

УДК 616.36-002-003.826-085:615.244

А.В. НЕРСЕСОВ, З.М. ЖАНКАЛОВА, А.М. РАЙСОВА, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА, А.Е. ДЖУМАБАЕВА, М.С. НОВИЦКАЯ, Ю.П. ШУМКОВ, К.С. КАЛИАСКАРОВА, В.С. РАХМЕТОВА, Ш.Б. АЛИЕВА, Д.Е. КУШИМОВА, И.А. ЛОЗИНСКАЯ, О.Б. ЦОЙ, В.З. ГАБДУЛЛОВА, Т.Д. БРАБАНДЕР, В. О. МОСИН

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК,
г. Алматы, Казахстан (основная клиническая база исследования)

ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ (ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ, СТЕАТОЗ ПЕЧЕНИ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ВОЗНИКШИЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ОЖИРЕНИЯ), ПОЛУЧАЮЩИХ ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ (результаты многоцентрового исследования REPAIR)*



Нерсесов А.В.

Хронические заболевания печени являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, становясь частой причиной инвалидизации и смертности. Самым распространенным заболеванием в настоящее время считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). По некоторым данным, НАЖБП страдают 20-40% населения США. Не менее важную роль в структуре заболеваемости играют вирусные гепатиты, являющиеся глобальной проблемой для миллиона людей, а также алкогольная болезнь печени (АБП). Все перечисленные заболевания печени на поздних стадиях приводят к формированию фиброза и цирроза, а в некоторых случаях карциномы печени. Поэтому огромную роль в профилактике развития данных жизнеугрожающих состояний играет своевременное и адекватное лечение, в т.ч. и гепатопротекторами.

Цели исследования. Основной целью исследования является выяснение профиля амбулаторных пациентов с впервые диагностированными или ранее выявленными заболеваниями печени, получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной клинической практики. Дополнительно оценивались практика назначения Эссенциале® форте Н и других препаратов, а также степень соблюдения режима лечения Эссенциале® форте Н в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Данное описательное кросс-секционное (регистр), неинтервенционное, многоцентровое исследование (REPAIR) проводилось в 64 исследовательских центрах, расположенных в 5 городах Республики Казахстан (Астана, Алматы, Актобе, Караганда и Шымкент). Исследование проводилось в два этапа. Первый этап – создание регистра для оценки профиля пациентов, получавших Эссенциале® форте Н, и изучение практики назначения данного препарата. В исследовании приняли участие 1514 пациентов, соответствующих критериям включения, из них данные 1505 пациентов вошли в статистический анализ. Для участия во втором этапе исследования были последовательно отобраны 300 человек. Каждый исследователь приглашал на повторный визит первых пять пациентов, получавших Эссенциале® форте Н, чтобы оценить их приверженность терапии. Все терапевтические и диагностические процедуры выполнялись в соответствии со стандартной практикой одобренными инструкциями.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования REPAIR показали, что проблема хронических заболеваний печени очень актуальна. Данные 1505 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет вошли в статистический анализ. 1446 пациентов (96,1%) закончили данное исследование в соответствии с Протоколом. Средний возраст пациентов составил $49,9 \pm 11,1$ года. 848 из общего числа пациентов (56,5%) были женского пола, в то время как 652 (43,5%) – мужского пола. На первом этапе исследования были проанализированы данные анамнеза, первичного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Все процедуры проводились в рамках стандартного обследования пациентов. Наиболее частыми заболеваниями печени у обследованных пациентов были стеатоз печени (32,2%) и заболевания печени, связанные

Контакты: Нерсесов Александр Витальевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, г. Алматы. Тел.: + 7 727 233 01 42, e-mail: Alexander.nersesov@gmail.com

Contacts: Alexander V. Nersesov, MD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology Institute of Cardiology and Internal Medicine MH RK, Chairman of the Kazakh Association for the Study of the Liver, Almaty c. Ph.: + 7 727 233 01 42, e-mail: Alexander.nersesov@gmail.com

*Первая версия статьи была опубликована в журнале **MEDICINE (Almaty)**, №9 (171), 2016

с ожирением (25,8%). Среди 300 пациентов, приглашенных на Визит 2, 28 человек (9,3%) проинформировали своего лечащего врача о прерывании терапии (более 1 раза в день), 5 пациентов (1,7%) сообщили о том, что пропускали очередную дозу, 7 пациентов (2,3%) самостоятельно. Из 300 пациентов полностью закончил курс лечения 241 человек (80,3%), не закончили терапию 59 человек (19,7%). 86 из 274 пациентов (31,4%) с известными результатами полностью выздоровели и 164 (59,9%) испытали значительное улучшение. За весь период наблюдения было выявлено всего 3 нежелательных явления (НЯ) легкой степени.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали, что хронические заболевания печени продолжают оставаться актуальной социальной и медицинской проблемой. Исследование позволило описать пациентов, получавших Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики и дать характеристику их заболеваниям. Полученные данные дали возможность описать лечение, назначенное амбулаторным пациентам, страдающим от заболеваний печени, и оценить приверженность терапии Эссенциале® форте Н. Полученные данные показали, что большинство пациентов и врачей были удовлетворены результатами лечения Эссенциале® форте Н.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, Эссенциале® форте Н.

Заболевания печени занимают ведущее место среди болезней органов пищеварения. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 2 млрд. человек с заболеваниями печени [1, 2, 3]. В странах СНГ ежегодно регистрируются от 500 тыс. до 1 млн человек с данной патологией [4, 5, 6, 7], при этом за последнее десятилетие заболеваемость возросла более чем в 2 раза [8]. По отчетам европейского регионального бюро ВОЗ смертность от хронических заболеваний печени в семи странах СНГ и пяти странах Центральной и Восточной Европы составляет более 25 случаев на 100 000 человек, в среднем по региону (43 страны) – 17 случаев на 100 000 человек [9]. Важной особенностью хронических заболеваний печени является молодой возраст пациентов, которые составляют трудоспособную часть населения. Еще одной проблемой становится незаметное на ранних стадиях течение заболевания, и в большинстве случаев патология печени выявляется случайно при проведении обследования по поводу других заболеваний (болезней органов пищеварения, эндокринологических проблем, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.) [10, 11]. При этом заболевания печени имеют тенденцию к прогрессированию, приводящему к постепенному развитию фиброза и цирроза печени [10], а также гепатоцеллюлярного рака [12].

В настоящее время одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии считается *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП) [13, 14, 15], приводящая к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти [4, 16, 17]. НАЖБП включает в себя спектр клинкоморфологических изменений паренхимы печени от дистрофии печени (стеатоза) и неалкогольного стеатогепатита [12, 18] до фиброза с возможностью прогрессии и исходом в цирроз и гепатоцеллюлярный рак печени [17, 12, 19]. НАЖБП встречается во всех популяциях мира и во всех возрастных группах. Наиболее часто оно развивается в 40-60 лет и чаще у женщин [15, 20]. По данным различных исследований распространенность заболевания несколько отличается. Так по одним данным среди населения Европы и США она составляет 5-20%, а для стеатогепатита – 2-3% [15], по другим – до 40% среди населения США [16] и от 14 до 30% для других регионов мира [21, 22]. По результатам скринингового исследования, проведенного в

странах Центральной Азии для выявления заболеваемости НАЖБП и факторов риска ее развития, данная патология была диагностирована у 462 пациентов из 1570 (29,2%). По морфологической картине было описано 78,1% случаев стеатоза печени и 18,2% стеатогепатита [23]. Истинную заболеваемость сложно оценить ввиду неунифицированных диагностических методов и из-за частого бессимптомного течения НАЖБП.

Стеатоз печени – вид гепатоза, проявляющийся жировой дистрофией гепатоцитов. Данное заболевание характеризуется патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жировых капель [8]. Для него характерно длительное и часто бессимптомное течение. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов в печени свыше 10% сухой массы. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующихся повышением активности в крови печеночных ферментов, наличием в биоптатах печени морфологически измененных гепатоцитов у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах (не превышающих 40 г этанола в сутки для мужчин и 20 г – для женщин) [8, 15]. Основной причиной развития стеатогепатита считают повышенное содержание в печени свободных жирных кислот. Течение НАСГ обычно доброкачественное и бессимптомное, но в ряде случаев развиваются цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность. В 60-80% случаев цирроз неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ [15]. Фиброз печени обычно возникает после паренхиматозного повреждения, в данном случае метаболического, вирусного или алкогольного генеза [24], приводящее к активации перекисное окисление липидов, что с одновременной депрессией ферментов антиоксидантной защиты печени приводит к формированию «порочного круга» заболевания. Реактивные кислородные радикалы активируют перекисное окисление липидов, приводя к накоплению продуктов его распада, что является причиной некроза гепатоцитов. Активные формы кислорода также повышают продукцию цитокинов – TNE- α , TGF- β и интерлейкина-8 (ИЛ-8). TNE- α , истощая систему антиоксидантной защиты и взаимодействуя с митохондриальными реактивными радикалами кислорода, вызывают

экспрессию Fas-лиганда, что приводит к гибели гепатоцита. TGF- β стимулирует синтез коллагена звездчатыми клетками. ИЛ-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов [25, 26]. В процессе хронизации заболеваний печени большое значение придается процессу фиброплазии, в которой участвуют фибробласты, миофибробласты, синусоидальные клетки и макрофаги [23]. Наличие фиброза при НАЖБП означает более серьезный прогноз с большой вероятностью развития цирроза, печеночной недостаточности и карциномы печени.

