

МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, Н.С. Иконников

(Учебно-научный центр Медицинского центра Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, Москва)

ВВЕДЕНИЕ

Печеночная энцефалопатия (ПЭП) представляет собой обратимое нейропсихическое расстройство, осложняющее течение болезни печени [6, 7]. Патогенез гепатогенной (печеночной) энцефалопатии изучен мало и является предметом дискуссии.

В настоящее время наиболее распространенной патогенетической моделью ПЭП является «гипотеза глии», в которой основная повреждающая роль отводится эндогенным нейротоксинам и нейротрансмиттерам — амиаку, биогенным аминам, γ -аминомасляной кислоте и др. [5–7], имеющим в основном бактериальное происхождение.

В литературе неоднократно обсуждался вопрос об участии в генезе ПЭП и других метаболитов индигенной микрофлоры организма хозяина, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [1, 3]. Однако систематического изучения данного вопроса при различных стадиях ПЭП не проводилось.

Диагноз ПЭП ставится на основании клинических и клинико-лабораторных признаков, которые не являются строго специфичными. Такие дополнительные методы диагностики ПЭП, как определение уровня амиака, психометрическое тестирование, электроэнцефалография, магнитно-резонансная спектроскопия, обладают либо низкой чувствительностью и специфичностью, либо высокой стоимостью исследования [5], а также невозможностью использования их в качестве мониторинга.

В последние годы получил распространение метод газожидкостной хроматографии (ГЖХГ) для определения низкомолекулярных метаболитов индигенной микрофлоры, позволяющий изучать их как непосредственно в том или ином биотопе, так и проследить абсорбируемые метаболиты в различных биологических жидкостях, в том числе и в церебральной [1, 8].

Метод ГЖХГ обладает высокой разрешающей способностью, низкой себестоимостью исследования, быстротой получения ответа. Эти достоинства позволяют, вероятно, отнести его к методам мо-

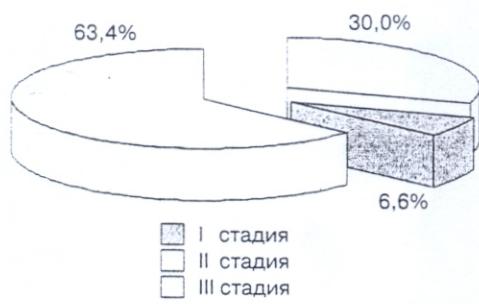


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от стадии печеночной энцефалопатии до лечения



Рис. 2. Распределение больных в зависимости от стадии печеночной энцефалопатии после лечения

Таблица 1. Абсолютное (мг/г) и относительное содержание C2–C6 в кале больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью и у практических здоровых лиц, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	C2	C3	IsoC4	C4	IsoC5	C5	IsoC6	C6	Итого
Контрольная (норма)										
Абс.	5,88±1,22	1,79±0,55	0,25±0,11	0,156±0,006	0,41±0,15	0,34±0,12	0,01±0,01	0,14±0,06	10,51±2,51	1
Отн.	0,565±0,010	0,168±0,010	0,025±0,006	0,042±0,004	0,033±0,002	0,011±0,001	0,011±0,001	0,011±0,001		
Цирроз печени, класс В										
Абс.	7,32±0,81	3,33±0,27	0,200±0,015	3,00±0,04	0,34±0,09	0,35±0,05	0,007±0,001	0,005±0,001	14,54±1,47	1
Отн.	0,514±0,010	0,210±0,009	0,019±0,005	0,188±0,007	0,034±0,001	0,028±0,001	0,005±0,001	0,005±0,001		
Цирроз печени, класс С										
Абс.	5,96±0,51	2,86±0,15	0,25±0,04	2,94±0,03	0,45±0,07	0,63±0,03	0,003±0,001	0,01±0,02	13,1±0,96	1
Отн.	0,491±0,010	0,231±0,002	0,023±0,002	0,171±0,003	0,042±0,001	0,041±0,001	0,004±0,001	0,003±0,001		

Таблица 2. Суммарное абсолютное и относительное содержание кислот в кале у больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	$\Sigma(C_3 + \text{изоС4} + \dots + \text{C6})$	$\Sigma \text{изоСп}$	$\Sigma(\text{изоС4} + \dots + \text{C6})$	
				Абс.	Отн.
Контрольная (норма)		4,65±1,12	0,66±0,16	2,86±0,95	
		0,436±0,015	0,068±0,004	0,268±0,011	
Цирроз печени, класс В		7,23±2,45	0,547±0,171	3,910±1,121	
		0,489±0,012	0,058±0,010	0,279±0,011	
Цирроз печени, класс С		7,15±1,92	0,710±0,169	4,280±1,234	
		0,515±0,011	0,069±0,009	0,284±0,011	

ниторинга за стадией ПЭП и эффективностью ее лечения.

