

ДУФАЛАК® (ЛАКТУЛОЗА): КЛАССИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И КИШЕЧНИКА

Дегтярева И. И., Скопыченко С. В., Скрыпник И.Н., Гуцало Е.В.

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев,
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Ключевые слова: *лактоулоза, микроэкология толстой кишки, хронический гепатит, цирроз печени, синдром раздраженной толстой кишки, кишечный дисбактериоз.*

Публикация J. Bircher и соавторов (1966) "Лечение хронической портальной системной энцефалопатии лактулозой" явилась началом широкого применения лактулозы при циррозе печени (ЦП) в стадии сосудистой суб- и декомпенсации. Результаты научных исследований по применению лактулозы при печеночной энцефалопатии стали основой для разработки путей использования препарата при других заболеваниях органов пищеварения.

В настоящее время доказана безопасность применения и эффективность дуфалака (лактоулозы) не только при печеночной энцефалопатии, возникающей при ЦП в стадии сосудистой декомпенсации, отечно-асцитическом синдроме, варикозном расширении вен нижней трети пищевода и кардии, но и после хирургического лечения ЦП с использованием трансъюгулярных стентов (TIPS). Лактулозу назначают также при хроническом гепатите, синдроме раздраженной толстой кишки (СРТК), ассоциированном с дисбактериозом кишечника (ДК), хроническом панкреатите с острыми атаками и сопутствующим ДК, запоре различной этиологии, сальмонеллезе и сальмонеллезоносительстве, сахарном диабете, ожирении. Обосновано применение препарата в целях профилактики и лечения калькулезного холецистита в обеих его стадиях (физико-химической и хирургической), рака прямой кишки, гиперлипидемии (гиперхолестеринемии) [5-9, 12-17, 23, 33, 39. 40-42, 58-60, 62]. Во многих исследованиях указана целесообразность включения лактулозы в комплекс терапии больных с обтурационной желтухой, хроническими почечными заболеваниями, в том числе сопровождающимися инфекцией, кишечным и вагинальным кандидозом [5, 31, 32, 51, 63].

Изучается эффективность лактулозы при эндотоксемии, вызванной специфическим липополисахаридом, который вырабатывают протеолитические бактерии толстой кишки [49]. Лактулозу используют как средство дезинтоксикации при лучевом воздействии на организм, ожоговой болезни, лекарственном, химическом, алкогольном отравлении, при проведении дыхательного теста для установления скорости транзита

содержимого по пищевому каналу и степени мальабсорбции углеводов - простых сахаров [25, 26, 29, 35].

Оригинальный механизм действия лактулозы послужил основой для целого ряда научных исследований, благодаря которым установлено взаимодействие между толстой кишкой, печенью и мозгом. В настоящее время стало ясно, что применение дуфалака для лечения порто- кавальной системной острой и хронической печеночной энцефалопатии не исчерпывает потенциальные возможности терапевтического действия препарата.

Молекула лактулозы - дисахарид, который является моделью, показывающей, как можно регулировать микробный состав толстой кишки и микробно-ассоциативные связи "вредной" протеолитической и "полезной" сахаролитической микрофлоры, микроэкосистему организма, метаболические процессы в нем и функциональную активность некоторых органов (толстой кишки, печени, желчного пузыря) [17, 40, 42, 63].

Интерес к изучению механизма действия и расширению показаний к применению лактулозы все больше возрастает, на 27-м заседании Европейской Ассоциации по изучению заболеваний печени (Вена, 1992 г.) организован Международный комитет по применению лактулозы (ILAC - International Lactulose Application Committee). Задачами Комитета являются: 1) изучение новых направлений применения лактулозы; 2) определение дополнительных возможностей использования лактулозы при различных заболеваниях; 3) изучение отягощенности и зависимости при длительном применении слабительных средств с различным механизмом действия [60].

Лактулозу производят путем синтеза из лактозы кисломолочных продуктов. В результате получают дисахарид, состоящий из молекул фруктозы и галактозы. Лактулоза не подвергается ферментному расщеплению в кишечнике, поскольку в тонкой кишке нет соответствующего энзима. Она транзитом достигает толстой кишки и там (в основном в правых ее отделах и поперечной ободочной кишке) под действием сахаролитической "полезной" микрофлоры: *Lactobacillus bifidus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus faecalis*, распадается до низкомолекулярных жирных органических кислот с короткой цепью: молочной, уксусной, незначительного количества масляной и пропионовой. В результате содержимое толстой кишки подкисляется (рН снижается до слабокислой), в ее просвете повышается осмотическое давление. Кроме того, усиливается перистальтика толстой кишки, что способствует ускорению транзита содержимого. В кислой среде угнетается рост "вредной" протеолитической и стимулируется рост "полезной" сахаролитической микрофлоры [46, 50].

Основные моменты в истории применения лактулозы (дуфалака):

- E. Montgomery, S.C. Hudson (1929) впервые описали лактулозу под названием "лактокетоза";

- F. Petuely (1957) определил бифидогенную активность лактулозы и назвал ее "бифидус-фактором". Этот термин применяют и в настоящее время;

- F. Mayerhofer and F. Refuely (1959) представили лактулозу в качестве идеального слабительного средства для детей младшего возраста;

- голландская компания "Philips-Duphar B.M"(позже "Duphar", в настоящее время "Solvay") начала производство сиропа лактулозы (1960);
- F. Ingeifinger (1965) установил возможность применения лактулозы при портосистемной печеночной энцефалопатии;
- S. Bircher и соавторы (1966) впервые сообщили об успешном применении лактулозы для лечения портосистемной энцефалопатии;
- первая официальная регистрация препарата Дуфа- лак® (1967);
- S. Sherlock (1970) на международном конгрессе по гепатологии подтвердила эффективность препарата, что способствовало широкому признанию лактулозы;
- J. Birher и соавторы (1971) сообщили о диффузии газообразного (неионического) аммиака в кровь;
- R.L. Bown и соавторы (1974) на основании результатов радиотелеметрического метода продемонстрировали лактулозозависимое снижение внутриклеточной pH до 5 и менее;
- K. Hoffmann (1975) сообщил об успешной деконтаминации бактерий при хроническом сальмонелле- зоносительстве;
- Н.О. Conn и соавторы (1977) опубликовали результаты первого двойного слепого исследования, в котором установлена эквивалентность действия неомицина и лактулозы при лечении портосистемной энцефалопатии. Доказано преимущество терапевтической эффективности лактулозы. В дальнейшем лактулозу стали широко применять даже у больных с крайне тяжелой печеночной портосистемной энцефалопатией. И в настоящее время лактулоза занимает ведущее место в лечении хронической печеночной системной энцефалопатии;
- I.B. Josimovic (1979) еще без научного подтверждения постулировал превентивный эффект лактулозы при колоректальном раке;
- M. Kist (1980) опубликовал результаты плацебо-кон- тролируемого исследования эффективности применения лактулозы при сальмонеллезе;
- J.R. Thornton, K.W. Heaton (1981) сообщили о значительном снижении литогенного индекса желчи под влиянием лактулозы;
- H. Baumjohann и соавторы (1991) продемонстрировали эффективность лактулозы .при возвратном вагинальном микозе. Показана возможность профилактики инфекции мочевых путей с помощью лактулозы в плацебо- контролируемом двойном слепом исследовании [51];
- L. Roncucci и соавторы (1993) опубликовали результаты контролируемого исследования по вторичной профилактике колоректальной аденомы с помощью лактулозы в сочетании с витаминами-антиоксидантами. Показаны преимущества такого сочетания по сравнению с плацебо в отношении подавления ре- цидивирования аденомы [58].

Показан очевидный антидиабетический эффект лактулозы [33].