НАЖБП чаще встречается у лиц с ожирением и сахарным диабетом, дислипидемией и метаболическим синдромом [13, 14]. Данное заболевание имеет общие с метаболическим синдромом факторы риска и, по мнению некоторых авторов, является печеночным проявлением метаболического синдрома [27, 28]. Доказано, что патогенез развития НАЖБП тесно связан с синдромом инсулинорезистентности, вследствие которого в печени накапливаются триглицериды и формируется стеатоз печени [20]. Сахарный диабет 2-го типа сопровождается НАЖБП в 75% случаев (у 60% больных верифицируется стеатоз печени, у 15% – НАСГ). Выявлена четкая связь между ростом заболеваемости и повышенной массой тела, так она составляет 66% у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и уже 90% – с ИМТ > 39 кг/м² [29]. Гистологически подтвержденный стеатоз печени имеется почти у каждого второго пациента с ожирением, не злоупотребляющего алкоголем, и у 95% пациентов с ожирением, употребляющих более 60 г в сутки чистого этанола [14]. НАСГ также тесно связан с ожирением [30], у большинства пациентов с данным заболеванием индекс массы тела (ИМТ) превышен на 10-40%. В 25% случаев у пациентов ожирения не было, но при этом имелась инсулинорезистентность. Патологическое (II-III ст.) ожирение в 95-100% случаев сочетается с развитием стеатоза печени и в 20-50% – с НАСГ. Гиперлипидемия диагностируется у 20-80% больных НАСГ [30]. У 40% больных влияние явного этиопатогенетического фактора выявить не удалось. В 60-80% случаев цирроз неясной этиологии формируется на фоне нераспознанного НАСГ [15]. Предполагается, что распространенность и последствия НАЖБП будут расти такими же темпами, как и ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа [32].

Важную роль в формировании хронических диффузных заболеваний печени играют алкогольная болезнь печени (АБП) и вирусные гепатиты. АБП – заболевание, которое возникает при длительном (более 10-12 лет) употреблении алкоголя. Выделяют три основные морфологические формы заболевания: жировая дистрофия печени (стеатоз), алкогольный гепатит и цирроз [33]. Алкогольные поражения печени по распространенности и социальному значению занимают второе место после острых и хронических болезней печени вирусной этиологии [9]. Отличительной особенностью алкогольной болезни печени, как и других экзогенных токсических поражений, является четкая зависимость патологических изменений в органе от дозы алкоголя и продолжительности его употребления. Для данного заболевания характерна обратимость алкогольных повреждений печени на начальных, а у ряда больных даже на развернутых этапах болезни при полном воздержании

от употребления спиртных напитков. В свою очередь, при продолжении употребления алкоголя заболевание постепенно прогрессирует и завершается формированием алкогольного цирроза печени.

Вирусные гепатиты – глобальная проблема, поражающая миллионы людей, приводя их к инвалидности и гибели. В настоящее время в европейском регионе 13,3 миллиона человек больны хроническим гепатитом В и 15 миллионов – гепатитом С. Две трети всех больных гепатитом В и С региона живут в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Во всем мире гепатиты В и С являются причиной хронических заболеваний для примерно 500 миллионов людей. Один миллион человек умирает ежегодно от заболеваний печени, связанных с гепатитами (2,7% всех смертей). Гепатиты В и С являются главными причинами цирроза и рака печени [34].

В настоящее время не существует строгих схем лечения хронических диффузных заболеваний печени. Терапия данных заболеваний направлена на предотвращение прогрессирования патологического процесса и основана на коррекции компонентов метаболического синдрома (снижение инсулинорезистентности, аминотрансфераз и стеатоза печени) и гепатопротекторном действии [35, 15]. Основу патогенетической терапии патологии печени составляют препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов [36].

В настоящее время одним из важнейших компонентов фармакотерапии НАЖБП и других хронических диффузных заболеваний печени является применение гепатопротекторов, обладающих активным антиоксидантным, антипролиферативным и антифибротическим потенциалами [37]. Гепатопротекторы – препараты, составляющие основу патогенетической терапии заболеваний печени, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их антиоксидантную функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций печеночных клеток [38]. К общим механизмам действия гепатопротекторов относятся: усиление детоксикационной функции гепатоцитов, торможение реакций перекисного окисления липидов, связывания продуктов перекисного окисления, восстановление структур клеточных мембран, противовоспалительное действие, блокировка фиброгенеза. Блокировка фиброгенеза происходит за счет купирования некрозов гепатоцитов, препятствования поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта, стимуляции активности коллагеназы в печени и блокады ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани [39]. Эссенциальные фосфолипиды – группа препаратов, эффективность которых при НАЖБП была неоднократно доказана в различных клинических исследованиях. В их состав входят фосфолипиды, являющиеся основным структурным элементом клеточных мембран. Главный лечебный эффект эссенциальных фосфолипидов связан с восстановлением целостности мембран гепатоцитов и повышением их текучести, активацией мембраносвязывающих ферментов [15], и это в сочетании с вышеперечисленными лечебными свойствами гепатопротекторов. Преимуществом эссенциальных фосфолипидов является их комбинированное действие. Препараты на основе

эссенциальных фосфолипидов применяют для лечения ХДЗП более 50 лет. За это время накоплен огромный опыт терапии гепатитов различной этиологии, особенно алкогольного генеза, стеатоза печени и стеатогепатита, цирроза печени [4]. Согласно опубликованным данным лечение эссенциальными фосфолипидами отличалось высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Одним из самых изученных препаратов в этой группе является Эссенциале® форте Н, который представляет собой препарат растительного происхождения, содержащий смесь эссенциальных фосфолипидов с высоким содержанием полиненасыщенного фосфатидилхолина (1,2-дидолиноилфосфатидилхолина), обладающих гепатопротекторными свойствами и являющихся структурными элементами мембран и митохондрий гепатоцитов печени. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие препарата обеспечивается в первую очередь путем непосредственного встраивания молекул полиненасыщенного фосфатидилхолина в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного слоя мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты фосфатидилхолина способствуют уменьшению плотности фосфолипидных структур, нормализации проницаемости, что, в свою очередь, поддерживает обменные процессы в клетках печени, способствует повышению ее детоксикационного и экскреторного потенциала. Фосфолипиды, присутствующие в Эссенциале® форте Н, улучшают общее состояние печени, желчного пузыря и нормализуют желчеотделение. После приема препарата исчезает интоксикация, нормализуется стул, улучшается переносимость жирных продуктов питания. Эссенциале® форте Н, как препарат патогенетического ряда, назначают в лечебных и профилактических целях.

Эссенциале® форте Н успешно применяется около 40 лет в 42 странах, включая 10 европейских стран. Многолетний опыт использования Эссенциале® форте Н позволяет сделать заключение о высокой эффективности, хорошей переносимости и безопасности терапии. Благодаря уникальному химическому составу, препарат Эссенциале® форте Н в большинстве случаев хорошо переносится пациентами, не вызывая негативных побочных эффектов. Длительный регулярный прием Эссенциале® форте Н согласно существующим схемам терапии не только нормализует обмен веществ в клетках печени, но и полностью восстанавливает их функции. Имея богатый опыт в применении данного препарата, изучение использования его в современной рутинной практике было бы особенно интересно. В связи с этим было проведено описательное кросс-секционное (регистр), неинтервенционное исследование REPAIR. В исследовании приняли участие 1514 пациентов, проживающих в 5 городах Казахстана (Астана, Алматы, Актобе, Караганда и Шымкент). Пациенты должны были наблюдаться в 64 исследовательских центрах последовательно отобранными врачами-исследователями (терапевтами и гастроэнтерологами).

Основной целью исследования являлась характеристика амбулаторных пациентов, получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии впервые диагностированных или ранее выявленных за-

болеваний печени с желудочно-кишечными симптомами в условиях реальной клинической практики. Дополнительными целями были: оценка обычной практики назначения Эссенциале® форте Н и других препаратов и соблюдение режима лечения Эссенциале® форте Н в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное описательное кросс-секционное (регистр), неинтервенционное, многоцентровое исследование (REPAIR) проводилось в 64 исследовательских центрах, расположенных в 5 городах Республики Казахстан (Астана, Алматы, Актобе, Караганда и Шымкент). Список врачей-участников генерировался случайным образом из списка врачей, имеющих практический опыт ведения пациентов с заболеваниями печени. У каждого предварительно отобранного исследователя выяснялось желание принять участие в исследовании. В случае согласия врач приглашался на стартовый митинг исследователей. В случае отказа опрашивался следующий по списку врач, до тех пор, пока не было набрано требуемое количество исследователей. Всего в исследовании участвовали 64 врача. Последовательный набор должен был свести к минимуму системную ошибку отбора (selection bias).

Для участия в исследовании было запланировано включение 1500 человек. Каждый исследователь последовательно регистрировал данные 25 пациентов, подходящих по критериям включения. Для включения в исследования использовались следующие критерии – *критерии включения*:

- Мужчины и женщины в возрасте от 15 до 65 лет включительно;
- Амбулаторные пациенты с впервые диагностированными или ранее выявленными хроническими вирусными гепатитами, стеатозом печени, заболеваниями печени, возникшими на фоне сахарного диабета и ожирения, получающие Эссенциале® форте Н (по решению врача) в качестве дополнения к стандартной терапии;
- Пациенты, подписавшие информированное согласие до включения в исследование.

