прийому дуфалаку призначалась смекта по 1 пакетику 2-3 рази в день чи імодіум по 2 капсули за добу.

V хворих цієї групи на фоні проведеного лікування достатньо швидко - до 5-10 дня від початку захворювання - зменшувались клінічні прояви, а до 30 дня було констатовано ремісію захворювання; при цьому нормалізувались гострофазові показники крові і сечі, при УСГ органів черевної порожнини не виявлялись ознаки набряку чи панкреонекрозу. При ХП залишались вогнища фіброзу та ущільнена вірсунгова протока, якщо зона була візуалізована до лікування. У хворих цієї групи з різними формами панкреатиту, які супроводжувались панкреатичними атаками і мали виражений синдром ендогенної інтоксикації протягом 7-14 днів була зареєстрована позитивна динаміка у проявів інтоксикації. При цьому застосування у лікувальних комплексах антиендотоксемічного препарату дуфалаку значно швидше приводило до зникнення проявів ендотоксемії (через 5-7 днів) в порівнянні із хворими з ендогенною інтоксикацією, яким застосовували форсований діурез (через 9-14 днів).

VI групу хворих склали 18 чоловік на ХП із зовнішньосекреторною недостатністю. 16 хворих цієї групи при больовому синдромі отримували сучасні міотропні спазмолітики: но-шпа форте по 1 таблетці (80 мг) двічі за день Скопан по 1 таблетці (Юмг) тричі за день. У лікувальні всіх хворих в залежності від вираженості овнішньосекреторної недостатності підшлункової залози включали креон або панцитрат- в дозі 2-3 капсули з кожним прийомом їжі. У 16 хворих цієї групи при обстеженні бактеріограми калових мас був виявлений ДК I-II ступеня, при цьому титр E.coli і Bacteroides збільшувався до  $10^9-10^{10}$  КУО/г фекалій, виявлялись гемолізуючі кишкові палички, при цьому в 6 хворих були відсутні біфідобактерії, в 10 - різко знижені до  $10^{-10}$  КУО/г фекалій. У всіх 16 хворих був знижений титр ( $0,9 \pm 0,11$  ммоль/ч-л проти  $0,58 \pm 0,09$  ммоль/ч-л до лікування;  $p < 0,05$ ). У хворих IV групи, до лікувального комплексу яких входили лише гепатопротектори, теж спостерігалась позитивна динаміка клінічних та лабораторних синдромів, однак менш виражена, ніж у хворих III групи. Особливо це стосується синдрому імунного запалення. У хворих на ХТ IV

групи знижувались процеси ПОЛ і активувалась ендогенна антиокислювальна система, однак ці зміни були менш вираженими, ніж у хворих III групи. Концентрація МДА крові після лікування складала  $0,95 \pm 0,05$  мкмоль/л, активність СОД збільшувалась до  $6,9 \pm 0,04$  акт. Нв од. Відомо, що вільні радикали і продукти ПОЛ, перш за все МДА, активують імунокомпетентні купферовські клітини, в Т.Ч. їх колагеноутворюючу функцію, а також здатність ліпоцитів (клітин Іто) продукувати колаген. Все це призводить до фібротизації паренхіми печінки, що обтяжує перебіг ХГ із значним порушенням функціональної активності гепатоцита і підвищенням ризику трансформації гепатиту у ЦП [10]. Активність аргінази крові після лікування підвищилась в 1,3 рази ( $0,78 \pm 0,09$  ммоль/ч-л проти  $0,56 \pm 0,11$  ммоль/ч-л до лікування;  $p < 0,05$ ).