Таким образом, можно полагать, что установление связи между содержанием метаболитов кишечной микрофлоры, а именно КЦЖК и их изомеров, и стадией ПЭП поможет облегчить диагностику ранних (субклинических) нарушений для своевременного назначения терапевтического воздействия и проводить мониторинг более выраженных проявлений этого угрожающего жизни больного осложнения заболеваний печени для изменения тактики лечения.

Цель настоящей работы – изучить содержание КЦЖК в кале и сыворотке крови больных циррозом печени (ЦП) при различных стадиях

Изъяснение. Суммарное содержание высших кислот ($C_3 + \text{изоС4} + \dots + \text{C6}$); суммарное содержание кислот с длинной углеродной цепи более 4 атомов ($\text{изоС4} + \text{C4} + \dots + \text{C6}$); суммарное содержание изокислот [$\Sigma(\text{изоСn} + \text{изоСn} + \text{изоСn})$].

процесса, оценить возможность его использования в диагностике, прогнозировании течения ПЭП и оценке ее динамики на фоне лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 60 пациентов с хроническим гепатитом в стадии ЦП, вирусной (HBV, HCV), алиментарной или смешанной этиологии (классы В и С по Чайлдлу – Пью) с синдромом ПЭП I–II и II–III стадий соответственно классам – по 30 человек.

1-я группа больных (20) получала базисную терапию (БТ), включавшую дезинтоксикационные мероприятия, коррекцию электролитных нарушений, гепатопротективные, мочегонные и слабительные средства, антагонисты альдостерона и др.;

2-я группа (20) – БТ и комплексный препарат Дубинина – КПД (НИФ «Ультрасан», Россия) на основе слабогидролизуемых полисахаридов по 20 г 3 раза в день;

3-я группа (20) – комплексную терапию с включением гепатосана – препарата гепатопротективного действия (Медминпром, Россия) по 2 капсулы (0,4 г лиофилизированных гепатоцитов свиньи) 3 раза в день.

Соотношение числа мужчин и женщин составило 2:1, их возраст – от 42 до 65 лет (в среднем – $51,3 \pm 4,8$ года), длительность хронического гепатита в стадии ЦП – $3,3 \pm 0,3$ года (от 1 до 6 лет).

Диагноз ЦП верифицирован результатами современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования: ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических, морфологических, биохимических, вирусологических и др. Эффективность лечения оценивали согласно принятым стандартам Минздрава России.

Стадии ПЭП определяли в соответствии с классификацией, принятой Международной ассоциацией по изучению болезней печени (Брайтон, Великобритания, 1992), с учетом стандартизации терминологии, диагностических критериев и прогноза заболеваний печени [10]. Распределение больных в зависимости от стадии ПЭП до лечения представлено на рис. 1.

Из данных рис. 1 видно, что до лечения выявлено 6,6% больных с ПЭП I стадии, 63,4% – со II, 30,0% – с III.

Методом ГЖХГ [4] определяли содержание КЦЖК у больных ЦП исходно и на фоне терапии (через 30 дней лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение больных в зависимости от стадии ПЭП после лечения представлено на рис. 2. После курса терапии выявлено 5,0% больных с

субклинической стадией ПЭП, 68,4% – с I стадией, 16,7% – со II, 6,6% – с III. Летальный исход наступил у 2 (3,3%) больных ПЭП IV стадии.

Результаты изучения абсолютного и относительного содержания КЦЖК в кале больных ЦП классов В и С по Чайлдлу – Пью представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что при возрастании тяжести течения патологического процесса в печени увеличивается абсолютное содержание как отдельных кислот, так и суммарное их количество. Более выраженные изменения касаются высших КЦЖК с длиной углеродной цепи C3 – C6 и их изомеров (табл. 2). Возможно, что это свидетельствует об активации основных путей продукции данных кислот.

Подобные изменения подтверждаются при изучении относительного (частотного) содержания различных КЦЖК (табл. 1, 2), где также увеличивается содержание кислот с числом атомов углерода более 3 и их изомеров (пропионовой, изомасляной, масляной, изовалериановой, валериановой, изокапроновой и капроновой) при возрастании тяжести течения патологического процесса. Это объясняется либо изменением качественного состава кишечной микрофлоры, либо усилением ее метаболической активности.

Максимальные изменения наблюдаются у анаэробов – продуцентов пропионовой и масляной кислот, участвующих в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также у аэробов и анаэробов, обладающих протеолитической активностью с продукцией изомеров КЦЖК.