Профессора S. Bircher и R. Vonk - председатели симпозиума, посвященного 30-летию применения лактулозы для лечения портосистемной энцефалопатии, назвали заседание: "После 30-летнего использования можно

утверждать, что лактулоза позволяет манипулировать кишечной микрофлорой, как экосистемой, и метаболическими органами" [34, 64].

Дуфалак® (лактулоза) назначается в дозе 1-1,5 г на 1 кг массы тела больного 2-3 раза в день через 1 ч после еды. При СРТК с ДК, ассоциированных с диарейным синдромом, запоре различного генеза дозу лактулозы следует уменьшить и подбирать индивидуально, например, атаккой ситуации она составляет 40-60 мл сиропа лактулозы.

Наиболее широко используют лактулозу при ЦП, осложненном острой и хронической портосистемной энцефалопатией [6-8, 39, 44, 54]. Подкисление содержимого толстой кишки метаболитами лактулозы (дуфалака) - жирными кислотами с короткой цепью (молочной, уксусной и другими) - способствует угнетению роста протеолитической микрофлоры, которая метаболизирует белки до газообразного аммиака, индола, скатола, фенола меркаптанов, аминокислот-энцефалотоксинов (ароматических - триптофана, фенилаланина, тирозина и метионина). Вследствие угнетения роста протеолитической микрофлоры все перечисленные химические соединения образуются в значительно меньшем количестве [65]. При этом, во-первых, уменьшается тяжесть интоксикации и степень аммониегестии ("загрузки" тканей, особенно мозга, аммиаком); во-вторых, снижается синтез из ароматических аминокислот ложных нейротрансмиттеров типа октамина вместо дофамина. Ложные нейротрансмиттеры в 50-100 раз медленнее проводят импульс, чем в значительной мере объясняется патогенез печеночной энцефалопатии [61]. В кислой среде толстой кишки газообразный аммиак превращается в неадсорбируемый **NH₄-hoh** [5, 16].

Кроме того, жирные кислоты способствуют повышению осмотического энтерального давления, что создает условия для абсорбции аммиака из крови в толстую кишку. Угнетение роста и подавление протеолитической микрофлоры способствует снижению синтеза специфического липополисахарида - эндотоксина, который через систему фактора некроза опухолей, цитокинов и интерлейкинов стимулирует активность звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток), липоцитов (клеток Ито) и коллагенстимулирующих клеток межклеточного вещества поджелудочной железы, активирующей иммунное воспаление и фиброгенез в ней и в печени [5]. Это обуславливает целесообразность применения дуфалака при хроническом панкреатите и хроническом гепатите, поскольку препарат замедляет прогрессирование процесса и фиброз в поджелудочной железе, печени, тяжелого активного гепатита с переходом в ЦП [5-7, 26].

Под влиянием дуфалака увеличивается резко сниженное при печеночной энцефалопатии соотношение аминокислот валина, лейцина, изолейцина/фенилаланина, тирозина, триптофана [5-8, 17], что является благоприятным признаком для прогноза течения портосистемной печеночной энцефалопатии. При включении дуфалака в лечебный комплекс больных хроническим гепатитом (алкогольной, радиационной, химической, лекарственной и вирусной этиологии) и ЦП значительно повышается де-

зинтоксикационная функция гепатоцитов, о чем можно судить по активности основного фермента орнитинового цикла - аргиназе [8].

Подкисление содержимого толстой кишки дуфалаком способствует росту "полезной" сахаролитической микрофлоры: *L. bifidus* и *L. acidophilus* [5-8, 11, 19, 30, 34, 59]. Таким образом, дуфалак® как пребиотик с успехом применяют при СРТК, ассоциированном с ДК, как самостоятельно, так и в сочетании с пробиотиками, содержащими лактобациллы, поскольку он создает для них условия для "приживания" за счет снижения pH в толстой кишке, а также обеспечивает их питание за счет метаболитов дуфалака - галактозы, фруктозы и жирных кислот [5-8, 20, 22].

Подкисление среды в толстой кишке способствует повышению осмотического давления, активизации перистальтики толстой кишки, сокращая время транзита содержимого по ней. Многочисленными исследованиями показано, что дуфалак® является эффективным осмотическим слабительным средством, не вызывающим привыкания и побочных реакций. Препарат можно назначать детям, беременным, пациентам пожилого возраста, больным, находящимся на постельном режиме [2, 9, 19, 39, 53].

Дуфалак® значительно эффективнее широко распространенных раздражающих слабительных средств, содержащих сенну, бисакодил, которые при длительном применении вызывают канцерогенный эффект. При этом после отмены препаратов нормализующее дефекацию действие длительно сохраняется только у пациентов, которым назначали лактулозу [9, 13, 40]. При применении дуфалака не только устраняется констипация и нормализуется консистенция стула, но также резко уменьшается длительность дефекации с 28 до 5 мин [5, 8].

Назначение дуфалака (лактюлозы) показано при хроническом калькулезном холецистите как в физико-химической стадии, когда повышены литогенные свойства желчи (увеличена концентрация холестерина, снижена концентрация желчных кислот и соответственно холато-холестериновый коэффициент, в осадке после центрифугирования обнаруживают микролиты), так и в хирургической стадии - при наличии холестероловых камней в желчном пузыре [13, 15, 21, 24, 55].

Под действием дуфалака угнетается активность бактериальной 7α-дегидроксилазы, которая выделяется в основном *E. coli* и особенно клостридиями. Это способствует образованию вторичных желчных кислот - дезоксихолевой и литохолевой из холевой и хенодезоксихолевой. Уменьшение всасывания вторичных желчных кислот, особенно дезоксихолевой, в кровь способствует снижению литогенных свойств желчи за счет уменьшения в ней содержания дезоксихолевой, литохолевой кислот и синтеза в гепатоцитах холестерина под влиянием дезоксихолевой кислоты. Дезоксихолевая кислота способствует нарушению коллоидного состояния желчи, при этом холестерин может выпадать в осадок, образуя микролиты [55, 62]. Деконъюгаты, выделяемые в основном *L. bifidus*, переводят амиды желчных кислот (глико- и таурохолевые, глико- и тауродезокси-холевые) в

труднорастворимые осадки, которые связывают холестерин и выводят его с каловыми массами [47], уменьшая всасывание в кровь. Таким образом, инициируя рост бифидус-фактора, лактулоза способствует выведению введенного с пищей холестерина, что предупреждает камнеобразование при физико-химической стадии калькулеза и снижает гиперхолестеринемию [42, 66]. Слабительный эффект дуфалака и уменьшение времени транзита содержимого по толстой кишке также способствуют интенсификации выведения холестерина с каловыми массами.

Благодаря подкислению содержимого кишечника лактулозу с успехом применяют при нетифозной форме сальмонеллезного энтерита и сальмонеллезоносительстве, так как бактерии погибают в кислой среде, а слабительный эффект препарата ускоряет выведение сальмонелл из организма больного с каловыми массами [36].

Лактулоза оказывает протективный эффект в отношении колоректального рака за счет уменьшения образования вторичных желчных кислот, обладающих канцерогенным эффектом [38, 62].

Длительное применение дуфалака после полипэктомии из прямой кишки значительно уменьшает рецидивирование полипов [56].

За счет способности лактулозы уменьшать транзит по тонкой кишке резко снижается всасывание глюкозы, что позволяет рекомендовать назначение дуфалака больным сахарным диабетом [33].

Лактулоза интенсифицирует выведение аммиака, мочевины, креатинина, ионов натрия и калия, поэтому препараты рекомендуют применять при хронической почечной недостаточности [63].

Показана эффективность применения дуфалака в комплексном лечении больных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения: при заболеваниях печени и желчевыводящих путей [24], для выведения радиоактивного цезия [29], в качестве дезинтоксикационной терапии при различных заболеваниях органов пищеварения [25].

