

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, В.В. Харченко, д.м.н., професор, І.А. Коруля, к.м.н., Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ентеросгель і його роль у покращенні якості життя хворих на стеатотичну хворобу печінки із синдромом надлишкового бактеріального росту

Частота стеатотичної хвороби печінки (СХП) у популяції становить від 10 до 40%. У більшості країн світу її поширеність складає 20-40% дорослого населення; СХП посідає перше місце серед усіх захворювань печінки. Серед причин захворювання основними є інсулінорезистентність, ожиріння, цукровий діабет. Ожиріння – найбільший фактор ризику накопичення ліпідів усередині гепатоцитів, але частина пацієнтів із СХП має нормальну або навіть знижену масу тіла. Дослідження останніх років показали, що в розвитку СХП та її прогресуванні значна роль належить функціональному стану кишечника, а саме синдрому надмірного росту бактерій [4, 20].



Бар'єр слизової оболонки кишечника – це функціональна одиниця, що складається з кишкової мікробіоти, слизового шару, який містить антимікробні продукти і секреторний IgA, а також епітелію, побудованого зі спеціалізованих клітин, з'єднаних міжклітинними з'єднаннями, кишкової лімфоїдної тканини. Слиз, котрий виділяється клітинами кишечника, перешкоджає прямому контакту кишкових мікроорганізмів з епітелієм. Отже, кишковий бар'єр відіграє роль як фізичного, так і імунологічного бар'єра [4, 6, 7].

Патологічна мікробна колонізація кишечника зумовлює численні та різноманітні порушення, які включають пряме ушкодження слизової оболонки, конкуренцію з господарем за поживні речовини, що спричиняє розвиток синдрому мальабсорбції. Збільшення популяції кишкових бактерій та продуктів їхньої життєдіяльності супроводжується розвитком підвищеної проникності слизової кишки, проникненням антигенів і розвитком запалення, ендотоксемії, а також бактеріальної транслокації. Наслідками синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) для здоров'я є насамперед порушення всмоктування (зокрема, вітаміну В₁₂, заліза, холіну, жирів, вуглеводів, білків) і де-кон'югація жовчних кислот [5, 6, 9, 15, 20]. Порушення функціонування осі «кишечник – печінка», що може сприяти прогресуванню СХП, спричиняє системне запалення, розвиток психоемоційного стану пацієнтів. Якісні та кількісні порушення мікробіому кишечника, зокрема ріст грамнегативних бактерій, типових для СНБР, зумовлюють зменшення різноманітності бактерій і продукування прозапальних молекул, як-от ліпополісахариди, етанол, триметиламін, що поглиблює метаболічні порушення в хворих на СХП незалежно від маси тіла [16, 17, 20].

Клініка СХП на тлі СНБР у більшості випадків є неспецифічною; проявляється явищами інтоксикаційного синдрому: підвищена втома, зниження працездатності, нудота, головні болі, зміни з боку шкіри, безсоння вночі, сонливість удень, порушення психоемоційного стану, розвиток депресії, іпохондричного синдрому, а також розлади травлення – метеоризм, несприйняття деяких продуктів, послаблення випорожнень, закреп. Зазначені симптоми значно погіршують якість життя (ЯЖ) пацієнтів [4, 5, 8, 20].

Метод ентеросорбції є складовою еферентної (з лат. *efferens* – той, що виводить) терапії, до якої належать гемоперфузія, перитонеальний діаліз, гемосорбція, гемодіаліз, плазмаферез тощо. Останні методи застосовуються рідко за тяжких інтоксикаційних станів; ентеросорбція – доступне та легко виконуване лікування, його можна застосовувати як у профілактиці інтоксикації, так і в лікуванні багатьох захворювань людини. Інколи ентеросорбція є доцільнішою за гемоперфузію, під час якої відбувається очищення крові, лімфи, плазми, однак токсичні речовини продовжують надходити до крові з кишечника; інвазивні методи очищення організму від токсинів бажано проводити на тлі ентеросорбції.