Результаты изучения абсолютного и относительного содержания КЦЖК в сыворотке крови

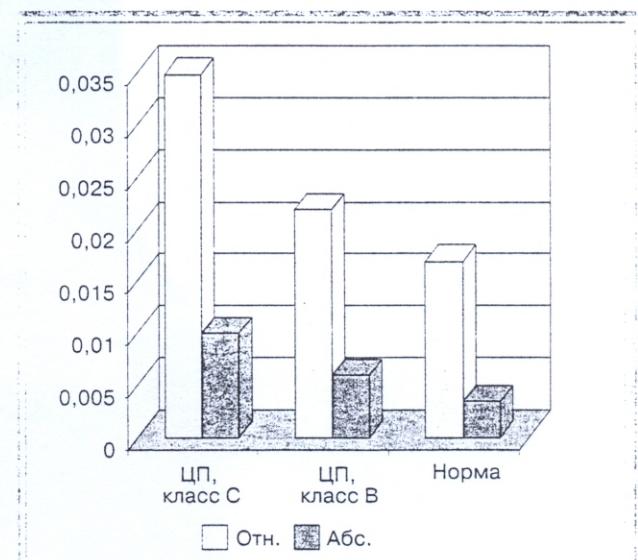


Рис. 3. Результаты изучения абсолютного (абс.) и относительного (отн.) содержания изовалериановой кислоты (изоС5) в сыворотке крови у больных циррозом печени классов В и С по Чайлдлу–Пью и у практически здоровых лиц, мг/т

Таблица 3. Абсолютное (мг/г) и относительное содержание C2–C6 в сыворотке крови больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью и у практически здоровых лиц, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	C2	C3	IsoC4	C4	IsoC5	C5	IsoC6	C6	Итого
Контрольная (норма)	Абс.	0,164±0,010	0,013±0,004	0,002±0,001	0,005±0,002	0,004±0,001	0,002±0,001	0,003±0,001	0,197±0,02	1
	Отн.	0,834±0,010	0,068±0,003	0,012±0,003	0,024±0,003	0,018±0,002	0,021±0,003	0,010±0,003	0,017±0,003	
Цирроз печени, класс В	Абс.	0,230±0,005	0,018±0,050	0,007±0,001	0,006±0,001	0,006±0,003	0,002±0,001	0,003±0,002	0,002±0,001	0,28±0,06
	Отн.	0,820±0,003	0,068±0,002	0,027±0,001	0,022±0,001	0,023±0,001	0,007±0,002	0,009±0,002	0,005±0,001	1
Цирроз печени, класс С	Абс.	0,24±0,07	0,023±0,010	0,008±0,004	0,012±0,001	0,011±0,001	0,003±0,001	0,002±0,001	0,002±0,001	0,31±0,057
	Отн.	0,800±0,002	0,077±0,002	0,025±0,002	0,041±0,001	0,035±0,001	0,010±0,002	0,007±0,004	0,005±0,001	1

Таблица 4. Суммарное абсолютное и относительное содержание кислот в сыворотке крови больных циррозом печени классов В и С по Чайльду–Пью, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	$\Sigma (C_3 + isoC_4 + \dots + C_6)$	$\Sigma isoC_1$	$\Sigma (isoC_4 + \dots + C_6)$
Контрольная (норма)	Абс.	0,033±0,003	0,008±0,002	0,021±0,006
	Отн.	0,170±0,011	0,040±0,007	0,102±0,008
Цирроз печени, класс В	Абс.	0,044±0,009	0,016±0,006	0,026±0,005
	Отн.	0,161±0,010	0,055±0,008	0,093±0,009
Цирроз печени, класс С	Абс.	0,057±0,007	0,018±0,009	0,034±0,007
	Отн.	0,188±0,010	0,059±0,008	0,112±0,009

Примечание. Суммарное содержание высших кислот ($C_3 + isoC_4 + \dots + C_6$); суммарное содержание кислот с длинной углеродной цепи более 4 атомов ($isoC_4 + C_4 + \dots + C_6$); суммарное содержание изокислот [$\Sigma (isoC_n) = isoC_4 + isoC_5 + isoC_6$].