Нами изложены основные направления применения лактулозы, однако с каждым годом показания к ее применению расширяются: различного рода интоксикации (алкогольная - лечение синдрома "похмелья", медикаментозная, радиационная), инфекции, в том числе бронхолегочные, обтурационная желтуха, состояние до и после геморроидэктомии, дивертикулез толстой кишки, псориаз, аллергический дерматит и др. [1, 23, 43, 48, 51].

Вследствие уменьшения времени транзита содержимого по тонкой и толстой кишке под влиянием дуфалака уменьшается всасывание основных нутриентов в кишечнике и их экскреция с фекалиями. Поэтому дуфалак® может быть рекомендован при лечении ожирения с использованием редуцированной (в основном с ограничением жиров и углеводов), гипокалорийной диеты [12].

У больных с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью в 86% случаев имеет место СРТК или хронический колит, ассоциированный с ДК. Этим больным на фоне заместительной ферментной

(креон®) и антигипоксантами (кавинтон) терапии показано назначение пребиотика дуфалака или его сочетание с пробиотиками (линекс, бифи-форм, йогурт и др.) [18].

Применение препаратов кальция в сочетании с дуфалаком способствует его интенсивному всасыванию в кишечнике при остеопорозе, раке прямой кишки и других заболеваниях, связанных с дефицитом этого макроэлемента [58, 59].

Побочные реакции при применении дуфалака в больших дозах у больных с печеночной энцефалопатией, ЦП, гепатитом, ДК - метеоризм, урчание в животе, диарея - обычно проходят на 7-10-е сутки. При необходимости можно назначать препараты симетикона (эспумизан, метеоспазмил), уменьшающие газообразование и другие абдоминальные симптомы.

В настоящее время, несмотря на значительное число исследований по проблеме кишечного микробиоценоза, многие авторы определяют ДК как бактериологическое понятие (синдром), а не нозологическую форму заболевания. Следует отметить, что диагноз "клинический дисбактериоз" не отражен в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1991).

По нашим представлениям, необходимо выделять СРТК или хронический неязвенный колит, ассоциированный или неассоциированный с ДК, поскольку большинство жалоб больных (боль в животе, метеоризм, соматогенный невроз) при наличии ДК обусловлено СРТК или хроническим колитом. Учитывая, что при СРТК в процесс вовлекается также тонкая кишка, часто вместо термина СРТК употребляют современное название - "синдром раздраженного кишечника" (СРК).

По современным представлениям, кишечные инфекции и дисбактериоз являются одной из причин, вызывающих СРТК или хронический неязвенный колит [17].

Дуфалак® (производства компании "Солвей Фармэ-сьютикалз ГмбХ) назначали в дозе 1-1.5 г на кг- массы тела 3 раза в день через 1 ч после еды. Дуфалак® использовали в виде двух лекарственных форм: порошка (пудры) - 10 г, который разводили водой, и сиропа с учетом, что в 15 мл его содержится 10 г активного вещества - лактулозы.

Лактулоза - синтетический дисахарид. Основным производителем ее является компания "Soivay Pharma". Генерическое название препарата - лактулоза. Для рынка компания производит препарат под различными торговыми названиями: дуфалак, бифитерал, бификрал, бетулак, гелозе, лактодель, лактикралин, цедулак, хрону-лак, порталак, моилак. Дуфалак® отличается чистотой субстанции, оригинальностью технологии, удобством для пациента дозировать и употреблять препарат как в виде сиропа, так и в виде порошка (пудры); значительно менее выраженными побочными эффектами в виде метеоризма и боли в животе, чем при применении лактулозы других компаний, например, нормазе [5-7], а также синтетическим дисахаридом подобного лактулозе действия - лактитоло [5, 30].

Цель исследования - изучить эффективность применения лактулозы при лечении больных ЦП в стадии сосудистой декомпенсации и наличии хронической портосистемной энцефалопатии I-II стадии, хроническим активным гепатитом (ХАГ) и СРТК, ассоциированным с ДК.

Материалы и методы исследования

Обследованы 193 больных с ЦП, ХАГ и СРК, ассоциированных с ДК, которые были распределены на 5 групп.

I группа - 35 больных с ЦП в стадии сосудистой декомпенсации и паренхиматозной суб- и декомпенсации, осложненным печеночной энцефалопатией I-II стадии, которым назначали дуфалак® в сочетании с базисной терапией: диуретики - фуросемид (лазикс) в сочетании с верошпироном и глюкозо-инсулино-калиевой смесью (ГИКС);

II группа (контрольная) - 42 больных с ЦП в стадии сосудистой декомпенсации и паренхиматозной субкомпенсации, которым проводили только базисную терапию: диуретики и ГИКС. Исследование всех показателей у больных I и II групп проводили через 14 сут от начала лечения.

III группа - 24 больных ХАГ: 12 - алкогольной, 8 - радиационной, 4 - вирусной HBV- этиологии в стадии интеграции вирусной инфекции (в крови у всех определяли HbsAg, антиHBsAd, антиHBeAd, антиHBc IgG), что явилось основанием для отказа от противовирусной терапии. Всем больным назначали дуфалак® на фоне базисной терапии: легалон (силимарин) или симепар (10 больных) - силимарин в сочетании с витаминами группы В или гепатофальк-планта (6) - силимарин в сочетании с куркумой и чистотелом, а также триовит, содержащий витамины А, Е, С и селен. Восемью больным в качестве базисной терапии назначали эссенци- але Н (эссенциальные фосфолипиды - фосфатидилхо- лин, обогащенный полиненасыщенными жирными кислотами в сочетании с а-токоферолом) по 2 капсулы 3 раза в день.

IV группа (контрольная) - 24 больных ХАГ токсического генеза (алкогольный, лекарственный или радиационный), которым проводили только базисную терапию (легалон, симепар или гепатофальк-планта, триовит или эс- сенциале Н).

V группа - 78 больных с СРК, ассоциированным с ДК I-III степени (I степени - значительное увеличение содержания одних и уменьшение - других нормальных симбионтов в местах их обычного обитания; II степени - исчезновение некоторых симбионтов вследствие повышения уровня других, а также появление таких представителей микрофлоры, которые в норме встречаются в небольших количествах либо вовсе не встречаются). У 62 больных V группы СРК, ассоциированный с ДК, протекал с диарей- ным, у 16 - с обстипационным синдромом.

Дуфалак® назначали через 15-30 мин после еды по 30 мл 2 раза в день при наличии обстипации и по 20 мл 2 раза в день - при диарее. При диарее в течение 5-7 сут назначали антидиарейный препарат диоктагидраль смектит (смек- та) по 1 пакетику 2 раза в день через 1,5-2 ч после еды.

При наличии СРК, ассоциированного с ДК I степени (28 больных), назначали дуфалак® самостоятельно, при II степени (50) - дополнительно применяли линекс, бифи- форм или йогурт по 1 капсуле 3 раза в день. Семи больным, у которых в каловых массах был обнаружен золотистый стафилококк, в течение 7 сут назначали кларитроми- цин (кларид компани "Санофи-Синтелабо", Франция) по 500 мг 2 раза в день.

У 15 больных (Va группа) обнаружен сопутствующий хронический холецистит с дискинезией по гипотонически - гиперкинетическому типу (у 18 из них - повышены литогенные свойства желчи). Этим больным дополнительно назначали сложную настойку Панкова, состоящую из 14 трав, по 1 чайной ложке за 30 мин до еды в течение 30 сут. Настойка оказывает холеретическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, способствует уменьшению литогенных свойств желчи [10].

У 8 больных (V6 группа) с сопутствующим хроническим панкреатитом и недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы дополнительно назначали креон* 10 000 ЕД (минимикросферированная форма панкреатина) по 1-2 капсулы во время еды в течение 14-20 сут.