Не могли принять участие в исследовании пациенты, соответствующие следующим критериям, – *критерии исключения*:

- Пациенты, не способные совершать визиты для обследования или у которых ожидаются трудности в ходе участия в исследовании;
- Пациенты, участвующие одновременно в другом исследовании.

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап – создание регистра для оценки профиля пациентов, получавших Эссенциале® форте Н, и изучение практики назначения данного препарата. Датой первоначального визита считалась дата подписания информированного согласия пациентом. Никаких специальных процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, не проводилось, за исключением сбора данных с помощью Индивидуальной Регистрационной Формы (ИРФ), которая заводилась на каждого участника исследования. Все лечебные и диагностические назначения выполнялись только в соответствии с обычной практикой и одобрен-

ными инструкциями по применению. Участие в данном исследовании не влияло на применяемые у участников исследования лечебные и диагностические назначения. Данные этой популяции были использованы для анализов всех параметров эффективности и безопасности.

Для участия во втором этапе исследования были последовательно отобраны 300 человек. Второй этап исследования представлял собой второй визит и проводился через 12 недель после первого визита пациента. Каждый исследователь приглашал на повторный визит первых пять пациентов, получавших Эссенциале® форте Н, чтобы оценить их приверженность терапии. Последовательный набор пациентов должен уменьшить риски систематических ошибок в исследовании. Все терапевтические и диагностические процедуры выполнялись в соответствии со стандартной практикой одобренными инструкциями.

Обо всех случаях развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) исследователь обязан был сообщить информацию по безопасности спонсору (заказчику) клинического исследования – в компанию ТОО «Санofi Авентис Казахстан». Информация обо всех НЯ и СНЯ, самостоятельно сообщенная пациентом, полученная исследователем в ходе беседы с пациентом во время первого или второго визита, или непосредственно выявленная при физикальном обследовании, проведении лабораторных тестов или другими способами, регистрировалась в ИРФ и фиксировалась в медицинской документации пациента. Все НЯ и СНЯ наблюдались, начиная с того дня, когда было подписано Информированное согласие, и до дня последнего визита. Исследователи сообщали отчеты о Нежелательных явлениях / Серьезных Нежелательных явлениях / Нежелательных реакциях по собственной воле в соответствии с Казахстанским законодательством (непосредственный отчет исследователя о случаях нежелательных явлений в органы Здравоохранения и/или Спонсору, отвечающему за исследуемый препарат).

Процесс проверки данных ИРФ был компьютеризирован для улучшения выявления несоответствий и генерации соответствующих запросов Исследователю, который был обязан подтвердить или разрешить противоречивые данные. Формы запроса с полученными ответами были добавлены в ИРФ, для хранения Исследователем и Спонсором. Очные мониторинговые визиты с целью верификации первичной документации проводились примерно в 30% активных исследовательских центров (включивших не менее одного пациента), выбранных случайным образом. В остальных центрах качество данных оценивалось посредством телефонных контактов. При выявлении системных ошибок в некоторых центрах процент верификации первичной документации в соответствующих центрах соответствующим образом увеличивался, и устанавливались соответствующие корректирующие действия. Верификация первичной документации проводилась квалифицированным выделенным персоналом. После заполнения базы данных исследования, она была валидирована с целью выявления ожидаемых и пропущенных данных. Впоследствии внесенные данные систематически проверялись Менеджером по управлению данными в соответствии с Планом самоочевидных исправлений и Менеджером по Качеству.

Анализ данных в основном включал в себя описательную статистику. При сравнении данных, полученных в разных городах, использовались критерии хи-квадрата или дисперсионный анализ (ANOVA). Все тесты выполнялись при помощи двустороннего уровня достоверности 0,05. *Первичной конечной точкой* исследования являлась характеристика амбулаторных пациентов, получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики. *Вторичными конечными точками* исследования – оценка назначения Эссенциале® форте Н и других препаратов, а также оценка степени соблюдения режима лечения Эссенциале® форте Н в условиях реальной клинической практики. Размер выборки был определен первичным Протоколом: 1500. Так как большинство запланированных оценок в исследовании выполнялось методом пропорций, была необходима достаточная точность для оценки этих пропорций. Наибольшая вариабельность возникает при наблюдаемой пропорции 50%. Следуя такому максималистскому подходу, нам необходимо было набрать 1470 пациентов для получения точности $\pm 2\%$ в 95% доверительном интервале (ДИ). Такой объем выборки также позволил бы получить около 280 субъектов для анализа комплаентности с точностью 4,5% (при условии такого же максималистского подхода, то есть в случае комплаентности 50% пациентов). При условии возможного выбытия из исследования 2% субъектов необходимо было включить в исследование 1500 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование REPAIR проводилось в 64 исследовательских центрах, расположенных в 5 городах Республики Казахстан (Астана, Алматы, Актөбе, Караганда и Шымкент), 59 из которых были активными. В исследовании приняли участие 1514 пациентов, из них 1505 (99,4%) были включены в исследование (9 пациентов не соответствовали критериям включения/невключения, определенные Протоколом) и вошли в статистический анализ. Из общей популяции, включенной в исследование, 1446 пациентов (96,1%) закончили исследование в соответствии с Протоколом и 59 (3,9%) не завершили исследование. Из 300 пациентов (19,9% от общей группы), отобранных для проведения второго этапа исследования, 59 человек (19,7%) изменили либо прекратили прием препарата (рис. 1). На рисунке 2 показано распределение пациентов, участвовавших в исследовании, по городам. При этом наибольшее количество включенных в исследование пациентов приходится на г. Астана (327 человек) и наименьшее на г. Шымкент (258 человек).

Средний возраст пациентов составил $49,9 \pm 11,1$ года. Из общего числа пациентов 848 (56,5%) были женского пола и 652 (43,5%) – мужского. Средний вес пациентов составил $80,8 \pm 14,8$ кг среди женщин (ИМТ – $30,6 \pm 5,6$ кг/м²) и $90,1 \pm 13,9$ кг – среди мужчин (ИМТ – $29,9 \pm 4,5$ кг/м²). По результатам проведенного дисперсионного анализа (ANOVA) было выявлено статистически значимое различие по возрасту, весу и ИМТ между пациентами из разных городов. Так, при проведении post-hoc парного сравнения при помощи методов Тьюки разница по возрасту между пациентами из Алматы – Астана была статистически значима (уровень значимости 0,05) и составляла 2,5 года, для Алматы

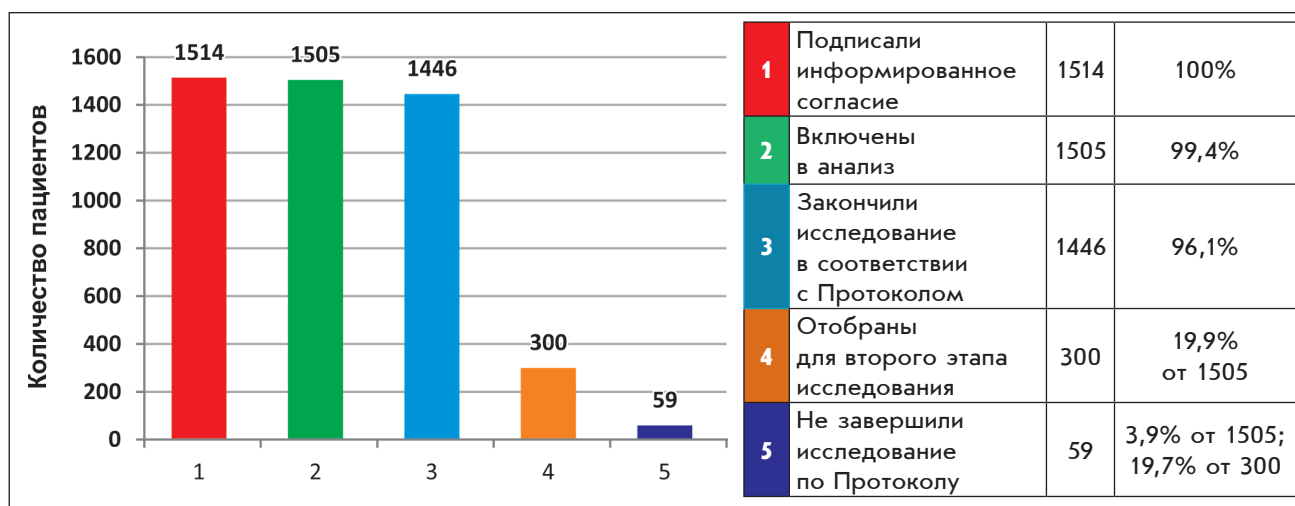


Рисунок 1 – Распределение пациентов, прошедших скрининг

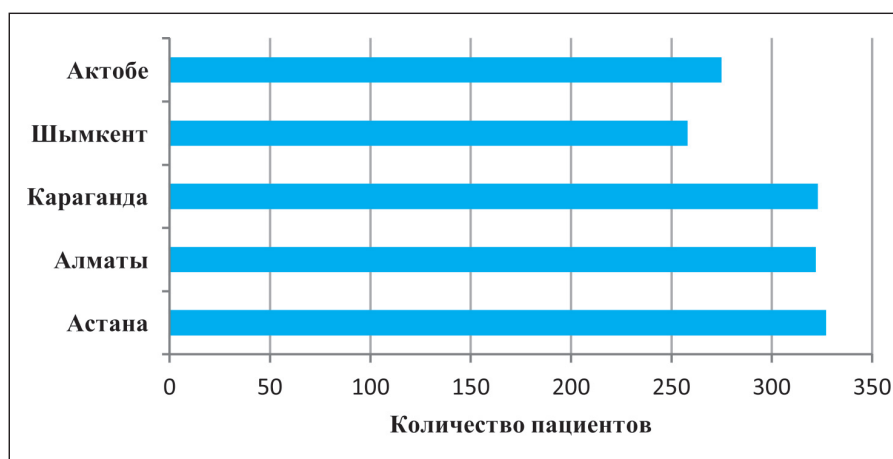


Рисунок 2 – Распределение пациентов, принявших участие в исследовании, по городам