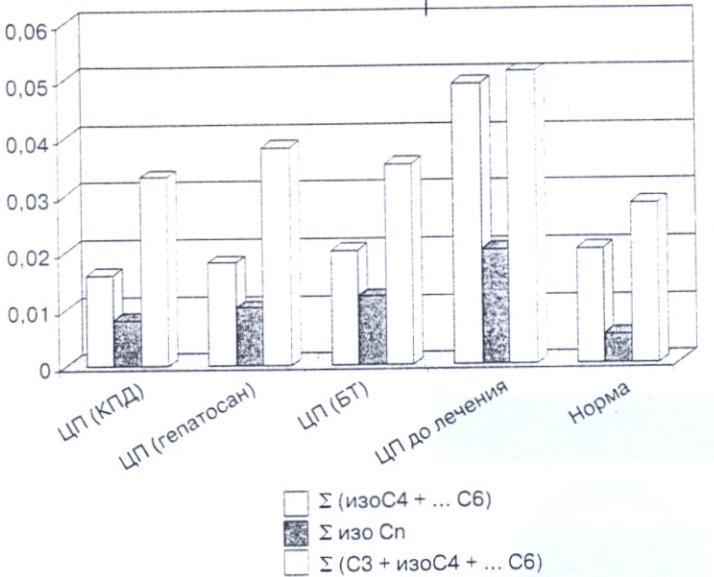


Рис. 4. Результаты изучения суммарного абсолютного содержания высших кислот Σ ($C_3 + \text{изоС}4 + \dots C_6$), изокислот (Σ изоС n) и кислот с длиной цепи более 4 атомов С [Σ (изоС4 + ... C6)] в сыворотке крови больных на фоне лечения и у здоровых лиц, мг/г

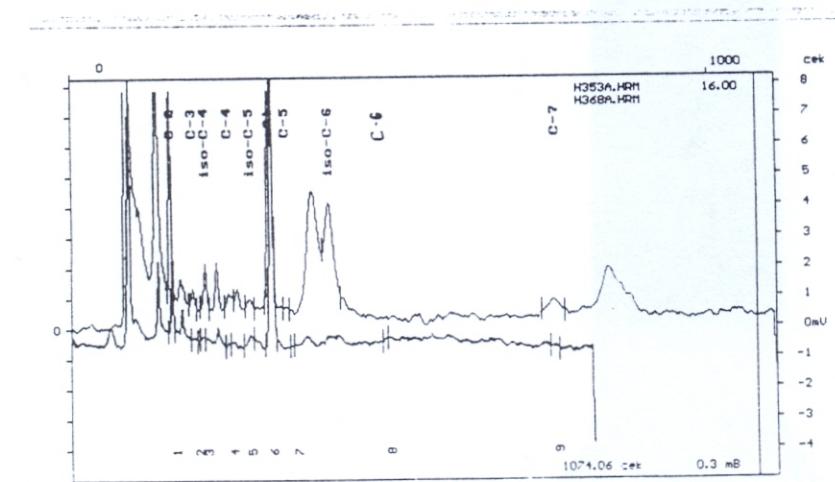


Рис. 5. Хроматограмма разделения короткоцепочечных жирных кислот C2-C6 в сыворотке крови. Больная А. Диагноз: хронический гепатит в стадии цирроза печени смешанной этиологии, класс С по Чайльду-Пью. Динамическое наблюдение: H353A – печеночная энцефалопатия III стадии (02.1999), H368A – печеночная энцефалопатия IV стадии (03.1999)

ческой энцефалопатии у детей (Isovaleric Acidemia, «Sweaty Feet Syndrome»), связанное с дефектом изовалерил-СоA-дегидрогеназы и приводящее к психическому недоразвитию.

Полученные результаты содержания КЦЖК в различных биосубстратах тесно коррелируют

(коэффициент корреляции рангов Спирмена $\rho = 0,75$) со степенью тяжести течения патологического процесса и осложнениями ЦП в виде ПЭП.

Результаты изучения абсолютного содержания КЦЖК в кале и сыворотке периферической крови больных ЦП на фоне БТ, а также с использованием КПД и гепатосана представлены в табл. 5 и 6 и на рис. 4.

Установлено, что после БТ в кале снижается концентрация как отдельных кислот, так и суммарное их содержание. Напротив, у пациентов с заболеваниями печени на фоне приема КПД и гепатосана в кале резко нарастает концентрация отдельных кислот и суммарное их содержание (табл. 5) при соответствующем снижении абсолютного количества КЦЖК в сыворотке крови (табл. 6).

Наиболее значимо ($p < 0,05$) изменяется содержание высших кислот и их изомеров. Увеличение абсолютной концентрации кислот C3-C6, изоС4-C6, изомеров КЦЖК и их относительного количества в кале сопровождается снижением содержания указанных кислот в сыворотке крови. Данные изменения объясняются либо воздействием препаратов на состояние гепатоцитов, усиливающим их функциональную активность, либо на продукцию и обмен самих КЦЖК.

Гепатосан, состоящий из лиофилизированных гепатоцитов, в толстой кишке вызывает адсорбирующий эффект, задерживая всасывание метаболитов толстокишечной микрофлоры (I фаза действия препарата). В последующем гепатоциты разрушаются, а продукты их деградации всасываются и действуют уже как протекторы в клетках печени (II фаза).

Эффект КПД в комплексной терапии больных ЦП реализуется за счет адсорбции – задержки всасывания токсических для пораженного органа метаболитов толстокишечной микрофлоры.