V! группа (контрольная) - 46 больных с СРК, ассоциированным с ДК, им проводили общепринятую базисную терапию (бактисубтил, бификол или линекс).

У всех больных проводили общеклинические исследования. У больных с ЦП и ХАГ исследовали функциональные пробы печени (активность трансаминаз, уровень билирубина, активность щелочной фосфатазы в крови, тимоловую пробу), белковые фракции сыворотки крови, протромбиновый индекс. Больным проводили эзофаго- гастродуоденофиброскопию (ФЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, при необходимости, гепатосцинтиграфию с технецием (99Тс). У больных с ЦП изучали состав аминокислоты в крови методом жидкостной колоночной хроматографии.

У больных с ЦП, осложненным печеночной энцефалопатией, вычисляли предложенный ГО. Конн и М.М. Ли- берталл [17, 40] коэффициент - соотношение аминокислот: валин, лейцин, изолейцин/тирозин, фенилаланин, триптофан, который у здоровых лиц составляет 3-3,5, а у больных с ЦП, осложненным печеночной энцефалопатией, резко снижается в зависимости от стадии и типа энцефалопатии. В проведенных исследованиях у больных с ЦП вычисляли соотношение валина, лейцина, изолейцина/тирсина, фенилаланина, поскольку триптофан невозможно определить методом жидкостной колоночной хроматографии на автоматическом аминокислотном анализаторе, требуется проведение специальной биохимической реакции, основанной на окрашивании раствора, интенсивность которого соответствует количеству триптофана. Согласно И.И. Дегтяревой с соавтором (1993), у здоровых лиц соотношение аминокислот составило 2,08-2,64, у больных с ЦП и печеночной энцефалопатией I-II стадии оно снижено в 1,5-2,8 раза, при

печеночной коме - в 4,5 раза (при этом абсолютное значение коэффициента составляло соответственно 0,89- 1,64 и 0,51-0,64).

У больных ХАГ в крови определяли маркеры вирусного гепатита В и С, концентрацию малонового диальдегида (МДА), отражающую активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) [27] и активность основного фермента антиокислительной системы супероксиддисмутазы (СОД) [52].

Больным с СРК, ассоциированным с ДК, наряду с общеклиническими методами исследования, исследовали кал на дисбактериоз [28]. pH кала определяли с помощью индикаторной бумаги. Всем больным проводили ректо- романоскопию, ирриго- или колоноскопию, гистологическое исследование биоптатов толстой кишки.

При сопутствующих заболеваниях желчного пузыря или поджелудочной железы в порции В желчи определяли литогенные свойства: количество желчных кислот, холестерина, вычисляли холатохолестериновый коэффициент [3]. Количество микролитов в осадке желчи после ее центрифугирования учитывали при микроскопическом исследовании. При сопутствующем хроническом панкреатите определяли активность липазы в дуоденальном содержимом [4].

Полученные результаты подвергали математико-статистическому анализу.

Результаты и их обсуждение

До лечения у больных с неактивным ЦП установлено повышение показателей тимоловой пробы до 7-14 ед., умеренное (0,22-0,29 г/л) увеличение содержания гамма-глобулинов в крови, незначительное повышение активности трансаминаз и уровня билирубина в крови.

У больных с активным ЦП показатели тимоловой пробы были повышены до 12-24 ед., отмечено выраженное увеличение уровня гамма-глобулинов - до 0,26-0,36 г/л, активности трансаминаз, умеренное повышение уровня билирубина и активности щелочной фосфатазы в крови. У всех больных с ЦП выявлены умеренный или выраженный асцит, спленомегалия различной степени выраженности, варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардии I-III степени, что подтверждено при проведении УЗД и ЭГДФС.

До лечения у больных с неактивным ЦП установлено снижение общего содержания аминокислот крови - до $(0,10 \pm 0,008)$ г/л, в норме $(0,23 \pm 0,01)$ г/л, что свидетельствовало об угнетении аминокислотообразующей функции печени. При активном ЦП пул аминокислот увеличивался и составлял $(0,21 \pm 0,01)$ г/л, что свидетельствовало не об интенсификации аминокислотообразующей функции печени, а о повышенном катаболизме белков в паренхиме печени вследствие выраженного цитолитического синдрома и наличия очагов некроза в ней.

У больных с ЦП в стадии паренхиматозной суб- или декомпенсации, сосудистой суб- или декомпенсации, осложненной хронической портосистемной энцефалопатией I-II степени, общее содержание аминокислот в крови чаще было снижено - до $(0,16 \pm 0,008)$ г/л, в норме

($0,23 \pm 0,01$) г/л, при этом гипоаминоацидемия обусловлена снижением синтеза заменимых аминокислот в гепа- тоцитах. У больных с ЦП в стадии паренхиматозной декомпенсации и сосудистой суб- или декомпенсации, осложненной паренхиматозной энцефалопатией, отмечена выраженная гипераминоацидемия: содержание аминокислот составляло ($0,41 \pm 0,04$) г/л, что является прогностически неблагоприятным, поскольку свидетельствует о массивном некрозе, ткани печени.

У всех больных с ЦП I и II группы, осложненным энцефалопатией, в крови резко увеличивалось содержание аминокислот-энцефалотоксинов: метионина - в 5-6 раз по сравнению с нормой (или в 10 раз в процентном отношении), ароматических аминокислот - фенилаланина - 1,6 раза, тирозина - в 1,9-2,3 раза. Одновременно снижалась концентрация в крови аминокислот с боковой разветвленной цепью (валина - в 3,8-4 раза, в процентном отношении - в 2 раза; лейцина - соответственно 3,6-4,2 и в 2,2 раза; изолейцина - в 2,7-3,5 и в 2-3 раз). При распадной форме печеночной энцефалопатии эти изменения были несколько больше выражены, чем при системной (портальной).

Под влиянием лечения у больных ЦП I группы достигалось: точно быстро уменьшалась выраженность энцефалопатии - на 7-10 сут раньше, чем во II контрольной группе улучшались сознание, контакт с больными, поведение, речь, способность концентрировать внимание, исчезали нарушения координации, дисграфия, расстройства сна, бодрствования, нормализовался эмоциональный статус (исчезли эйфория или депрессия). Это можно объяснить ацидифицирующим действием лактулозы, в результате чего снижается образование эндотоксина, аммиака, конечных продуктов распада белка (индол, скатол, меркаптаны), аминокислот-энцефалотоксинов (метионин, триптофан, фенилаланин, тирозин) в толстой кишке, связыванием газообразного аммиака с образованием неадсорбируемого NH_4 -иона, повышением осмотического давления в кишечнике. Это способствовало уменьшению гипераммониемии, так как аммиак из крови адсорбировался в толстую кишку. Слабительный эффект лактулозы обеспечивает уменьшение времени транзита содержимого по кишечнику и более быстрое выведение с каловыми массами всех токсичных вышеперечисленных конечных продуктов белкового метаболизма и эндотоксина. Значительную роль в механизме терапевтического действия лактулозы при печеночной энцефалопатии играет угнетение в кислой среде толстой кишки роста "вредной" протеолитической микрофлоры, ответственной за гниение белка.

После лечения больных с ЦП I группы соотношение аминокислот увеличилось до 1,65-1,86 (до лечения 0,89-1,64, в норме у здоровых - 2,08-2,64), уменьшилась гипераммониемия. У больных с ЦП II группы (контрольной) увеличение коэффициента было незначительным (1,11-1,68) и недостоверно отличалось от такового до лечения (0,88-1,56).

У больных I группы исчезли или значительно уменьшились признаки астеновегетативного, цитолитического, холестатического синдромов и синдрома иммунного воспаления. У больных с ЦП II группы отмечена незначительная положительная динамика перечисленных синдромов после

лечения. При этом соотношение аминокислот недостоверно отличалось от такового до лечения.