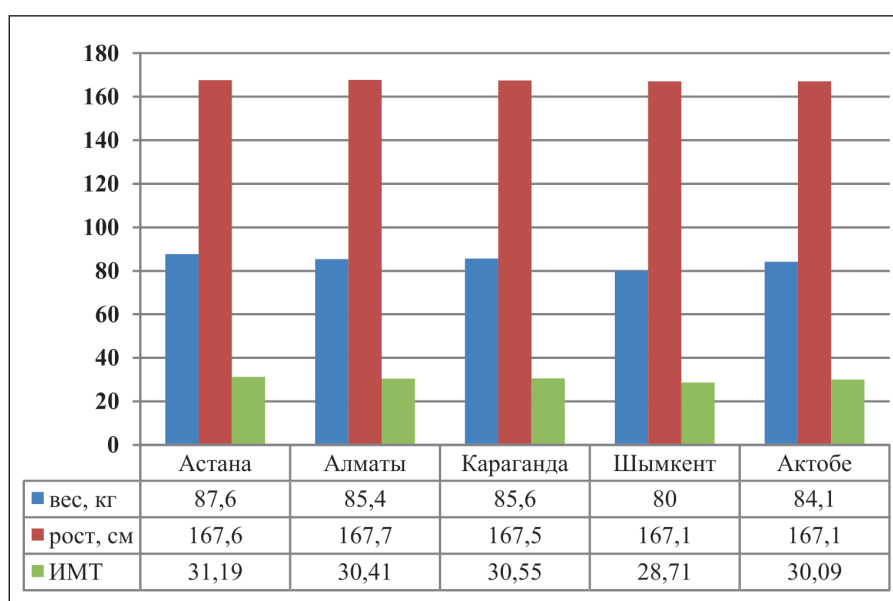


Рисунок 3 – Средние значения антропометрических данных пациентов, включенных в исследование

– Шымкент – 3,1 года, Алматы – Караганда – 3,5, а Алматы – Актобе – 4,9. При анализе веса также была выявлена разница между средними значениями: Астана – Актобе в 3,5 кг, Астана – Шымкент в 7,6 кг, Караганда – Шымкент в 5,6 кг, Алматы – Шымкент в 5,4 кг и Актобе – Шымкент в 4,1 кг. По ИМТ статистически значимые различия были только у пациентов Астана – Шымкент – в 2,49 кг/м².

На первом визите при сборе данных о вредных привычках обследуемых выяснялось отношение пациентов к курению и употреблению спиртных напитков. При проведении анализа среди всех 1505 пациентов оказалось, что большая часть обследуемых (973 человека, или 64,7%) никогда не курила; 295 человек курили в прошлом (19,6%), для них средний стаж курения составлял $14,1 \pm 10,2$ года; и лишь 237 продолжали курить в настоящее время, выкуривая в среднем по $13,2 \pm 7,2$ сигареты в день (продолжительность курения составляла в среднем $20,7 \pm 10,3$ года) (рис. 4). При сравнении процентного отношения курильщиков между городами отмечалось значительное различие ($p=0,001$). Самый высокий процент тех, кто никогда не курил, оказался в Шымкенте (73,6%), менее высокий процент – в Актобе (66,6%), а самый низкий – в Алматы (56,5%). Средний стаж курения среди тех, кто курил в прошлом, варьиро-



Рисунок 4 – Данные о статусе курения включенных в исследование пациентов

вался от $11,3 \pm 7,8$ года в Шымкенте и от $16,3 \pm 14,2$ года в Алматы. Среди тех, кто курил по настоящее время, самый долгий стаж курения наблюдался в Алматы ($24,8 \pm 11,4$), а самый короткий – в Шымкенте ($16,0 \pm 8,9$), при этом разница была статистически значимой ($p=0,0003$). Количество сигарет, выкуренных в день, незначительно разнилось в различных городах ($p=0,672$).

Значительная часть обследуемых никогда не употребляла алкоголь (569 человек, или 37,8%), очень редко до 1-4 раз в год алкоголь употребляло 562 человека (37,3%), чаще, ≤ 1 раза в месяц – 213 человек (14,2%). При этом регулярно употребляли алкоголь 49 пациентов (3,3%) 1 раз в неделю, 8 (0,5%) – 2-3 раза в неделю и 2 (0,1%) – $\geq 4-5$ раз в неделю. Распределение непьющих пациентов по городам было таким: Алматы (44,1%), Астана (41,9%), Караганда (30,3%), Шымкент (41,1%) и Актобе (31,6%). Статистическая разница составляла $p < 0,001$.

Важную роль в развитии НАЖБП, как уже отмечалось выше, играют сопутствующие заболевания. Среди включенных в исследование пациентов 898 человек (59,7%) имели ожирение, 884 (58,8%) – артериальную гипертензию, 731 (48,6%) – дислипидемию и 361 (24,0%) – сахарный диабет II

типа. По другим основным сопутствующим заболеваниям, выявленным у более 1% пациентов, лидировали по частоте заболевания пищеварительной системы (57%), заболевания кровеносной системы (18,4%), болезни эндокринной системы (5,7%). Заболевания дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, мочевой системы и некоторые инфекционные заболевания (хронический вирусный гепатит и т.д.) составляли от 5 до 2,5%, и другие еще более редко встречающиеся заболевания – 4,8% (рис. 5).

Наиболее частыми хроническими заболеваниями печени у 32,2% включенных в исследование пациентов был стеатоз печени, у 25,8% – заболевания, обусловленные ожирением, у 16% – хронический вирусный гепатит и у 14,6% – заболевания печени, обусловленные сахарным диабетом II типа. Большинству пациентов (69,9%) диагнозы были выставлены в 2014-2015 гг. При постановке диагнозов наиболее часто применялись такие методы диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (у 95,3%), компьютерная томография (9,3%), пункционная биопсия печени (0,3%), лапароскопия (0,1%).

При сборе анамнеза на первом визите также выяснялось, проводилась ли ранее терапия Эссенциале® Форте Н. Среди включенных в исследование пациентов лишь 473 человека (31,4%) получали лечение данным препаратом. Количество курсов варьировало от 1 до 10 (медиана составляла 1 курс), продолжительность курсов – от 0,5 до 24 месяцев (медиана – 2 месяца). При медикаментозном лечении заболеваний печени также наиболее часто проводилась терапия гепатопротекторами (89,2%), гипотензивными препаратами (50,6%) и гиполипидемическими препаратами (40,1%).

После проведения оценки исходных данных каждого пациента и занесения их в ИРФ врачи-исследователи приступали к сбору сведений о течении основного заболевания. Обобщенные данные о пациентах, полученные на первом визите, приведены в таблице 1.

При первичном обращении пациенты чаще всего жаловались на ощущение давления в эпигастрии справа (80,5%),



Рисунок 5 – Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование

Таблица 1 – Обобщенные данные о пациентах, полученные на первом визите

Заболевания печени, выявленные у обследуемых, кол-во пациентов (%)	Основные жалобы, кол-во пациентов (%)	Данные, выявленные при осмотре, кол-во пациентов (%)	Данные, полученные при проведении инструментального обследования, кол-во пациентов (%)	Результаты биохимических анализов крови, среднее значение / медиана
Пациенты, включенные в исследование (n = 1505) Первичный стеатоз печени – 484 (32,2%) Заболевания печени, обусловленные ожирением, – 388 (25,8%) Хронический вирусный гепатит – 241 (16%) Заболевания печени, обусловленные СД 2 типа, – 220 (14,6%) Другое – 172 (11,4%)	- Ощущение давления в эпигастрии справа – 1212 (80,5%) - Вздутие живота – 1008 (67%) - Общая слабость и вялость – 851 (56,5%) - Тошнота – 780 (51,8%) - Головная и мышечная боль – 568 (37,7%) - Раздражительность – 549 (36,5%) - Отсутствие аппетита – 360 (23,9%) - Кожный зуд – 187 (12,4%) - Иктеричность склер и кожи – 104 (6,9%) - Другое – 79 (5,2%)	- Боль при пальпации в правом верхнем квадранте живота – 1148 (76,3%) - Гепатомегалия – 921 (61,2%) «Печеночные» ладони – 234 (15,6%) - Телеангиктазии – 215 (14,3%) - Иктеричность склер – 201 (13,4%) - Спленомегалия – 185 (12,3%) - Ксантомы – 105 (7%) - Иктеричность кожи – 93 (6,2%) - Лихорадка – 37 (2,5%) - Другое – 11 (0,7%)	Результаты УЗИ органов брюшной полости (n=1480 (98,3%)): - Повышение эхогенности печени – 1168 (78,9%) - Увеличение размеров печени – 827 (55,9%) - Феномен затухания эхосигнала – 454 (30,7%) - Участки сниженной эхогенности при неизменной паренхиме – 161 (10,9%) - Затрудненная визуализация диафрагмы, архитектоники печени – 112 (7,6%) - Другое – 107 (7,2%) Пункционная биопсия печени (51(3,4%)) - Морфологические признаки НАЖБП – 51 (87,8%)	Печеночные пробы: - АЛТ* (n=1297) – 1,1 / 0,98 - АСТ* (n=1336) – 1,04 / 0,9 - ГГТ (n=438, Ед/л) – 41,2 / 36,75 - Щелочная фосфатаза (n=1336, Ед/л) – 99,5 / 88 - Общий билирубин (n=1220, мкмоль/л) – 16,7 / 16 - Связанный билирубин (n=498, мкмоль/л) – 5,01 / 4,5

* Показатели трансминаз были трансформированы: абсолютное значение каждого из представленных лабораторных показателей было разделено на верхнюю границу нормальных значений этого показателя, выраженную в тех же единицах измерения

вздутие живота (67%), общую слабость и вялость (56,5%), тошноту (51,8%), головные и мышечные боли (37,7%), раздражительность (36,5%), отсутствие аппетита (23,9%), кожный зуд (12,4%), иктеричность склер и кожи (6,9%). Еще более редкими жалобами (5,2%) были жалобы на горечь во рту, изжогу, отрыжку, запоры, отеки, тяжесть и боли в правом подреберье.