Изменение абсолютного и относительного содержания КЦЖК, особенно кислот с длиной цепи, содержащей более 3 атомов углерода и их изомеров, в биологических субстратах тесно кор-

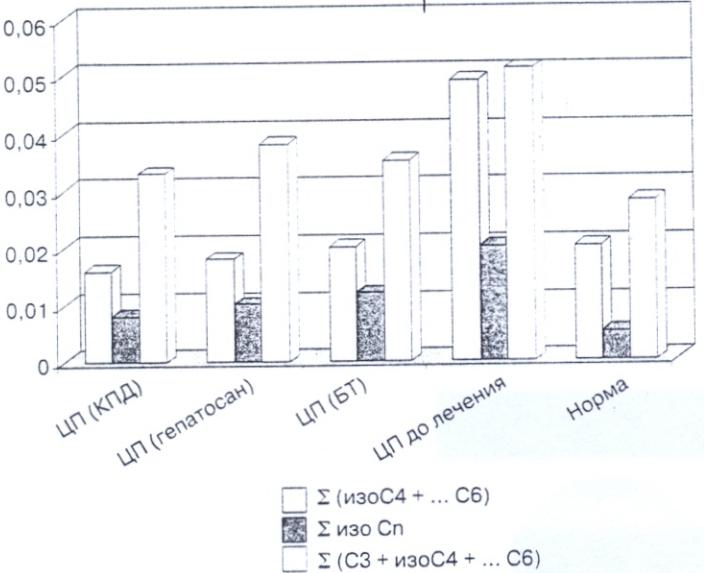


Рис. 4. Результаты изучения суммарного абсолютного содержания высших кислот Σ ($C_3 +$ изоС $_4 + \dots C_6$), изокислот (Σ изоС n) и кислот с длиной цепи более 4 атомов С [Σ (изоС $_4 + \dots C_6$)] в сыворотке крови больных на фоне лечения и у здоровых лиц, мг/г

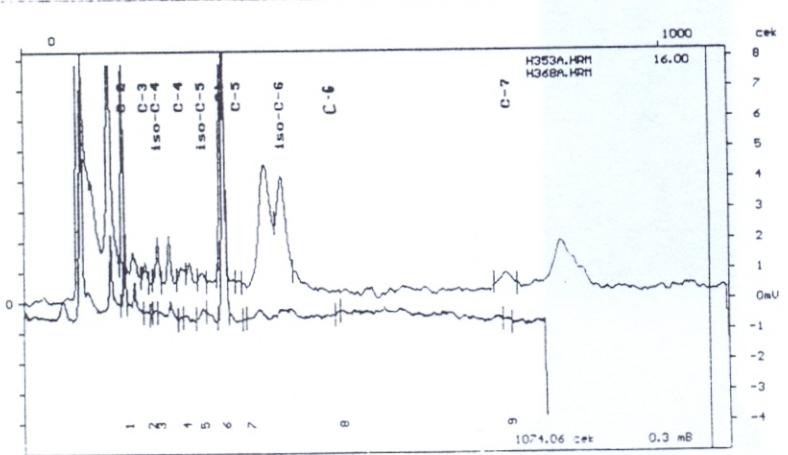


Рис. 5. Хроматограмма разделения короткоцепочечных жирных кислот С2–С6 в сыворотке крови. Больная А. Диагноз: хронический гепатит в стадии цирроза печени смешанной этиологии, класс С по Чайльду–Пью. Динамическое наблюдение: Н353А – печеночная энцефалопатия III стадии (02.1999), Н368А – печеночная энцефалопатия IV стадии (03.1999)

ческой энцефалопатии у детей (Isovaleric Acidemia, «Sweaty Feet Syndrome»), связанное с дефектом изовалерил-СоA-дегидрогеназы и приводящее к психическому недоразвитию.

Полученные результаты содержания КЦЖК в различных биосубстратах тесно коррелируют

(коэффициент корреляции рангов Спирмена $\rho = 0,75$) со степенью тяжести течения патологического процесса и осложнениями ЦП в виде ПЭП.

Результаты изучения абсолютного содержания КЦЖК в кале и сыворотке периферической крови больных ЦП на фоне БТ, а также с использованием КПД и гепатосана представлены в табл. 5 и 6 и на рис. 4.

Установлено, что после БТ в кале снижается концентрация как отдельных кислот, так и суммарное их содержание. Напротив, у пациентов с заболеваниями печени на фоне приема КПД и гепатосана в кале резко нарастает концентрация отдельных кислот и суммарное их содержание (табл. 5) при соответствующем снижении абсолютного количества КЦЖК в сыворотке крови (табл. 6).