Переносимость дуфалака была хорошей, однако у 2d больных возникли метеоризм, диарейный синдром, боль в животе, которые обычно исчезали на 7-14-е сутки лечения. В первые 5-10 сут при наличии выраженных побочных реакций в качестве антидиарейного средства назначали смекту по 1 пакетик 2 раза в день через 1.5-2 ч после еды, а при повышенном газообразовании и абдоминальном болевом синдроме - препараты симетикона (эс- пумизан по 3-5 капсул или 3 чайных ложки 3 раза в день) или симетикона в сочетании со спазмолитиком альвери- ном (метеоспазмил) - по 1 капсуле 3 раза в день. У 5 пациентов с ЦП пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы 3 связи с возникновением гастроэнтерокардиального синдрома (загрудинная боль, экстрасистолия, тахикардия) вследствие метеоризма лактулоза отменена.

Применение дуфалака было эффективным при энцефалопатии I-II степени, менее эффективным – при портокавальной энцефалопатии III степени (коме) и распадной (паренхиматозной) энцефалопатии I-II степени. Ду- фалак® малоэффективен при распадной энцефалопатии III степени (коме). Таким образом, абсолютным показанием к назначению лактулозы больным с ЦП является энцефалопатия печеночного шунтирования, когда при относительно сохраненной функции паренхимы печени преобладает фактор портокавального шунтирования и токсичные вещества не попадают для инактивации в печень; значительно менее эффективна при тяжелой паренхиматозной печеночной недостаточности с неблагоприятным исходом.

В соответствии с гипотезой о происхождении печеночной энцефалопатии, гипераммониемия и гипераммо- нигестия ("загрузка" аммиаком тканей, прежде всего головного мозга и мышц) сопровождаются повышением содержания аммиака в тканях и структурах мозга, гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией. Все это обуславливает повышенный катаболизм белка и интенсивное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвленной цепью, составляющих около 20% всех аминокислот в белках пищи и более 60% аминокислот, попадающих в кровяное русло.

Интенсивный метаболизм аминокислот с разветвленной цепью в мышечной ткани сопровождается также поступлением в кровь ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), которые в норме метаболизируются печенью. Повышение уровня аммиака в крови и тканях и уменьшение содержания аминокислот с разветвленной боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин) в плазме из-за конкурентных отношений способствуют повышенному прохождению через гематоэнцефалический барьер и накоплению в ткани головного мозга метионина и ароматических аминокислот, являющихся предшественниками дофамина и норадреналина (адренергических и дофаминергических центральных нейротрансмиттеров). Избыток субс- трата - ароматических аминокислот - вызывает угнетение активности ферментов в центральной нервной системе, в результате чего

синтезируются ложные нейротрансмиттеры (октапамин, тирамин и др.), которые проводят нервный импульс в 50-100 раз медленнее, чем истинные. Все это обуславливает возникновение энцефалопатии [5,6, 11, 13, 19, 44, 60].

Следует учитывать также, что при ЦП происходит интенсивный рост "вредной" протеолитической микрофлоры, ответственной за гниение белков и образование в толстой кишке дополнительного количества аммиака и аминокислот - энцефалотоксинов [6, 11, 13, 40, 60], которые всасываются в кровяное русло, также не инактивируясь в печени и проникают через гематоэнцефалический барьер. Выраженный терапевтический эффект лактулозы при лечении хронической печеночной портосистемной энцефалопатии отмечен многими исследователями [5, 6, 13-16, 19, 23, 44, 54].

У больных ХАГ до лечения установлено повышение показателей тимоловой пробы до 11-24 ед., увеличение содержания гамма-глобулинов в крови до (0,26-0,34 г/л), повышение активности аламинотрансферазы - более чем в 2 раза, аспартатаминотрансферазы - более чем в 1,5 раза, умеренное повышение уровня билирубина до 38-78 мкмоль/л. У 9 больных III и IV групп отмечено незначительное повышение активности щелочной фосфатазы, поэтому им во избежание усиления холестатического синдрома эссенциале Н не назначали.

После лечения у больных ХАГ III группы быстро (через 7-14 сут) исчезали или уменьшались астеновегетативный, болевой, цитолитический синдром (трансаминазная активность), синдромы иммунного воспаления (уровень гамма-глобулинов и показатели тимоловой пробы), холестаза (концентрация в крови билирубина и активность щелочной фосфатазы).

Под влиянием лечебного комплекса, содержащего дуфалак®, у больных ХАГ снижалась активность ПОЛ, о чем судили по концентрации в крови вторичного продукта перекисидации клеточных мембран - МДА; повышалась активность эндогенной антиоксидантной системы, о чем свидетельствовало повышение активности ее ключевого фермента СОД.

Так, до лечения у больных ХАГ III группы концентрация МДА в крови составляла $(2,9 \pm 0,05)$ мкмоль/л, после лечения - $(0,52 \pm 0,04)$ мкмоль/л, в норме - $(0,31 \pm 0,02)$ мкмоль/л; активность СОД после лечения увеличилась с $(1,1 \pm 0,06)$ до $(3,1 \pm 0,11)$ УЕ/мл, в норме $(3,5 \pm 0,1)$ УЕ/мл.

У больных ХАГ IV контрольной группы также наблюдали выраженную положительную динамику клинических синдромов и лабораторных показателей, однако не столь выраженную, как в III группе больных ХАГ, где в лечебный комплекс входил дуфалак®. Особенно это касалось синдрома иммунного воспаления (показатели тимоловой пробы и гипергаммаглобулинемия). У больных ХАГ IV группы также значительно снижалась интенсивность процессов ПОЛ и активировалась эндогенная антиоксидантная система, однако эти изменения были менее выражены, чем в III группе. Так, концентрация МДА в крови после лечения у больных IV группы составляла $(0,95 \pm 0,05)$ мкмоль/л, активность СОД увеличилась с $(0,9 \pm 0,11)$ до $(2,3 \pm 0,12)$ УЕ/мл, в норме $(3,5 \pm 0,1)$ УЕ/мл. Поскольку

кишечный эндотоксин помимо его токсического, стимулирующего фиброз поджелудочной железы и печени действия и иммунного воспаления, является также прооксидантом, понятно, что дуфалак® как антагонист эндотоксина оказывает не прямое антиоксидантное действие, повышая резистентность панкреатитов и гепатоцитов [8-11, 16].

Свободные радикалы и продукты ПОЛ, прежде всего, МДА активируют иммунокомпетентные клетки - звездчатые ретикулоэндотелиоциты, в том числе их коллагено- образующую функцию, а также инициируют способность липоцитов печени (клеток Ито) продуцировать коллаген. Это обуславливает фибротизацию паренхимы печени, усугубляет тяжесть течения ХАГ, еще более нарушая функциональную активность гепатоцитов и повышая риск трансформации ХАГ в ЦП [37]. Гепатопротекторы предотвращают или замедляют этот процесс. Сочетание гепа- топротекторов-антиоксидантов с дуфалаком оказывает положительное синергическое действие, так как лактулоза угнетает рост протеолитической микрофлоры в толстой кишке, за счет чего снижается образование гепато- токсичных конечных продуктов распада белка (аммиака, индола, скатола, меркаптанов, метионина и др.), уменьшается нагрузка на детоксикационную функцию печени.

Протеолитической микрофлорой толстой кишки продуцируется эндотоксин, который через систему фактор некроза опухолей - цитокины - интерлейкины стимулирует иммунное воспаление и коллагенообразование в печени за счет стимуляции функциональной активности звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Под влиянием ду- фалака тяжесть эндотоксемии уменьшается, поскольку в кислой среде кишечника, создаваемой лактулозой, ингибируется размножение и метаболизм "вредной" протеолитической микрофлоры, прежде всего, E. coll, бактероидов, клостридий [49], из внешней оболочки которых образуется кишечный эндотоксин.