При проведении физикального осмотра чаще выявлялись: боль в правом верхнем квадранте живота (76,3%), гепатомегалия (61,2%), «печеночные» ладони (15,6%), телеангиэктазии (14,3%), иктеричность склер (13,4%), спленомегалия (12,3%), ксантомы (12,0%).

По обобщенным данным результатов инструментального обследования включенных пациентов на УЗИ печени выявлялось: повышение эхогенности печени (78,9%), увеличение размеров печени (55,9%) и феномен затухания эхо-сигнала (30,7%). Реже встречались участки сниженной эхогенности при неизменной паренхиме, затрудненная визуализация диафрагмы и архитектоники печени.

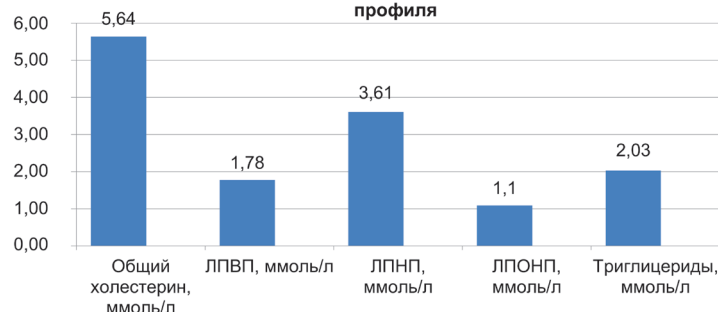
Большой интерес представляет изучение биохимических показателей крови, полученные в результате исследования, проведенного на первом визите в рамках стандартного обследования. Средние значения (медиана), полученные у части больных по показателям глюкозы и углеводного обмена, были следующими: глюкоза 6,15 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 9,61 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,63%. Показатели мочевины и креатинина – 9,2 ммоль/л и 84,13 ммоль/л. Для сравнения средних параметров в различных городах также применялся дисперсионный анализ ANOVA, который продемонстрировал статистически значимую разницу ($p < 0,05$). Самые высокие уровни глюкозы и постпрандиальной гликемии были выявлены среди пациентов в Астане. По показателям гликозилированного гемоглобина лидировали Алматы и Шымкент по сравнению с Актобе ($p < 0,05$). На рисунке 6 (А) показаны средние значения углеводного обмена, полученные в различных городах Республики Казахстан.

Важное значение у данной категории пациентов имеет изучение

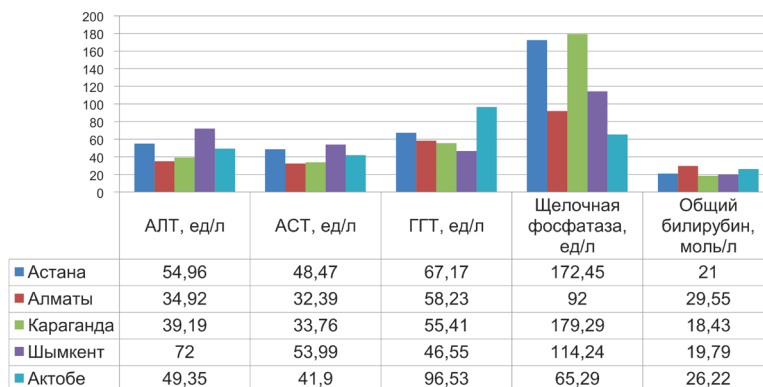
А. Показатели углеводного обмена



Б. Показатели липидного профиля



В. Функциональные пробы печени



Г. Показатели липидного профиля по городам

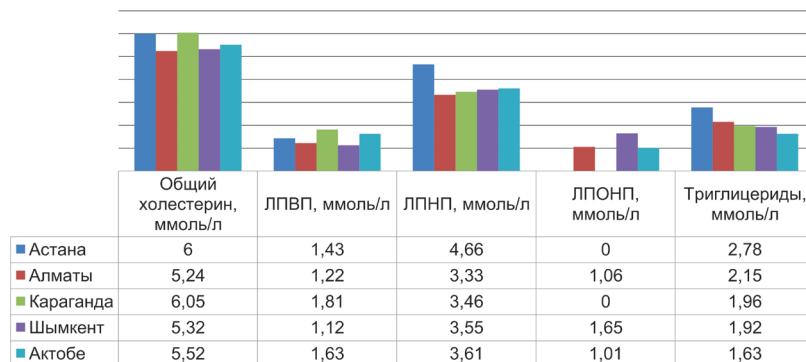


Рисунок 6 – Средние значения биохимических показателей у пациентов, включенных в исследование, проживающих в различных городах

липидного профиля, который в рамках обычной практики проводится не всем. На рисунке 6 (Б) продемонстрированы параметры липидограммы: уровень холестерина у 1265 пациентов, включенных в исследование, составлял в среднем 5,64 ммоль/л, ЛПВП (n=406) - 1,78 ммоль/л; ЛПНП (n=403) - 3,61 ммоль/л, ЛПОНП (n=29) - 1,1 ммоль/л; триглицеридов (n=725) - 2,03 ммоль/л, а на рисунке 6 (Г) представлены те же данные по городам.

Полученные данные по уровню трансаминаз были трансформированы, т.к. они собирались в разных центрах в различных единицах измерения. Трансформация была осуществлена следующим образом, абсолютное значение каждого из представленных лабораторных показателей было разделено на верхнюю границу нормальных значений этого показателя, выраженную в тех же единицах измерения. Таким образом, представленные данные не имеют размерности и выражены в количестве верхних границ норм. Анализ полученных показателей показал, что в среднем они не превышали 1,5 верхних границ норм. Дисперсионный анализ ANOVA выявил статистически значимые различия между пятью регионами ($p < 0,05$), поэтому для post-hoc попарного сравнения был использован метод Тьюки. Попарный анализ показал, что наиболее высокие значения трансаминаз отмечались в Астане ($p < 0,05$). На рисунке 6 (В) представлены средние значения функциональных проб печени, полученные по результатам исследования в различных городах.

После получения клинических данных и данных обследования была проведена оценка трудоспособности пациентов. По результатам анализа трудоспособности было показано, что общее количество пациентов, потерявших трудоспособность, составляло 127 человек (8,4%), с медианой по количеству дней, проведенных на больничном, в 18 дней. Анализ данных выявил, что более высокий процент потерявших трудоспособность приходился на Астану (15,5%), затем на Шымкент (13,2%), самый низкий был в Актобе (0,7%).

На Визите 1 каждый исследователь приглашал первых 5 пациентов, принимающих Эссенциале® форте Н, на повторный визит, который должен был состояться через 12 недель. На Визите 2, в соответствии со вторичными целями исследования, оценивались стандартные схемы лечения препаратом, а также комплаентность терапии и соблюдение режима лечения пациентом. Запланированная суточная доза Эссенциале® форте Н варьировала от 300 до 2700 мг/сутки (с медианой дозы 1800 мг/сутки). Медиана запланированной продолжительности лечения составляла 12 недель. Комплаентность терапии оценивалась на субпопуляции пациентов (300 человек), приглашенных на второй визит. Из 300 пациентов полностью закончил курс лечения 241 человек (80,3%), не закончили терапию 59 человек (19,7%). К группе неокончивших лечение были отнесены: длительные перерывы (более 1 дня) в приеме препарата, частые пропуски приема очередной дозы, самостоятельные изменения дозировки препарата и отмена препарата.

Приверженность терапии значительно отличалась в разных городах ($p = 0,04$). Самой высокой она была в Алматы (86,2%), а самой низкой – в Караганде (72,3%).

Главными причинами прекращения приема Эссенциале® форте Н стали: финансовые трудности (7 из 19 пациентов, прекративших лечение (36,8%)) и улучшение состояния

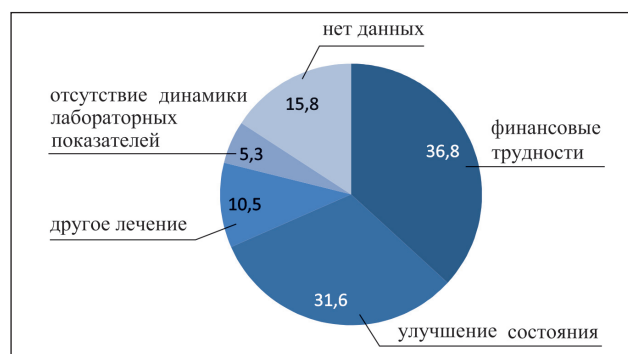


Рисунок 7 – Причины прекращения приема Эссенциале® форте Н, %

(6 из 19 пациентов (31,6%)). Остальные причины представлены на рисунке 7.