Наиболее значимо ($p < 0,05$) изменяется содержание высших кислот и их изомеров. Увеличение абсолютной концентрации кислот С3–С6, изоС4–С6, изомеров КЦЖК и их относительного количества в кале сопровождается снижением содержания указанных кислот в сыворотке крови. Данные изменения объясняются либо воздействием препаратов на состояние гепатоцитов, усиливающим их функциональную активность, либо на продукцию и обмен самих КЦЖК.

Гепатосан, состоящий из лиофилизированных гепатоцитов, в толстой кишке вызывает адсорбирующий эффект, задерживая всасывание метаболитов толстокишечной микрофлоры (I фаза действия препарата). В последующем гепатоциты разрушаются, а продукты их деградации всасываются и действуют уже как протекторы в клетках печени (II фаза).

Эффект КПД в комплексной терапии больных ЦП реализуется за счет адсорбции – задержки всасывания токсических для пораженного органа метаболитов толстокишечной микрофлоры.

Изменение абсолютного и относительного содержания КЦЖК, особенно кислот с длиной цепи, содержащей более 3 атомов углерода и их изомеров, в биологических субстратах тесно кор-

Таблица 5. Абсолютное (мг/г) и относительное содержание С2–С6 в кале больных с заболеваниями печени до и после применения базисной терапии, гепатосана и КПД и у практических здоровых лиц, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	C2	C3	isoC4	C4	isoC5	C5	IsoC6	C6	Итого
Контрольная (норма)	Абс.	5,88±1,22	1,79±0,55	0,25±0,11	1,72±0,55	0,40±0,15	0,34±0,12	0,01±0,01	0,14±0,06	10,51±2,51
	Отн.	0,565±0,010	0,168±0,010	0,025±0,006	0,156±0,010	0,042±0,004	0,033±0,002	0,001±0,001	0,011±0,001	1
Цирроз печени, до лечения	Абс.	6,85±1,17	2,98±0,91	0,29±0,09	2,43±0,61	0,53±0,14	0,46±0,13	0,06±0,01	0,040±0,001	13,64±2,32
	Отн.	0,501±0,010	0,219±0,010	0,022±0,004	0,178±0,010	0,038±0,004	0,034±0,003	0,004±0,001	0,003±0,001	1
Цирроз печени, после лечения (БГ)	Абс.	5,715±1,150	1,74±1,02	0,235±0,070	1,424±0,590	0,381±0,120	0,288±0,100	0,016±0,010	0,02±0,01	9,789±2,150
	Отн.	0,575±0,040	0,180±0,010	0,028±0,005	0,140±0,040	0,045±0,010	0,032±0,011	0,001±0,001	0,003±0,001	1
Цирроз печени, после лечения (гепатосан)	Абс.	8,12±1,12	3,07±1,14	0,56±0,11	3,01±0,91	0,91±0,16	0,58±0,14	0,11±0,01	0,120±0,004	16,45±2,64
	Отн.	0,495±0,010	0,187±0,010	0,034±0,004	0,183±0,010	0,055±0,005	0,035±0,002	0,006±0,001	0,007±0,001	1
Цирроз печени, после лечения (КПД)	Абс.	8,82±1,12	3,47±1,14	0,68±0,11	3,41±0,91	1,09±0,16	0,68±0,14	0,11±0,01	0,110±0,004	18,36±3,64
	Отн.	0,481±0,050	0,189±0,020	0,037±0,004	0,186±0,040	0,059±0,005	0,037±0,002	0,006±0,001	0,006±0,001	1

Таблица 6. Результаты изучения абсолютного (мг/г) и относительного содержания С2–С6 в сыворотке крови при заболеваниях печени до и после применения базисной терапии, гепатосана и КПД и у практических здоровых лиц, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Группа	Содержание	C2	C3	isoC4	C4	IsoC5	C5	IsoC6	C6	Итого
Контрольная (норма)	Абс.	0,164±0,011	0,013±0,004	0,002±0,001	0,005±0,002	0,004±0,001	0,002±0,001	0,003±0,001	0,003±0,001	0,197±0,040
	Отн.	0,834±0,010	0,068±0,003	0,012±0,003	0,024±0,003	0,018±0,002	0,021±0,003	0,010±0,003	0,017±0,003	1
Цирроз печени, до лечения	Абс.	0,235±0,011	0,019±0,003	0,007±0,002	0,009±0,002	0,007±0,002	0,003±0,002	0,002±0,001	0,002±0,001	0,29±0,08
	Отн.	0,829±0,010	0,071±0,004	0,025±0,002	0,031±0,001	0,023±0,003	0,008±0,003	0,008±0,001	0,005±0,001	1
Цирроз печени, после лечения (БГ)	Абс.	0,197±0,011	0,014±0,002	0,004±0,001	0,0046±0,0010	0,005±0,001	0,003±0,001	0,002±0,001	0,0013±0,000	0,23±0,04
	Отн.	0,856±0,003	0,061±0,003	0,018±0,002	0,020±0,003	0,022±0,003	0,012±0,003	0,008±0,003	0,006±0,003	1
Цирроз печени, после лечения (гепатосан)	Абс.	0,220±0,011	0,021±0,004	0,005±0,001	0,006±0,002	0,005±0,001	0,002±0,001	0,001±0,001	0,003±0,001	1
	Отн.	0,846±0,010	0,080±0,006	0,019±0,004	0,021±0,002	0,019±0,002	0,008±0,003	0,004±0,001	0,012±0,004	1
Цирроз печени, после лечения (КПД)	Абс.	0,210±0,011	0,017±0,004	0,004±0,001	0,005±0,002	0,004±0,001	0,002±0,001	0,001±0,001	0,002±0,001	0,25±0,07
	Отн.	0,862±0,003	0,066±0,004	0,017±0,004	0,021±0,002	0,016±0,002	0,006±0,002	0,004±0,002	0,006±0,003	1