У 20 больных V группы с СРК, ассоциированным с ДК I степени, в каловых массах был снижен титр бифидобактерий до 10^2 — 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г, у 8 больных - они отсутствовали. У 21 больного титр лактобактерий был снижен до 10^2 - 10^4 КОЕ в 1 г, у 7 больных они не определялись. Титр стрептококков снижался у 12 больных до 10^2 - 10^4 КОЕ в 1 г. У 22 больных увеличен титр гемолитических стафилококков до 10^5 — 10^6 КОЕ в 1 г, у 14 больных - негемолитических стафилококков до 10^5 - 10^6 . У всех больных при исследовании бактериограммы каловых масс было увеличено количество эшерихий до 10^{10} — 10^{12} КОЕ в 1 г, бактероидов до 10^8 - 10^{12} КОЕ в 1 г, у 7 больных - клостридий - до 10^6 — 10^7 КОЕ в 1 г, у 5 больных - дрожжеподобные грибы до 10^4 - 10^5 КОЕ в 1 г.

После применения дуфалака у 71,4% больных с СРК, ассоциированным с ДК I степени, бактериограмма каловых масс полностью нормализовалась, у остальных - отмечена выраженная положительная динамика. Все клинические проявления ДК (метеоризм, боль в животе, урчание, диарея или обстипация) исчезли к концу курса лечения длительностью 3 нед. У 15

больных, у которых в первые дни наблюдали метеоризм, боль в животе (у 3) или понос, дополнительно применяли эспумизан, мете-оспазмил или смекту в течение 5-10 сут.

При исследовании метаболической активности 64 штаммов различных видов бактерий, представителей 6 родов (*L. bifidum*, *L. acidophilus*, *Bacterioides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus*) установлено, что наиболее активно ферментируют лактулозу бактероиды, бифидобактерии и клостридии. Возможный вклад в ферментацию лактулозы клостридиями оценивается невысоко из-за низкого содержания их в общем составе микрофлоры толстой кишки [66]. Авторы наблюдали снижение относительного содержания бактероидов в присутствии лактулозы вследствие снижения pH микрофлоры толстой кишки и стимуляции роста бифидобактерий в системе инкубации фекалий.

Другой важный фактор, оказывающий влияние на состав микрофлоры толстой кишки, заключается в образовании уксусной и молочной кислот при ферментации дуфалака и других углеводов, который угнетает рост *E. coli*, многочисленных представителей условно-патогенной микрофлоры, дрожжей и других микроорганизмов, а метаболиты дуфалака (галактоза, фруктоза, короткоцепочечные жирные кислоты) являются "питательным" материалом и увеличивают биомассу "полезной" сахаролитической микрофлоры [45, 57]. В наших исследованиях [11] показано, что pH каловых масс больных, которым назначали дуфалак®, снизилась с 7,8-7,6 до 6,1-5,8.

У 30 (75%) больных V группы с СРК, ассоциированным с ДК II степени, при исследовании бактериограммы каловых масс обнаружено снижение титра бифидобактерий до 10^1 — 10^3 КОЕ в 1 г, у 10 — они полностью отсутствовали.

У 24 больных титр лактобактерий был снижен до 10^1 — 10^3 КОЕ в 1 г, а у 16 — они не определялись. Титр стрептококков был снижен у 18 больных до 10^2 — 10^3 КОЕ в 1 г, количество гемолитического стафилококка увеличено до 10^5 — 10^6 КОЕ в 1 г, негемолитического у 16 больных — до 10^6 — 10^7 КОЕ в 1 г. У 32 больных увеличен титр эшерихий до 10^9 — 10^{10} КОЕ в 1 г, у 28 — бактероидов до 10^8 — 10^{10} КОЕ в 1 г, у 9 — клостридий 10^5 — 10^7 КОЕ в 1 г, у 10 — дрожжеподобных грибов 10^4 — 10^5 КОЕ в 1 г. У всех 40 больных обнаружено повышение в каловых массах титра условно патогенных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных палочек до 10^6 — 10^8 КОЕ в 1 г, клостридий — до 10^5 — 10^7 КОЕ в 1 г, у 7 — золотистого стафилококка до 10^2 — 10^4 КОЕ в 1 г.

У больных с СРК, ассоциированным с ДК II степени, после применения дуфалака в сочетании с линексом, би-фиформом или йогуртом (пробиотики, содержащие бифидо- и лактобациллы) бактериограмма каловых масс полностью нормализовалась у 70%, у 30% — нормализовалась.

После титрования условно-патогенных бактерий, резко снизился титр эшерихий, бактероидов, непатогенных стафилококков, клостридий, исчезли грибы, молочницы, значительно увеличился титр бифидобактерий, лактобактерий и стрептококка. У 7 больных с СРК, ассоциированным с ДК II

степени, у которых был обнаружен золотистый стафилококк, дополнительное назначение кларитромицин (клацида) способствовало его эрадикации из каловых масс. pH каловых масс у больных после лечения снижался с 7,8-7,4 до 6,4-6,1.

Больным с СРК, ассоциированным с ДК, Va группы, которых хронический холецистит сочетался с дискинезией по гипотоническо-гиперкинетическому типу и в являлись литогенные свойства желчи, назначали дуфа лак® и настойку сложную Панкова. После лечения исчезли клинические проявления хронического холецистита (сухость, вкус горечи, тошнота, боль в правом под реберье), у 12 больных исчезли, у 3 - уменьшились литогенные свойства пузырной желчи: концентрация холестерина уменьшилась с $(2,7 \pm 0,12)$ до $(2,16 \pm 0,13)$ г/л, в норме - $(2,0 \pm 0,14)$ г/л; увеличилось содержание желчных кислот - с $(15,9 \pm 0,5)$ до $(18,2 \pm 0,25)$ г/л, в норме - $(19,2 \pm 0,3)$ г/л и, соответственно, холато-холестериновый коэффициент - с $(6,3 \pm 0,5)$ до $(8,8 \pm 0,7)$, в норме - $(9,25 \pm 0,5)$; не определялись микролиты в осадке желчи. Указанные изменения физико-химических свойств желчи обусловлены холеретическим эффектом настойки сложной Панкова и антихолестерин- немым действием дуфалака.

У больных Vb группы с сопутствующим хроническим панкреатитом с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы дополнительно к пребиотикам дуфалаку и пробиотикам бифидоформу назначали новую минимикросферированную форму панкреатина

- креон®, что способствовало быстрому уменьшению интенсивности боли в верхней половине живота, метеоризма и выраженности диарейного синдрома. В дуоденальном содержимом после стимуляции (соляно-масляный тест) у всех больных повышалась активность липазы до $(195 \pm 10,2)$ мкмоль (мл/ч), в то время как до лечения она была значительно снижена и составляла $(108 \pm 12,4)$ мкмоль (мл/ч), в норме - $(237 \pm 15,6)$ мкмоль (мл/ч). При этом у всех больных после лечения отмечена нормализация бактериограммы каловых масс.

У 46 больных с СРК, ассоциированным с ДК VI степени (VI - контрольная группа), которым назначали бактисубтил (16 больных), бификол (16), линекс (14), нормализация бактериограммы каловых масс отмечена у 5 (31,2%), улучшение - у 6 (26,6%), отсутствие изменений

- у 5 (31,2%), которые применяли бактисубтил. После применения бификолла бактериограмма нормализовалась у 4 (25%) больных, улучшилась - у 5 (31,2%), не изменилась - у 7 (43,7%). После лечения с использованием линекса бактериограмма каловых масс нормализовалась у 8 (50%) больных, улучшилась - у 8 (50%). pH каловых масс после применения пробиотиков без дуфалака изменялась недостоверно (до лечения составляла 7,5-7,7: после лечения - 7,2-7,6).