V група- 29 хворих на ГП, ГРП і ХРП, яким призначалась нульова дієта на весь больовий період плюс 48 годин, з поступовим переходом на 5п стіл за Певзнером. 17 хворим призначався гастроцепін в дозі 20-30 мг інфузійно при II ступені важкості процесу (обмежений панкреонекроз), або по 20 мг на день парентерально при I ступені важкості (набрякова форма) протягом 7-10 днів із подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 50 мг за 30 хвилин до прийому їжі вранці та ввечері протягом 20-24 днів. 10 із цих хворих призначався ранітідін (зантак) по 5 мл в день або фамотідін (квamatел) по 40- 80 мг в день парентерально протягом 7-10 днів із подальшим переведенням на пероральний прийом зантаку по 300 мг за добу, а квamatелу по 40 мг за добу протягом 20-24 днів. 7 хворим на фоні гастроцепіну призначався омепразол (гасек) по 40 мг за добу. При вираженому больовому синдромі призначались на 5-7 днів сучасні спазмолітичні препарати: но-шпа форте, дуспatalін чи бускопан парентерально з подальшим переходом на пероральний прийом. Доза підбиралась індивідуально. При виражених диспепсичних розладах (нудота, блювота) призначались прокінетики домцерідон або цизапрід на 3-5 днів. Прокінетики призначали інфузійно чи внутрішньом'язево по 2 мл 2 рази в

день з подальшим переходом на прийом препарату по 1-2 таблетки (0,01-0,02г) 3 рази в день за 30 хвилин до їжі. У 17 хворих з цієї групи різко були виражені явища інтоксикації. Для боротьби з ендogenous інтоксикацією 8 хворим був призначений форсований діурез (сечогінні в поєднанні з водним навантаженням). У 10 хворих застосовувалась лактулоза (дуфалак) в дозі 1-1,5 г/кг маси тіла (70-80 мл в день). У випадку метеоризму і появи або підсилення діарейного синдрому на фоні прийому дуфалаку призначалась смекта по 1 пакетику 2-3 рази в день чи імодіум по 2 капсули за добу.

V хворих цієї групи на фоні проведеного лікування достатньо швидко - до 5-10 дня від початку захворювання - зменшувались клінічні прояви, а до 30 дня було констатовано ремісію захворювання; при цьому нормалізувались гострофазові показники крові і сечі, при УСГ органів черевної порожнини не виявлялись ознаки набряку чи панкреонекрозу. При ХП залишались вогнища фіброзу та ущільнена вірсунгова протока, якщо зона була візуалізована до лікування. У хворих цієї групи з різними формами панкреатиту, які супроводжувались панкреатичними атаками і мали виражений синдром ендogenous інтоксикації протягом 7-14 днів була зареєстрована позитивна динаміка у проявів інтоксикації. При цьому застосування у лікувальних комплексах антиендотоксемічного препарату дуфалаку значно швидше приводило до зникнення проявів ендотоксемії (через 5-7 днів) в порівнянні із хворими з ендogenous інтоксикацією, яким застосовували форсований діурез (через 9-14 днів).

VI групу хворих склали 18 чоловік на ХП із зовнішньосекреторною недостатністю. 16 хворих цієї групи при больовому синдромі отримували сучасні міотропні спазмолітики: но-шпа форте по 1 таблетці (80 мг) двічі за день Скопан по 1 таблетці (Юмг) тричі за день. У лікувальні алекси всіх хворих в залежності від вираженості овнішньосекреторної недостатності підшлункової залози включали креон або панцитрат- в дозі 2-3 капсули з кожним прийомом їжі. У 16 хворих цієї групи при обстеженні бактеріограми калових мас був виявлений ДК I-II ступеня, при цьому титр E.coii і

*Bacteroides* збільшувався до  $10^9$ - $10^{10}$  КУО/г фекалій, виявлялись гемолізуючі кишкові палички, при цьому в 6 хворих були відсутні біфідобактерії, в 10 - різко знижені до  $10^1$ - $10^2$  КУО/г фекалій. У всіх 16 хворих був знижений титр лактобадил до  $10^1$ - $10^2$  КУО/г фекалій; у 6 хворих в калових масах був висіяний золотистий стафілокок в титрі  $10^3$ - $10^4$  КУО/г, у 6 знайдено ентеро- і цитробактери в титрі  $10^5$ - ЮБКУО/г; у 5 хворих виявлено підвищення титру *Candida albicans* до  $10^4$  КУО/г фекалій. На підставі цього всім хворим було призначено дуфалак в дозі 40-60 мл за день протягом 2-3 тижнів, у 6 хворих при дуже різкому зниженні, лактобадил додатково призначався біфіформ по 1 капсулі 2 рази за день. У хворих з наявністю стафілококового дисбактеріозу в лікувальному комплексі застосовувався клацид по 500 мг двічі за день протягом 10 днів.