Про застосування ентеросорбентів у медицині відомо давно. В медичних трактатах містяться відомості про застосування деревного вугілля, деревної золи, глини в Київській Русі, Стародавньому Єгипті, Греції, Індії при отруєннях, діареї, інших хворобах. Авіценна вперше запропонував використовувати метод ентеросорбції як із лікувальною, так і з профілактичною метою. Лігнін використовувався в німецькій армії під час Другої світової війни, а також після Чорнобильської катастрофи в зоні радіоактивного забруднення [3, 13].

Ентеросорбція – один із найбезпечніших і найефективніших методів виведення токсичних речовин, заснований на прийомі всередину середників, здатних поглинати токсичні речовини ендogenousного й екзогенного походження в просвіті шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Дослідження свідчать про високу ефективність ентеросорбції у комплексному лікуванні різних захворювань. Завдяки селективній адсорбції токсинів у ШКТ у хворих зменшуються ознаки інтоксикації, покращується загальний стан здоров'я (33) [3, 7, 13].

Що таке сорбент? Латинське слово *sorbere* означає «поглинати», тому під сорбентами розуміють різні рідкі чи тверді речовини у вигляді таблеток, порошку, стружки, рулонів, гранул, гелю, які використовуються для сорбції – видалення речовин у результаті адсорбції – поверхневого зчеплення молекул токсину, а також абсорбції – повного поглинання молекул, з котрими вони контактують. Безпека та зручність застосування ентеросорбентів, можливість їхнього комбінування з іншими препаратами дозволяє індивідуалізувати лікування, уникнути побічних ефектів медикаментозної терапії, крім того, підвищити її ефективність. Ентеросорбенти, що мають високу сорбційну здатність, активну поверхню, не розщеплюються в ШКТ, а завдяки своїй пористій структурі взаємодіють на межі розподілу з токсином шляхом його накопичення та фіксації, а також зниження концентрації у середовищі, крім того, завдяки іонному обміну, тобто заміні іонів на поверхні сорбенту сорбат-іонами (іонами токсину), комплексоутворенням, який включає процес нейтралізації, транспорту, видалення антигенів, біохімічно активних речовин: ліпідів, білірубину, холестерину тощо з організму. Відома вибіркова сорбція різноманітних органічних сполук (амінокислот, холестерину, вільних жирних кислот). Окрім того, ентеросорбенти мають додаткові властивості, як-от обволікувальна та цитопротекторна дія; утворення агрегатів і флокулятів, що містять мікроби і віруси; пряма бактерицидна дія; до того ж вони змінюють хімічний склад кишкового вмісту, несприятливий для розмноження патогенної мікрофлори [2, 3, 7, 8, 10].

Однією із важливих властивостей ентеросорбентів є площа активної поверхні, яка визначає високу сорбційну здатність щодо токсинів, а також відсутність токсичних і алергічних властивостей, вибірковість дії з мінімальною втратою есенціальних речовин. Площа

активної поверхні ентеросорбенту залежить від розміру частинок. Що меншим є розмір частинок, то більшими будуть загальна площа активної поверхні та сорбційна здатність ентеросорбенту.

Наразі на фармацевтичному ринку існує значна кількість ентеросорбентів, що відрізняються за лікарською формою: порошки, таблетки, гранули, пасти, харчові добавки, а також за хімічним складом, селективністю і механізмом дії.

За хімічним складом і природою виокремлюють вугілля, силікагелі, алюмосилікати, органо-мінеральні/композиційні сорбенти; за селективністю ентеросорбенти розподіляються на селективні, моно-, бі-, поліфункціональні та неселективні; за механізмами сорбційних властивостей – адсорбенти, абсорбенти, іонообмінні матеріали, комплексоутворювачі, сорбенти з комбінацією різних механізмів дії.

Терапевтична дія ентеросорбентів обумовлена сорбцією екзотоксинів, що надходять *per os*, а також токсинів, котрі виділяються із секретатами слизових оболонок, печінки, підшлункової залози; сорбцією продуктів гідролізу, хворобоутворювальних бактерій; зв'язуванням газів; запобіганням або послабленням токсико-алергічних реакцій; зниженням метаболічного навантаження на органи виділення, детоксикацією; корекцією обмінних процесів (табл. 1). Ентеросорбенти також сприяють відновленню цілісності слизових оболонок ШКТ, поліпшенню перистальтики кишечника. Завдяки такому діапазону дії ентеросорбенти широко застосовуються в гастроентерології, токсикології, гепатології, нефрології, при інфекційних хворобах, в алергології, дерматології, хірургії, онкології, наркології [3, 4, 8, 13, 14].