Проведенные исследования по применению современного пребиотика дуфалака (лактолозы) для лечения СРК, ассоциированного с ДК, как самостоятельно, такие сочетания с пробиотиками, а при необходимости - с современными антибиотиками - макролидами (клацид) показали, что

дуфалак® (лактолоза) значительно повышает эффективность лечения по сравнению с таковой при использовании общепринятых антибактериальных препаратов. При этом наименьшей терапевтической активностью обладал бификол.

Таким образом, в работе показан высокий терапевтический эффект дуфалака (лактолозы) при применении его как самостоятельно, так и в лечебных комплексах при ЦП с хронической портокавальной энцефалопатией, ХАГ токсического генеза (алкогольным, химическим, радиационным) и СРК, ассоциированным сДК, в том числе с сопутствующим хроническим холециститом с литогенными свойствами желчи (физико-химическая стадия холестеринового калькулеза) и хроническим панкреатитом с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, который в большинстве наблюдений сочетается с нарушением микробиоценоза толстой кишки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградова М.А., Миргородская Л.Н., Чекалина К. И., Виноградов Н.А. Влияние нормазе (лактолозы) на течение гастроэнтерологических болезней // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1998. - №2. - С.86-87.
2. Григорьева Г. А., Гребенев Л.П., Голычевская В.С. и др. Наш опыт применения нормазе для лечения некоторых видов хронического запора // Материалы симпоз. "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 февр. 1993 г). - К., 1993. - С.77-81.
3. Громашевская Л.Л., Мирошниченко В.П., Науменко В.Н. и др. Клиническая оценка холатохолестеринового коэффициента в желчи // Сов. медицина. - 1984. - №3. - С.23-26. А. Дегтярева И.И. Панкреатит. - К.: Здоров'я. - 1992. - 168 с.
5. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - К.: Демос, 2000. - 321с.
6. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрыпник И.Н. Обоснование применения лактулозы при хронических гепатитах, циррозах печени и дисбактериозе кишечника // 36. наук, праць співроб. КМАПО. - К., 2000. - Вил.9, кн.4. - С.68-72.
7. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрыпник И.Н. Реабилитация послеоперационных больных и больных пожилого возраста с обстипацией // Intern. J. on Immunorehabil. - 2001. - V.3, N.1. - P.130-131.
8. Дегтярьова І.І., Скрипник ІМ .. Скопиченко С.В. Застосування сучасних проносних засобів при обстипаційному синдромі // Ліки. - 2000. - №5. - С.35-88.
9. Дегтярьова І.І.. Скрипник І.М., Скопиченко С.В. Нові підходи до патогенетичного лікування хронічного холециститу // Фармакологія 2001 - крок у майбутнє: Тези допов. іі Націон. з'їзду фармакологів України (Дніпропетровськ, 1-4 жовтня 2001 р.). - Дніпропетровськ, 2001.- С.75-76.

10. Дегтярьова І.І., Скрипник І.М., Скопиченко С.В. Сучасні методи вторинної профілактики жовчнокам'яної хвороби // Роль первичної і вторичної профілактики основних терапевтичних захворювань в удосконаленні якості життя: Матер. науч. трудов республ. научно-практ. конф. (Х., 19-20 квітня 2001). - Х., 2001. - С.42-43.
11. Дегтярева И. И., Огирия Л. В., Коло моей М.Ю., Червак И.Н. Применение нормазе при циррозах печени и кишечном дисбактериозе у больных пожилого возраста // Материалы междунар. симпоз. "Применение нормазе в гериатрической практике" (М., 19 января 1991 г.). - М., 1991.-С .19-20.
12. Дегтярьова І.І., Скрипник І.М., Скопиченко С.С., Селюк М.М. Порушення мікробіоценозу товстої кишки і метаболічні аспекти його впливу на формування патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів // Гастроентерологія: Міжвідомч. зб. - 2000. - Вип.31. -С .88-97.
13. Дегтярева И.И., Опанасюк Н.Д., Гайсенко А.В. и др. Применение нормазе при диффузных заболеваниях печени и кишечном дисбактериозе // Материалы симпоз. "Применение нормазе при диффузных заболеваниях печени и кишечном дисбактериозе (Киев, 2.февр. 1993 г.).- К., 1993,- С. 105-109.
14. Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Оседло Г.В. та ін. Применение препарата "Настойка сложная Панкова" для лечения больных с заболеваниями органов пищеварения // Современные аспекты военной медицины: Сб. науч. трудов ГВКГ МО Украины. - Вып.5. - К., 2000. - С.53-58.
15. Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Скопиченко С.В. и др. Влияние микробиоценоза толстой кишки на патогенетические механизмы развития заболеваний внутренних органов // Медицина світу. Спец, випуск: Гастроентерологія. - 2000. - С.53-69.
16. Дегтярьова І.І., Оседло Г. В., Козачок М.М. та ін. Досвід застосування розвантажувальнодієтичної терапії та низькокалорійної дієти при ожирінні // Розвантажувальнодієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань: Зб. матеріалів наук, симпоз. (Тернопіль, 25-26 жовт. 2001). - Тернопіль, 2001. - С.33-35.
17. Златкина А.Р. Хронический колит // Клиническая медицина. - 1999.-№7. - с.59-62.
13. Конн Г.О., Либертал М.М. Синдромы печеночной комы и лактулоза. - М.: Медицина, 1983. - 516 с.
19. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. - М.: Медицина, 1987. - 272 с.
20. Маевская М.В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания / / Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2000. - Т.10, № 5. - С.21-25.
21. Максимов В.И., Родоман В.Е., Бондаренко В.М. Лактулоза и микроэкология толстой кишки // Журн. микробиологии,- 1998.- № 5 - С. 101-107.
22. Мансуров Х.Х., Мансурова Ф.Х. Нормазе - новое патогенетическое средство в терапии желчнокаменной болезни // Матер, симпозиума

"Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (Киев, 2 февраля 1993 г.). - К., 1993. - С.13-27

23. Огирия Л.В. Новые подходы к лечению кишечного дисбактериоза. Автореф. дис. канд. мед. наук. - К., 1993. - 25с.

24. Подымова С.Д., Катаев С.С., Голочевская В. С. и др. Эффективность применения нормазе при лечении хронических заболеваний печени // Материалы симпози.: "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 февр. 1993 г.). - К., 1993. - С.71-77.

25. Пятак О.А., Комаренко Д.И., Маслеха Е.А. и др. Клиническое применение нормазе в комплексном лечении пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Материалы симпози. "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 февр. 1993 г.). - К., 1993. - С.53-61.

26. Романенко А.Е. Перспективы применения нормазе в условиях радиационного загрязнения // Материалы симпози. "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 февраля 1993 г.). - К., 1993. - С.1-4.

27. Сидоренкова Н.Б., Кацевман А.Е., Валишеван Е.Н. и др. Применение нормазе в комплексном лечении хронических гепатитов и циррозов печени // Материалы симпози. "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 Февр. 1993 г.). - К., 1993. - С.88-92.

28. Эпштайн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника / Метод, рекомендации. - М., 1977. - 20 с.

29. Якименко Д.М., Мороз Г.З., Гудзинская И.Н. и др. К применению нормазе для выведения инкорпорированного радиоцезия /, Материалы симпози. "Применение нормазе в клинике внутренних болезней" (К., 2 февр. 1993 г.). - К., 1993. - С.43-49.

30. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.41-44.

31. Baumjohann H., Schumann C., Retz B. Reziaivierende Vaginal und Darmmykosen - mit Lactulose zu dehandeln? // Notabene media. - 1991. - V.21. - P. 273-275.