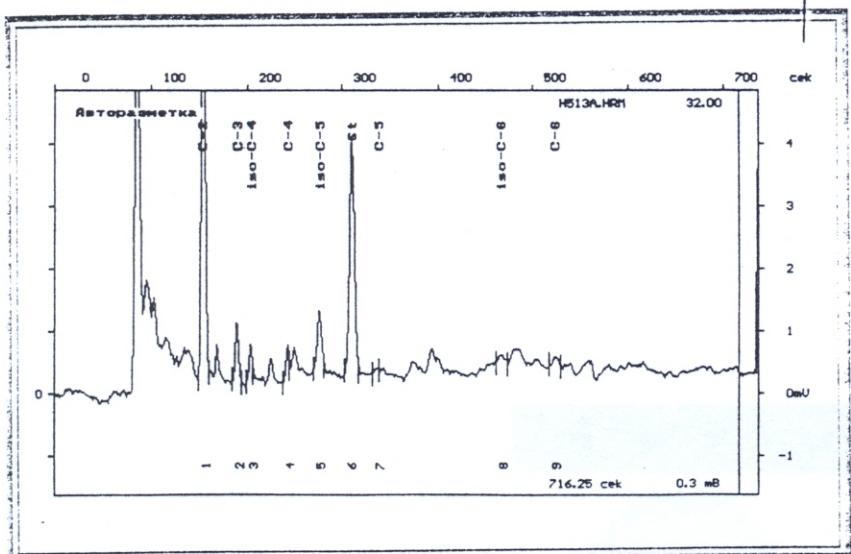


Рис. 6. Хроматограмма разделения короткоцепочных жирных кислот C₂-C₆ в церебральной жидкости (посмертное исследование)

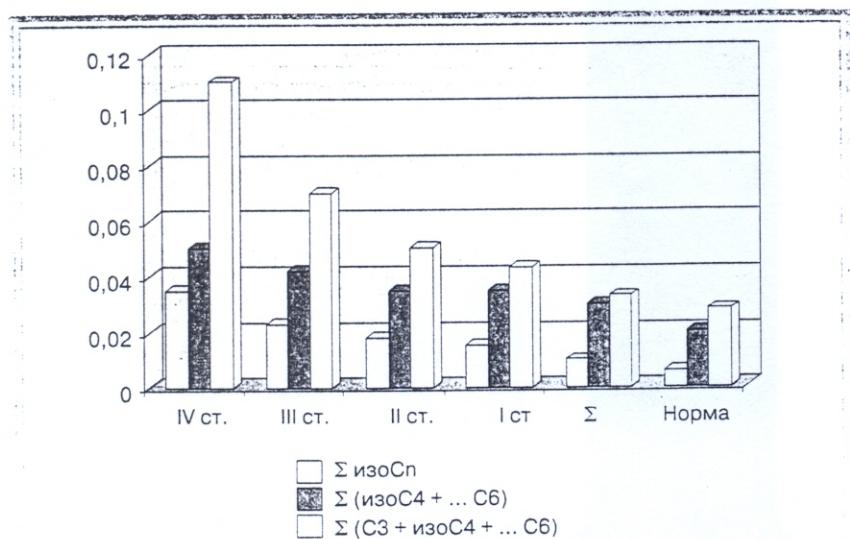


Рис. 7. Результаты изучения суммарного абсолютного содержания высших кислот Σ (C3 + изоС4 + ... C6), изокислот (Σ изоСn) и кислот с длиной цепи более 4 атомов С [Σ (изоС4 + ... C6)] в сыворотке крови больных с различными стадиями печеночной энцефалопатии при циррозе печени и в норме, мг/т

релируют с динамикой результатов клинических, клинико-лабораторных и инструментальных исследований функциональных параметров при патологии печени и со стадией ПЭП ($\rho=0,78$). Следовательно, они могут служить не только критериями эффективности лечебной коррекции и индивидуального выбора фармпрепарата, но и быть биохимическими маркерами мониторинга за течением ПЭП.