Анализ данных, полученных на втором этапе исследования, позволил сделать выводы об эффективности и безопасности применения Эссенциале® форте Н. При оценке результатов терапии у 274 пациентов, получавших Эссенциале® форте Н, были получены следующие результаты: выздоровление наступило у 86 человек (31,4%), госпитализирован был 1 человек (0,4%) и другие исходы были зарегистрированы у 192 человек (70,1%). Основную часть последней группы составляли пациенты, достигшие улучшения состояния (164 человека – 85,4%), 10 пациентов группы продолжили лечение (5,2%), 7 достигли удовлетворительного состояния (3,6%), у 5 не отмечалось прогрессии заболевания (2,6%), у 6 (3,1%) случились другие исходы. При этом большинство пациентов и врачей были удовлетворены результатами лечения. Среднее значение степени удовлетворенности врачей составило 9 (среднее значение $8,7 \pm 1,7$), а пациентов – 10 (среднее значение $9,0 \pm 1,5$). Результаты, полученные в различных городах, представлены на рисунке 8. Из 274 пациентов, с известными исходами лечения, 86 (31,4%) полностью выздоровели, а 164 (59,9%) отмечали значительное улучшение.

Особое внимание в период проведения исследования уделялось безопасности лечения. За весь период наблюдения было репортировано всего три случая НЯ. Два из них относились к одному и тому же НЯ (синдром холестаза и кожный зуд) и были описаны у одного пациента. Оба НЯ имели легкую степень тяжести и закончились полным выздоровлением пациента. Еще у одного пациента отмечались боли в области живота, это НЯ также было легкой степени.

Таким образом, полученные данные подтверждают хорошую переносимость, эффективность и безопасность лечения Эссенциале® форте Н.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного в пяти крупных городах Республики Казахстан кросс-секционного, неинтервенционного исследования REPAIR показали, что хронические заболевания печени продолжают оставаться актуальной социальной и медицинской проблемой.

При изучении профиля амбулаторных пациентов с впервые выявленными или ранее диагностированными заболеваниями печени было определено, что средний возраст пациентов составлял $49,9 \pm 11,1$ года, т.е. соответствовал возрасту трудоспособного населения, при небольшом

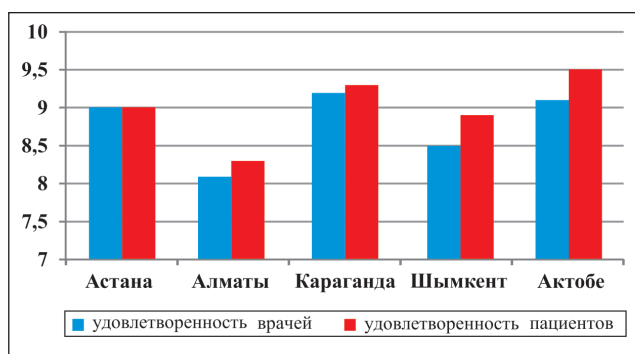


Рисунок 8 – Результаты оценки степени удовлетворенности результатами терапии Эссенциале® форте Н

преобладании заболеваемости у пациентов женского пола (56,5%), что соответствует литературным данным. По результатам исследования не была доказана связь курения с развитием заболеваний печени, т.к. преобладающее большинство обследованных (64,7%) не курило вообще либо курило в прошлом (19,6%), и лишь 15% курили во время проведения обследования. Связь с употреблением спиртных напитков по данным исследования также не была подтверждена, т.к. 37,8% пациентов никогда не употребляли алкоголь, 37,3% употребляли его очень редко (1-4 раза в год) и 14,2% обследованных ≤ 1 раза в месяц. Отсутствие связи патологии печени с приемом алкоголя в этом исследовании, вероятно, объясняется участием в исследовании социально благополучных слоев населения, отбор которых не проводился целенаправленно.

Первичная диагностика заболеваний проводилась на основании анализа жалоб пациентов, клинических проявлений и данных лабораторного и инструментального обследований. Основными жалобами, которые предъявляли пациенты на первом визите к врачу, были жалобы на ощущение давления в эпигастрии справа у 80,5% пациентов, вздутие живота у 67%, общая слабость и вялость у 56,5% и тошнота у 51,8%. Основные симптомы, выявленные при проведении осмотра: боль в правом верхнем квадранте живота (76,3%), гепатомегалия (61,2%), «печеночные» ладони (15,6%), телеангиэктазии (14,3%), иктеричность склер (13,4%), спленомегалия и ксантомы (12,3% и 12,0%). К основным ультразвуковым признакам относятся: повышение эхогенности печени (78,9%), увеличение размеров печени (55,9%) и феномен затухания эхосигнала (30,7%). Таким образом, полученные результаты, учитывая масштабный объем исследования, могут служить диагностическими критериями и позволяют в дальнейшем разработать диагностические алгоритмы, облегчающие и ускоряющие постановку диагноза.

Основными заболеваниями печени у пациентов, включенных в исследования, были: первичный стеатоз печени у 32,2% обследованных, заболевания, обусловленные ожирением, у 25,8% и хронический вирусный гепатит у 16%, что также соответствует литературным данным. Большой интерес в плане дальнейшего изучения связей с заболеваниями печени вызывает структура сопутствующих заболеваний. Обобщенные данные представлены на рисунке 5.

При проведении второго этапа исследования были выявлены хорошая переносимость препарата Эссенциале® форте

Н и комплаентность в его применении (80,3% пациентов полностью закончили лечение). Высокая терапевтическая эффективность Эссенциале® форте Н была доказана при анализе известных исходов заболевания (в 31,4% случаев на фоне приема препарата пациенты полностью выздоровели, а в 59,9% случаев отмечали значительное улучшение состояния). Отсутствие серьезных нежелательных явлений и минимальное количество неблагоприятных симптомов доказали безопасность проводимой терапии.

Таким образом, хронические заболевания печени, в частности НАЖБП, являются социальной проблемой, учитывая, что ими страдает трудоспособная часть населения, в большинстве своем не страдающая вредными привычками. К медицинским аспектам относятся существенное снижение качества жизни у всех пациентов и вероятность развития неблагоприятных исходов (фиброз и цирроз печени). Но при ранней диагностике и проведении своевременной, адекватной комплексной терапии, включающей гепатопротекторы, в т.ч. Эссенциале® форте Н, прогнозы значительно улучшаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Жанкалова З.М. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический гепатит, стеатоз печени, заболевания печени на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих лечение Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – № 9. – С. 35-50
- 2 Всемирный день борьбы с гепатитом 28 июля 2014 г. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/event/ru/>
- 3 Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста // Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения». – 2009. – №1. – С. 25
- 4 Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под редакцией В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
- 5 Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Под редакцией Калинина А.В., Хазанова А.И. – М.: Миклош, 2006. – 602 с.
- 6 Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2005. – 2 изд. – С. 205–216
- 7 Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // *Российские медицинские вести*. – 2010. – №15(1). – С. 41-46
- 8 Подымова С.Д. *Болезни печени*. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
- 9 Сайт Всемирной организации здравоохранения <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable>
- 10 Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // *Терапевтический архив*. – 2007. – №8. – С. 88-92
- 11 Степанов Ю.М., Кононов И.Н. «Гепадиф®» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – №2(52). – С. 75-79

- 12 Sayiner M., Younossi Z.M. Identifying patients at risk from nonalcoholic fatty liver-related hepatocellular carcinomas // *Hepat. Oncol.* – 2016. – Vol. 3(2). – P. 101-103
- 13 Feldstein A.E. et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 27-33
- 14 Hamaguchi M., Koima T., Takeda N. et al. The metabolic syndromes a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 772-778
- 15 Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. – М.: ООО Издательство «Адамант», 2011 – 712 с.
- 16 Garc M.C. Non-alcoholic steatohepatitis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2001. – Vol. 24. – P. 395-402
- 17 Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 135-144
- 18 Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии. <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=67804>
- 19 Agrawal S., Duseja A.K. Non-alcoholic fatty liver disease: east versus west // *J ClinExpHepatol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 122-134
- 20 Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Бращенко А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // *Лечащий врач.* – 2008. – №2. – С. 29-37
- 21 Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1387-1395
- 22 Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan // *Jpn J Med.* – 1988. – Vol. 27. – P. 142-149
- 23 Izatullayev E.A. et al. Salamatty Kazakhstan for 2011-2015 // *Medicine (Almaty).* – 2011. – Vol. 4(106). – P. 2-7
- 24 Родионова И.В., Сковрцов В.В. Значение N-ацетилбета-D-глюкозаминидазы в ранней диагностике хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) // *Гастроэнтерология.* – 2015. – Спецвыпуск № 2. – С. 26-27
- 25 Мязин Р.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности терапии // *Медицинский совет.* – 2014. – №13. – С. 18-20
- 26 Полунина Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. Учебно-методическое пособие. М.: Медиамедика, 2014. – 32 с.
- 27 Golabi P., Sayiner M., Fazel Y et al. Current complications and challenges in nonalcoholicsteatohepatitis screening and diagnosis // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 63-71
- 28 Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64(1). – P. 73-84. doi:10.1002/hep.28431 (2015)
- 29 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1221-1231
- 30 Le T.A., Loomba R. Management of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis // *J ClinExpHepatol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 156-173
- 31 Бугеев А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2009. – №1. – С. 3-9
- 32 Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // *OClin Exp. Hepatol.* – 2012. – Vol. 2(2). – P. 135-144
- 33 O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51(1). – P. 307-328
- 34 World Health Organization. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf
- 35 Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // *Pharmacol Rep.* – 2011. – Vol. 63(3). – P. 643-659
- 36 Казюлин А.Н., Шестаков В.А. Перспективы использования фитопрепаратов при заболеваниях печени // *Медицинский совет.* – 2014. – №13. – С. 22-25
- 37 Li Y.M., Fan J.G., Wang B.Y. et al. Guidelines for the diagnosis and management of alcoholic liver disease // *Digest Dis.* – 2011. – Vol. 12. – P. 45-50
- 38 Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Сравнительная характеристика гепатопротективных средств: ключ к рациональному применению // *Сучасна гастроентерологія.* – 2013. – №4(72). – С. 35-41
- 39 Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии // *Дитячий лікар.* – 2011. – №1. – С. 5-9