У всіх хворих цієї групи клінічні прояви захворювання, абдомінальний біль, діарейний синдром, метеоризм, бурчання з животі, поліфекалія зникли через 7-13 днів від початку лікування. Через 4 тижні від початку лікування у хворих незначно підвищувалась активність ліпази в дуоденальному зм'їсті, як в базальному дуоденальному секреті до  $58 \pm 8,6$  мкмоль/мл/год (при нормі  $78 \pm 12$  мкмоль/мл/год), так і після стимуляції еуфіліном до  $205 \pm 17$  мкмоль/мл/год (при нормі  $243 \pm 19$  мкмоль/мл/год). До лікування у цих хворих активність ліпази в дуоденальному базальному секреті складала  $43 \pm 8,7$  мкмоль/мл/год, а після стимуляції  $158 \pm 18$  мкмоль/мл/год. При дослідженні бактеріограми у цієї групи хворих було встановлено, що титр *E.coli* знизився майже до нормальних цифр, бактероїдів і гемолізуючої кишкової палички нормалізувався, при цьому у 5 хворих підвищився титр біфідобактерій (до  $10^6$ - $10^7$  КУО/г), у решти нормалізувався, а титр лактобактерій в усіх хворих не відрізнявся від показників у здорових осіб. У хворих, які мали стафілококовий дисбактеріоз на фоні хронічного панкреатиту, додаткове призначення клациду привело до зниження золотистого стафілококу до норми, а у 2 хворих зберігався титр  $10^1$ - $10^2$  КУО/г фекалій. У всіх хворих,

які мали підвищений титр *Candida albicans*, останній після лікування складав не більше 10<sup>3</sup>, що не відрізнялось від нормальних показників.

У 16 хворих на КД VII групи, які мали діарейний синдром, досліджувалась бактеріограма калових мас. У 9 хворих в калових масах був виявлений золотистий стафілокок у титрі 10<sup>3</sup>- 10<sup>4</sup> КУО/г фекалій; у 4 - відсутність біфідобактерій, у 8 - їх різке зниження (10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup>) при нормі у здорових осіб 10<sup>7</sup>-10<sup>10</sup> КУО/г фекалій. У 12 із 16 хворих з діарейним синдромом було зниження вмісту лактобактерій (10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup>) при нормі 10<sup>6</sup>-10<sup>9</sup> КУО/г фекалій. У всіх 12 хворих був підвищений вміст *E. coli* (10<sup>9</sup>-10<sup>10</sup>) при нормі 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> КУО/г фекалій. Різке підвищення кількості *E. coli*, яка є представником "шкідливої" протеолітичної флори товстої кишки, яка продукує кишковий ендотоксин, а також зниження лактобактерій, зниження або відсутність біфідобактерій ще раз підтверджувало доцільність уведення в лікувальні комплекси дуфалаку. При появі в калових масах золотистого стафілококу призначався кларитроміцин (клацид) по 500 мг 2 рази протягом 10 днів.

У 14 з 16 хворих, у яких порушення мікробіоценозу товстої кишки були поєднані з фізико-хімічною стадією холестеринового калькульозу, на фоні комплексного лікування з додатковим включенням холагогума по 1 капсулі 3 рази в день та настойки складної Панкова зникли клінічні прояви холециститу і нормалізувались біохімічні показники, які характеризують літогенні властивості жовчі. В порції В жовчі зменшувався вміст холестерину (2,3±0,15 г/л проти 2,7±0,17 г/л до лікування), збільшувалась концентрація жовчних кислот (17,95±0,35 г/л проти 14,1±0,4 г/л; p<0,05), що приводило до нормалізації коефіцієнту літогенності жовчі (8,5±0,45 проти 6,1 ±0,5 до лікування; p<0,05). В осаді жовчі після центрифугування зменшувалась кількість кристалів холестерину з +++ до + - 0.