Кроме того, отражая биохимическую суть процесса и проявляя чувствительность к изменениям уже в начале лечебного воздействия, они могут служить критериями адекватного выбора фармакологического препарата и эффективной дозы, то есть стратегии и тактики терапии.

Для выяснения сути патогенетического воздействия КЦЖК в развитии ПЭП нами исследовано содержание в церебральной жидкости 7 больных, умерших от нарастания печеночной недостаточности (переход из III в IV стадию ПЭП). Результаты исследования КЦЖК в сыворотке крови больного в терминальной стадии ЦП с развитием комы и посмертного анализа церебральной жидкости представлены на хроматограммах (рис. 5 и 6). На них видны снижение исходно повышенной концентрации КЦЖК в сыворотке крови в динамике (рис. 5), а в дальнейшем — выявление высокой концентрации метаболитов в церебральной жидкости посмертно (рис. 6).

При контрольных исследованиях КЦЖК в церебральной жидкости больных, умерших от другой патологии (сердечно-сосудистой, неврологической), этот факт не установлен. Содержание КЦЖК у этих больных оказалось достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с таковым у больных ЦП.

Выявленные изменения содержания КЦЖК в церебральной жидкости у больных с патологией печени, вероятно, объясняются повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и «уклонением» КЦЖК за ГЭБ. Можно предполагать двойной механизм патогенетического воздействия КЦЖК: в о-пе-р-в-ы-х, они непосредственно увеличивают токсическую нагрузку

на поврежденные гепатоциты, которые, в свою очередь, не в состоянии метаболизировать КЦЖК, что увеличивает их содержание в центральном кровотоке, и, в о - в т о р ы х, КЦЖК, проникая через ГЭБ, могут оказывать либо прямое повреждающее действие на астроциты, либо путем увеличения проницаемости ГЭБ и дестабилизации мембран астログлии потенцировать действие других токсических молекул, в частности аммиа-

ка, меркаптанов, γ -аминомасляной кислоты, обладающих в основном большой молекулярной массой, что подтверждает гипотезу ряда авторов [2].

При ретроспективном анализе суммарного содержания КЦЖК с длиной цепи, содержащей более 3 атомов углерода, изомеров КЦЖК в сыворотке крови у больных ЦП с синдромом ПЭП различной стадии (130 исследований) нами установлена прямая тесная корреляционная связь ($\rho=0,78$) между содержанием указанных кислот и стадией ПЭП. Результаты исследования представлены на рис. 7, отражающим прямо пропорциональное нарастание уровня КЦЖК в сыворотке крови при прогрессировании ПЭП.

ВЫВОДЫ

1. Абсолютное и относительное содержание короткоцепочечных жирных кислот, в большей степени

пени кислот с длиной цепи, содержащей более 3 атомов углерода, изомеров КЦЖК в различных биологических субстратах, коррелирует со степенью выраженности патологического процесса в печени, его стадией, осложненной печеночной энцефалопатией.

2. Указанные параметры тесно коррелируют с результатами клинических, клинико-лабораторных и инструментальных исследований как ходно, так и в процессе лечения, что дает возможность использовать их в качестве критерия оценки эффективности лечебной коррекции.

3. Благодаря быстроте исследования короткоцепочечных жирных кислот с использованием зажигающего хроматографического анализа данный метод целесообразно использовать скрининговый, позволяющий оценивать ситуацию в режиме реального времени без ограничений.

Список литературы

1. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Прихно Н.И., Дубинин А.В. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 63–70.
2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Рос. хим. журн. (ЖРХО им. Д.И. Менделеева). – 1994. – Т. 38, № 6. – С. 66–78.
3. Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Дубинин А.В. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин – микрофлора // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 6. – С. 76–82.
4. Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. и др. Патент РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С7 методом газожидкостной хроматографии», № 2145511 от 9.04.1999 г.
5. Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клин. спектизы в гастроэнтерол., гепатол. – 2001. № 1. – С. 10–17.
6. Подымова С.Д. Гепатогенная энцефалопатия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – Т. 7, № 1. – С. 88–91.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЕОТАР, 1999. С. 100–119.
8. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N., Prikhnno N. et al. Investigation of short chain acids in liver diseases in different biological substrates. F symposium N 115: Liver Cirrhosis and its development XI International Congress of Liver Diseases. – Basel, 1999. – P. 4.
9. Cohn R.M., Roth K.S. Biochemistry and Disease – Baltimore: Williams and Wilkins. A Wave Company, 1996.
10. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis // Ed. committee Carol M. Levy et al. – New York: Raven Press, 1994. – 205 p.