REFERENCES

- 1 Nersesov AV, Kaliaskarova KS, Raisova AM, Kaibullaeva DA, Dzhumabaeva AE, Novickaya MS, Zhankalova ZM. Characterization of outpatients suffering from liver conditions (chronic viral hepatitis, hepatic steatosis, hepatic disease related to diabetes or obesity) managed under real life conditions and receiving a treatment with Essentiale® as an adjunctive treatment to standard care. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2016;9(171):35-50 (In Russ.)
- 2 *Vsemirnyi den borby s gepatitom 28 iulya 2014 g.* [World Hepatitis Day July 28, 2014]. Available from: <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/event/ru/>
- 3 Morozov SYu. Hepatoprotectors in practice clinician. *Prilozhenie RMZh «Bolezni Organov Pishhevariya» = Application RMJ "Diseases of the digestive system.* 2009;1:25 (In Russ.)
- 4 *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashhikh putei: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod redakciei Ivashkina VT.* [Diseases of the liver and biliary tract: a guide for physicians. Edited by VT Ivashkin]. Moscow: M-Vesti; 2002. P. 416
- 5 *Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie. Pod redakciei Kalinina AV, Hazanova AI.* [Gastroenterology and Hepatology: Diagnosis and Treatment. Edited by Kalinin AV, Khazanov AI]. Moscow: Miklos; 2006. P. 602
- 6 Bogomolov PO, Shulpekova YuO. Hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. In: *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashhikh putei. Pod. red. Ivashkina VT.* [Diseases of the liver and biliary tract. Under. Ed. VTIvashkina]; 2005;2:205-16

- 7 Nikitin IG. Screening programs to identify the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and identifying disease risk factors. *Rossiiskie medicinskie vesti = Russian medical news*. 2010;15(1):41-6 (In Russ.)
- 8 Podymova SD. *Bolezni pecheni* [Diseases of the liver]. Moscow: Medicine; 2005. P. 768
- 9 Sait Vsemirnoi Organizacii Zdravookhraneniya [The site of the World Health Organization]. Available from: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable>
- 10 Bueverov AO, Bogomolov PO, Maevskaya MV. Pathogenetic treatment of nonalcoholic steatohepatitis: rationale, efficacy, safety. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archives*. 2007;8:88-92 (In Russ.)
- 11 Stepanov YM, Kononov IN. "Gepadif®" – a new effective treatment for hepatoprotector diffuse chronic liver disease. *Suchasna gastroenterologiya = Modern gastroenterology*. 2010;2(52):75-9 (In Russ.)
- 12 Sayiner M, Younossi ZM. Identifying patients at risk from nonalcoholic fatty liver-related hepatocellular carcinomas. *Hepat. Oncol*. 2016;3(2):101-3
- 13 Feldstein AE. et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:27-33
- 14 Hamaguchi M, Koima T, Takeda N. et al. The metabolic syndromes a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:772-8
- 15 Maksimov VA, Dalidovich KK, Chernyshev AL, Tarasov KM, Neronov VA. *Sovremennaya terapiya zabolevaniy organov pishhevareniya* [Modern treatment of digestive diseases]. Moscow: Ltd. Publisher "Adamant"; 2011. P. 712
- 16 Garc MC. Non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001;24:395-402
- 17 Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2012;2:135-44
- 18 Myazin RG. *Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni: novye vozmozhnosti terapii* [Nonalcoholic fatty liver disease, new treatment possibilities]. Available from: <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=67804>
- 19 Agrawal S, Duseja AK. Non-alcoholic fatty liver disease: east versus west. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2:122-34
- 20 Mehdiyev SN, Grinevich VB, Kravchuk YuA, Braschenkova AV. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features, diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach = Therapist*. 2008;2:29-37 (In Russ.)
- 21 Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95
- 22 Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*. 1988;27:142-9
- 23 Izatullayev EA, et al. "Salamatty Kazakhstan for 2011-2015". *Medicine (Almaty)*. 2011;4(106):2-7
- 24 Rodionova IV, Skvortsov VV. The value of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the early diagnosis of chronic diffuse liver diseases (CDDL). *Gastroenterologiya = Gastroenterology*. 2015;2:26-7 (In Russ.)
- 25 Myazin RG. Nonalcoholic fatty liver disease, new treatment possibilities. *Medicinskii sovet = Medical advice*. 2014;13:18-20 (In Russ.)
- 26 Polunina TE. *Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni. Algoritmi diagnostiki i lechennoi taktiki. Posobie dlya vrachei obshchei praktiki, terapevtov i gastroenterologov. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Nonalcoholic fatty liver disease. Algorithm for the diagnosis and treatment tactics. Allowance for general practitioners, internists and gastroenterologists. Educational handbook]. Moscow: Media Medica; 2014. P. 32
- 27 Golabi P, Sayiner M, Fazel Y, et al. Current complications and challenges in nonalcoholic steatohepatitis screening and diagnosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015;10:63-71
- 28 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84 doi:10.1002/hep.28431 (2015)
- 29 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver diseases. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-31
- 30 Le TA, Loomba R. Management of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2:156-73
- 31 Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease: study of pathogenetic therapy. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2009;1:3-9 (In Russ.)
- 32 Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *O Clin Exp. Hepatol*. 2012;2(2):135-44
- 33 O'Shea RS, Dasarthy S, Mc Cullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28
- 34 World Health Organization. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf
- 35 Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):643-59
- 36 Kazyulin AN, Shestakov VA. Prospects for the use of herbal remedies for liver diseases. *Medicinskii sovet = Medical advice*. 2014;13:22-5 (In Russ.)
- 37 Li YM, Fan JG, Wang BY, et al. Guidelines for the diagnosis and management of alcoholic liver disease. *Digest Dis*. 2011;12:45-50
- 38 Zhuravlev LV, Krivososov EM. Comparative characteristics of hepatoprotective funds: the key to the rational use of. *Suchasna gastroenterologiya = Modern gastroenterology*. 2013;4(72):35-41 (In Russ.)
- 39 Kramarev SA. Modern Hepatoprotection in hepatology. *Dityachii likar = Children's doctor*. 2011;1:5-9 (In Russ.)

ТҰЖЫРЫМ

А.В. НЕРСЕВ, З.М. ЖАНКАЛОВА, А.М. РАЙСОВА, Д.А. ҚАЙБҰЛЛАЕВА, А.Е. ДЖҰМАБАЕВА, М.С. НОВИЦКАЯ, Ю.П. ШУМКОВ, К.С. ҚАЛИАСКАРОВА, В.С. РАХМЕТОВА, Ш.Б. АЛИЕВА, Д.Е. КУШИМОВА, И.А. ЛОЗИНСКАЯ, О.Б. ЦОЙ, В.З. ГАБДУЛЛОВА, Т.Д. БРАБАНДЕР, В. О. МОСИН
 ҚР ДСМ кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
БАУЫРЫ АУЫРАТЫН АМБУЛАТОРЛЫҚ ПАЦИЕНТТЕРДІҢ (СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ГЕПАТИТ, БАУЫР СТЕАТОЗЫ, ҚАНТ ДИАБЕТІ МЕН СЕМІЗДІК САЛДАРЫНАН ПАЙДА БОЛҒАН БАУЫР АУРУЛАРЫ) ЖӘНЕ РЕАЛДЫ ПРАКТИКА ЖАҒДАЙЫНДА СТАНДАРТ ТЕРАПИЯҒА ТОЛЫҚТЫРУ РЕТІНДЕ ЭССЕН-

ЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н ҚАБЫЛДАУШЫЛАРДЫҢ СИПАТТАМАСЫ (REPAIR көпорталықты зерттеу нәтижелері)

Бауырдың созылмалы аурулары бүкіл әлемде денсаулық сақтау саласының елеулі проблемасына айналып отыр, ол жиі жағдайларда мүгедектікке және адам өліміне әкеп соғады. Қазіргі уақытта ең көп таралған ауру түрі ретінде бауырдың алкогольді емес семіздіктүрі (НАЖБП) саналады. Кейбір деректерге қарағанда, АҚШ халқының НАЖБП-тан зардап шегіп отырған бөлігі 20-40% құрайды. Ауру құрылымында маңызды рөлді вирустық гепатиттер де атқарып отыр, бұл миллиондаған адам үшін ғаламдық проблема болып табылады және бауырдың алкогольді ауруы (АБП) да кеңінен таралған. Бауыр ауруының аталған бүкіл түрлері соңғы сатыларында фиброз бен цирроздың, кей жағдайларда бауыр карциномының ұласуына әкеп соғады. Сол себепті адам өміріне қауіп төндіретін мұндай жағдайлардың алдын алу кезінде уақытылы әрі дұрыс ем қабылдау мен гепатопротекторлар маңызды роль атқарады.