Включення в лікувальні комплекси лактулози (дуфалаку), а при наявності золотистого стафілококу в калових масах клациду, майже повністю сприяло нормалізації бактеріограми калових мас: золотистий стафілокок

виявлявся тільки у 1 хворого в титрі Ю'-Ю2 КУО/г фекалій, повністю нормалізувався титр Е.соїї, а також біфідо- і лактобацил до 10<sup>10</sup>-10<sup>9</sup> та 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> КУО/г фекалій відповідно. Таким чином, констатовалось не тільки усунення мікробіоценотичних порушень товстої кишки в пр-п'есі лікування лактулозою, а також зниження ендотоксемії, гір . опосередковано судили по нормалізації титру основної ба. . ;п протеолітичної флори Е.соїї, яка відповідальна за синтез кишкового ендотоксину ліпополісахаридного походження. Нормалізація мікробіоценозу товстої кишки у деяких випадках сприяє покращенню фізико-хімічних властивостей жовчі в комплексній терапії з сучасними холеретиками (холагогум, фебіхол).

Таким чином, мікробіоценоз товстої кишки являється регулятором метаболічних процесів в організмі, а його порушення часто є причиною формування патогенетичних кишкового дисбактеріозу і нормалізація мікробно-асоціативних зв'язків товстої кишки з використанням препарату лактулоза являється ефективним засобом в лікуванні захворювань внутрішніх органів, зокрема, хронічних гепатитів та цирозів печінки, хронічних панкреатитів, які супроводжуються синдромом ендотоксемії.

1. *Губергриц Н.Б.* Панкреатиты. - Донецк: Лебедь, 1998.-140 с.
2. *Громаше некая Л.Л., Мирошниченко В.П., Науменко В.Н. и др.* Клиническая оценка холато-холестеринового коэффициента в желчи // Сов. медицина.- 1984. -№3. -С.23-26.
3. *Дегтярёва И.И.* Панкреатит. - К.: Здоров'я, 1992. - 163 с.
4. *Дегтярёва И.И., Опанасюк Н.Д., Гагісенко А.В. и др.* Применение нормале при диффузных заболеваниях печени и кишечном дисбактериозе // Матер, симпозиума “Применение нормазе в клинике внутренних болезней”,- К.,1993. - С. 105-110.
5. *Дегтярёва ИИ.* Заболевания органов пищеварения. - К.: Демос, 1999. - 312с.
6. *Кон Г. О., Либертал М.М.* Синдромы печеночной комы и лактулоза. - М.: Медицина, 1983. - 516 с.

7. *Стальная И. И., Гаршвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: Современные методы в биохимии- М.: Медицина, 1977,- С.66-68.

8. *Храмов В.А., Листонад Г.Г.* Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // Лаб. дело,- 1973. - №10. - С.591-592.

9. *Этитейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л.* Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. - Методические рекомендации. - М., 1977. -20 с.

10. *Britton R.S., Bacon B.R.* Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // Hepato- Gastroenterol. - 1994,- Vol. 41, № 4,- P. 343-348.

#### COLON MICROBIOCENOSIS DISTURBANCE AND METABOLIC ASPECTS OF ITS INFLUENCE ON THE PATHOGENIC MECHANISMS FORMING OF VISCERAL DISEASES

I.I.Degtyarjova, I.N.Skrypnik, S.V.Skopichenko, M.M.Seljuk Ukrainian Military Medical Academy (Kyiv)

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Efficiency of use of lactulose of patients with chronic hepatitis, hepatocirrhosis with encephalopathy, intestinal dysbacteriosis, cholelithiasis (physico-chemical stage), acute and chronic reccuring pancreatitis. Therapeutical effect of lactulose preparation is connected with its antiendotoxinemic action and ability for inhibition of proteolytic fungous intestinal rnicroflora growth.