32. Bernhardt H., Knoke M. Mycological aspects of gastrointestinal microflora/ / Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suppl 222. - P 102-106.

33. Bianchi G., Ronchi M., Marchesini G. Effect of lactulose on carbohydrate metabolism and diabetes mellitus // Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.62-64.

34. Bircher J. et al. Lactulose and microflora of gut // Gastroenterology. - 1970. - V.58. - P.595-596.

35. Bjarnason I., Macpherson A. Intestinal permeability: Tests for diagnostic leaks // Z. Gastroenterology. - 1996. - V. 34, suppl. 4. - P.54-59.

36. Bovee-Oudenhoven I., Van der Meer. Protective effects of dietary lactulose and calcium phosphate against Salmonella infection Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.112-114.

37. Britton R.S., Bacon B.R. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis // *Hepato - Gastroenterology*. - 1994. - V.41, N.4. - P. 343-348.
38. Christl S.U., Scheppach W. Metabolic consequences of total colectomy// *Scand. J. Gastroenterology*. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.20-24.
39. Conn H.O. A clinical hepatologist's predictions about non-absorbed carbohydrates for the early twenty-first century // *Scand. J. Gastroenterology*. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.88-92.
40. Conn H.O., Lieberthal M.M. *The Hepatic Coma Syndromes and Lactulose*. - Williams and Wilkins. Baltimore / London, 1978. - 506 p.
41. Degtjaryova /., Skrypnyk /., Osjodlo G., Skopichenko S. Interrelation of microbio-cenotical disturbances of the bowel and cholesterol calculosis forming / / *J. Hepatology*. - 2001. - V.34, suppl. N.1. - P.231.
42. Degtjaryova /., Skrypnyk /., Skopichenko S. Intestinal microflora and cholesterol cal-culosis // *Gut*. - 2001. - V.49, N.11. - P.3133.
43. Doffoei M. Etude du duphalac (Lactulose) dans le traitement des patients presentants des hemorroïdes ou une fissure anale // *Med. Chir. Dig.* - 1992. - V.21. - P.165-168.
44. Ferenci P. Treatment of hepatic encephalopathy // *Lactulose. Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual meeting Satellite-Symposium EASL/ Satellite-Simposium (Vienna, August, 1992)*. - P.20-24
45. Fuller R., Gibson G.R. Modification of the intestinal microflora using probiotics // *Scand. J. Gastroenterology*. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.28-31.
46. Fusgen I. Chronic Constipation and Lactulose // *Lactulose. Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual Meeting Satellite-Symposium EASL (Vienna, August, 1992)*.-Vienna, 1992. -P.51.
47. Grill J.-P , Schneider F., Crociani J., Bollongne J. // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1995. - V.61, N.7. - P.2577-2582.
48. Hartung T, Sauer A., Hermann C. et al. Overactivation of the immune system by products // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.98-99.
49. Liehr H. Clinical aspects of antiendotoxine effects of Lactulose // *Lactulose: Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual meeting Satellite - Sympo-sium EASL (Vienna, August, 1992)*. -Vienna, 1992. - P.45.
50. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria // *Scand. J. Gastroenterology*. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.3-9.
51. Mack D.J., Smart J., Girwood A., Scott P.J.W., Fulton J.D., Erwin L. Infection prophylaxis with Lactulose // *Age and Ageing*. - 1993. - V.22, suppl.2. - P.8-18.
52. Mirsa H.P., Fredovich Y. The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and simple assay for superoxide dismutase // *JAMA*. - 1972. - V.247, N.4. - P.3170-3175.
53. Muller M., Jaguenoud-Sirot E. Bepandlung der chronischen Obstipation bei Kindern mit Lactulose // *Ars. Medici*. - 1994. - V.84. - P.568-574.
54. Orlandi F. Clinical trials with Lactulose in hepatic encephalopathy // *Lactulose. Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual meeting Satellite-Symposium EASL (Vienna, August, 1992)*. - Vienna, 1992. - P.24-25

55. Paumgartner G. Lactulose, deoxycholic acid and gallstones //Lactulose. Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual meeting Satellite - Symposium EASL (Vienna, 26 August, 1992). -Vienna, 1992. - P.37-38.
56. Ponz de Leon M., Roncucci L. Chemoprevention of colorectal tumors: role of lactulose and of other agents // Scand. J. Gastroenterology. - 1997,-V.32, suppl. 222. - P.72-75.
57. Pulverer G., LioeKoH., BeuthJ. Microflora-associated defence stimulating factors// Scand. J. Gastroenterology.- 1997,-V.32, suppl. 222.-P.107-111.
58. Roncucu L, Di Donato P, Carati I. et al. Antioxidant vitamins of lactulose for the prevention of the recurrence of colorectal adenomas // Dis. Colon Rectum. - 1993. - V.36. - P.227-234.
59. Salminen S., Saiminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // Scand.J.Gastroenterology.- 1997. - V.32, suppl. 222. - P.45-49.
60. Sherlock S. Lactulose and the liver// Lactulose. Classical indications and Future Op-tions / / Abstr. Satellite Symposium (Vienna. August 26, 1992). - P.15-18.
61. Uribe-Esquivel M. et al. In vitro and in vivo Lactose and Lactulose effects on colonic fermentation and portal-systemic encephalopathy parameters/ / Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suonl. 222. - P.49-53.
62. Van Berge Henegouwen G.P. et al. Effect of Lactulose and fiber - rich diets on bile in relation to gallstone disease: an update // Scand. J. Gastroenterology. - 1997. -V.32, suppl. 222. - P.68-78.
63. VogtB., FreyF.J. Lactulose and renal failure // Scand. J. Gastro- enterology. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.100-102.
64. Vonk R.J. (Ed) Manipulation of colonic flora as ecosystem and metabolic organ: consequences for the organism // Proceedings of the Symposium "Lactulose: 30 years after" (June 1996, Witten, Germany / Scand. J. Gastroenterology. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.1-114
65. Weber F.L.J. Effects of lactulose on nitrogen metabolism / Scand. J. Gastroenterol-ogy. - 1997. - V.32, suppl. 222. - P.83-87.
66. WellsJ.E., BerrF., Thomas LA. etal. Isolation and character ration of cholic acid 7a-dehydroxyiating fecal bacteria from cholesterol gallstone patients // J. Hepatol. - 2000. - V.32. - P.4-10.

ДУФАЛАК® (ЛАКТУЛОЗА): КЛАСИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ ТА КИШЕЧНИКУ

Дегтярьова І.І., Скопиченко Є.В., Скрипник І.М., Гуцало О.В.

Викладені механізми дії дуфалаку і результати застосування препарату в клінічній практиці. Власними дослідженнями авторів обґрунтована доцільність включення дуфалаку в лікувальні комплекси у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (хронічний гепатит різного генезу, цироз печінки у стадії судинної декомпенсації з хронічною портосистемною

енцефалопатією) та синдромом подразненої товстої кишки, асоційованим з дисбактеріозом кишечника, в тому числі з супутніми хронічними холециститом та панкреатитом.

DUPHALAC® (LACTULOSE): CLASSICAL APPLICATION AND PERSPECTIVES OF ITS USAGE IN THE TREAT-MENT OF CHRONIC LIVER AND INTESTINAL DISEASES

Degtyaryova I.I., Skopichenko S.V., Skrypnyk I.N., Gutsalo E.V.

The mechanisms of duphalac® (lactulose) actions and the results of using the preparation in the clinical practice are given. By using their own research the authors give basis for the necessity of including duphalac® to the curing complexes of patients with chronic liver diseases (chronic hepatitis of different etiology, liver cirrhosis at the stage of vascular decompensation and in chronic portosystemic encephalopathy) and irritable bowel syndrome, associated with intestinal dysbiosis and with concomitant chronic cholecystitis and pancreatitis.