Зерттеудің мақсаты. Зерттеудің басты мақсаты алғаш рет диагноз қойылған амбулаторлық пациенттердің профилін анықтау және бауыр ауруы бұрын білінген әрі реалды клиникалық терапия жағдайында стандарт терапияға қосымша ретінде Эссенциале® форте Н қабылдап келгендерді қарастыру болған. Қосымша түрде Эссенциале® форте Н мен басқа препараттардың берілуі практикасы бағаланған және реалды клиникалық практика жағдайында Эссенциале® форте Н-мен емдеу режимінің сақталуы дәрежесі назарға алынған.

Материал және әдістері. Бұл суреттеуші кросс-секциялық (регистр), интервенциялық емес, көп орталықты бақылау (REPAIR) 64 зерттеу орталығында жүргізілген, олар Қазақстан Республикасының 5 қаласында (Астана, Алматы, Ақтөбе, Қарағанды және Шымкент) орналасқан. Зерттеу екі кезең бойынша жүргізілді. Бірінші кезең – Эссенциале® форте Н алып келген пациенттердің профилін бағалау үшін регистр құру және бұл препараттың тағайындалуы практикасын зерттеу. Зерттеу критерийлеріне сай келетін 1514 пациент қатыстырылды, оның ішінде 1505 пациенттің мәліметтері статистикалық талдамаға енгізілді. Екінші кезеңге қатысу үшін жүйелі түрде 300 адам іріктеп алынды. Әр дәрігер қайталама келуге Эссенциале® форте Н қабылдап келген алғашқы бес пациентті шақырып отырды, ондағы мақсат, терапияны қаңшалықты тұрақты алғандарын анықтау болатын. Бүкіл терапевтикалық және диагностикалық процедуралар мақұлданды нұсқауларға сай стандарт практикаға сәйкес орындалып отырды.

Нәтижелері және талқылауы. REPAIR зерттеуінің нәтижелері көрсеткендей, бауырдың созылмалы аурулары проблемасы аса өзекті мәселе. 1505 пациенттің деректері статистикалық талдамаға енгізілді, олардың жасы 15-66 жас аралығында. 1446 пациент (96,1%) бұл зерттеуді Хаттамаға сәйкес аяқтады. Пациенттердің орташа жасы $49,9 \pm 11,1$ құрады. Жалпы пациенттердің 848 (56,5%) әйел адамдар, 652 (43,5%) – ер адамдар. Зерттеудің бастапқы кезеңінде анамнез мәліметтері, бастауыш тексеріс, зерттеудің лабораториялық және инструментальды әдістерінің нәтижелері талданды. Бүкіл процедуралар пациенттерді стандартты емдеу шеңберінде жүргізілді. Бауыры ауыратын қарауға іліккен пациенттерде аса көп ауру түрі бауыр стеатозы болды (32,2%), семіздікке байланысты бауыр аурулары (25,8%). 2-ші рет қаралуға шақырылған 300 пациенттің ішінде 28 адам (9,3%) өздерін емдеген дәрігерге терапияны үзгендері туралы айтты (күніне бір реттен артық), 5 пациент (1,7%) кезекті дозаны алмағандарын айтты, 7 пациент (2,3%) өзбетінше істеген. 300 пациенттің ішінен толықтай емдеу курсы 241 адам (80,3%) аяқтады, терапияны аяқтамағаны 59 адам (19,7%). 274 пациенттің ішінен 86 адам (31,4%) белгілі нәтижелерге қарағанда толықтай сауыққан, 164 (59,9%) жағдайы әжеп тәуір жақсарған. Бақылау барысында жеңіл дәрежедегі жағымсыз құбылыстардың үш жағдайы анықталған.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеудің нәтижелері көрсеткендей,

бауырдың созылмалы аурулары өзекті әлеуметтік және медициналық проблема ретінде қалып отыр. Зерттеу реалды практика жағдайында стандарт терапияға қосымша ретінде Эссенциале® форте Н алып келген пациенттер туралы жазып шығуға және олардың ауруларына сипаттама беруге мүмкіндік берді. Алынған деректер бауыры ауыратын амбулаторлық пациенттерге тағайындалған емді жазып шығуға және Эссенциале® форте Н терапиясының дұрыстығын бағалауға мүмкіндік берді. Алынған деректер көрсеткендей, көптеген пациенттер және дәрігерлер Эссенциале® форте Н емдеу нәтижелеріне қанағаттанған.

Негізгі сөздер: бауырдың созылмалы аурулары, бауырдың алкогольді емес семіздік ауруы, стеатоз, вирустық гепатиттер, бауырдың алкогольді ауруы, Эссенциале® форте Н.

S U M M A R Y

A.V. NERSESOV, Z.M. ZHANKALOVA, A.M. RAISOVA, D.A. KAIBULLAYEVA, A.E. DZHUMABAYEVA, M.S. NOVITSKAYA, YU.P. SHUMKOV, K.S. KALIASKAROVA, V.S. RAKHMETOVA, SH.B. ALIEVA, D.E. KUSHIMOVA, I.A. LOZINSKAYA, O.B. TSOY, V.Z. GABDULLOVA, T.D. BRABANDER, V.O. MOSIN

Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the MH of the RK, Almaty c., Republic of Kazakhstan

CHARACTERIZATION OF OUTPATIENTS SUFFERING FROM LIVER CONDITIONS (CHRONIC VIRAL HEPATITIS, HEPATIC STEATOSIS, HEPATIC DISEASE RELATED TO DIABETES OR OBESITY) MANAGED UNDER REAL LIFE CONDITIONS AND RECEIVING A TREATMENT WITH ESSENTIALE® AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT TO STANDARD CARE (the results of multicenter study REPAIR)

Chronic liver diseases is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease. By some estimates, it affects 20–40% of the population in the USA. Viral hepatitis and alcoholic liver disease (ALD) are a global problem for millions of peoples. These liver disease at later stages lead to the formation of fibrosis and cirrhosis, and in some cases of carcinoma of the liver. Thus, a huge role in the prevention of life-threatening conditions, plays a timely and adequate treatment, including and hepatoprotectors.

Aim. To characterize under conditions of real life, the profile of consecutive outpatients with newly diagnosed or known diagnosis of chronic liver diseases and receiving a treatment with Essentiale® as an adjunctive treatment to standard care. Other objects are to identify prescribing practices of Essentiale® Forte N and other drugs; to evaluate under conditions of real life treatment compliance to Essentiale® Forte N.

Material and methods. This multicenter study (REPAIR) included 64 research centers in 5 cities of Kazakhstan: Astana, Almaty, Aktobe, Karaganda and Shymkent. The study was conducted in two stages. First step: register was created to evaluate the profile of patients treated with Essentiale® Forte N, and the study of the practice of use of this drug. 1514 patients overall participated in the study, and data about 1505 patients were included in the statistical analysis. The second stage: there were consistently selected 300 people. Each researcher invited at the second visit of the first five patients treated with Essentiale® Forte N, to assess their adherence to therapy. All diagnostic and therapeutic procedures were performed in accordance with standard practice guidelines approved.

Results and discussion. Study results showed that the problem of chronic liver disease is very relevant. These 1505 patients who met the inclusion criteria were included in the statistical analysis. 1446 patients (96.1%) completed the study according to Protocol. The average age of the patients was $49,9 \pm 11,1$ years. Total of 848 patients (56.5%) were female, 652 (43.5%) – men. In the first stage of the study were analyzed anamnesis, initial examination, the results of laboratory and instrumental methods of examination. All procedures were performed under the standard examination of patients. The most frequent of liver disease diagnosis among the patient enrolled

were: Liver steatosis (32.2%) and Obesity-related disease (25.8%). Among 300 patients invited to Visit 2, 28 patients (9.3%) informed their physician about long interruptions (more than 1 day), 5 patients (1.7%) – about often skipping a dose, 7 patients (2.3%) changed dosage by themselves and 19 patients (6.3%) stopped taking the drug. Thus, 241 (80.3%) completed the full course of treatment, and 59 people (19.7%) did not finish the treatment. 86 of 274 patients (31.4%) with known outcomes fully recovered and 164 (59.9%) experienced significant improvement. Over the entire period of observation it was identified in all 3 adverse events (AE) were mild.

Conclusions. The results investigations showed that chronic

liver disease continue to be a topical social and medical problem. The study performed allowed to describe patient and disease characteristics of the patients receiving Essentiale® Forte N as adjunctive treatment to standard care. The data obtained allowed to describe the treatment prescribed to outpatients suffering from liver disease conditions and to evaluate the compliance to the treatment with Essentiale® Forte N. Most of the patients and physicians were satisfied with the results of the treatment with Essentiale® Forte N.

Key words: chronic liver diseases, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), viral hepatitis, alcoholic liver disease, Essentiale® Forte N.

Для ссылки: Нерсесов А.В., Жанкалова З.М., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Шумков Ю.П., Калиаскарова К.С., Рахметова В.С., Алиева Ш.Б., Кушимова Д.Е., Лозинская И.А., Цой О.Б., Габдуллова В.З., Брабандер Т.Д., Мосин В.О. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики (результаты многоцентрового исследования REPAIR) // *Medicine (Almaty)*. - 2017. - No. 9 (183). - P. 123-137

Статья поступила в редакцию 04.09.2017 г.

Статья принята в печать 11.09.2017 г.