Таблиця 1. Розподіл ентеросорбентів за механізмом та особливостями дії		
Ентеросорбент	Механізм дії	Особливості дії
Ентеросорбенти вугільні (активоване вугілля)	Сорбція газів, токсинів, солей металів, продуктів метаболізму ліків	Ушкодження слизової оболонки травного тракту; не рекомендується при виразках ШКТ, гемороїдальних кровотечах
Ентеросорбенти на основі смол, полімерів і неперетравлюваних ліпідів (холестирамін)	Зв'язування бактеріальних токсинів, жовчних кислот, пепсину	Спрямована зміна внутрішнього середовища організму (зниження кислотності шлункового соку)
Синтетичні кремнієві ентеросорбенти (Ентеросгель)	Сорбційно-детоксикаційна дія (метаболіти, токсини, продукти метаболізму ліків); цитопротекторна та бактеріостатична дія	Для профілактики та лікування захворювань інфекційного і неінфекційного генезу (дозволено за вагітності, лактації, при ерозивно-виразкових захворюваннях ШКТ)
Природні кремнієві ентеросорбенти (біла глина, атапульгіт, діосмектит)	Протидіарейна дія	Для лікування діареї
Натуральні харчові волокна (целюлоза, альгінати, пектини, хітозан)	Зв'язування токсинів	Затримка води, зв'язування токсичних речовин

Продовження на стор. 6.

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Г.А. Анохіна, д.м.н., професор, В.В. Харченко, д.м.н., професор, І.А. Коруля, к.м.н., Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ентеросгель і його роль у покращенні якості життя хворих на стеатотичну хворобу печінки із синдромом надлишкового бактеріального росту

Продовження. Початок на стор. 5.

Лікування ентеросорбентами має свої особливості. Їхній прийом не слід поєднувати з іншими препаратами; або інтервал між прийомами має становити не менше 1,5-2 год. Це обумовлено тим, що в період прийому сорбентів можлива сорбція мінералів та інших корисних речовин, тому важливим є також дотримання показань, протипоказань і тривалості курсу лікування. Для високого клінічного ефекту ентеросорбентів важливим є своєчасність їхнього призначення, тобто що раніше, то краще.

Серед значної кількості ентеросорбентів на особливу увагу заслуговують кремній-вмісні ентеросорбенти – на основі кремнію діоксиду колоїдного, що складається з непористих, майже сферичних частинок, які внаслідок фізико-хімічної взаємодії об'єднуються в агрегати розміром від 100 до 200 нм; гідрогелі та ксерогелі метилкремніевої кислоти, що мають структуру просторово-зшитой глобулярної пористої матриці, де розмір глобул становить від 7 до 15 нм. Глобули з'єднуються між собою, формуючи пори, радіус яких перевищує 100 нм. Слід зауважити, що наукових досліджень стосовно ефективності ентеросорбентів на належному рівні в світовій літературі бракує.

Найвивченішим серед кремній-вмісних ентеросорбентів є Ентеросгель – кремній-органічна сполука гідрогелю метилкремніевої кислоти, яка утворюється з метилсилоксану шляхом поліконденсації; складається з мікроглобул, котрі містять пористий простір, заповнений водою; вони з'єднуються в більші частинки (розміром <250 мкм), утворюючи гідрогель. Гель є аморфним і не розчиняється у воді. Завдяки своїй гелеподібній природі Ентеросгель має унікальну пористу структуру з питомою поверхнею 150-250 м²/г сухої маси. Він має пори в діапазоні мікропор (діаметр складає <2 нм), але переважно спостерігаються широкі мезопори та маленькі макропори в діапазоні від 2 до 100 нм у діаметрі. Ентеросгель ефективно адсорбує середньомолекулярні токсичні речовини екзо- й ендогенного походження (білірубін, сечовина, пептиди, холестерин), білки (500-700 мг/г), мікроорганізми, віруси (10⁸-10¹⁰ мікробних тіл/г), низькомолекулярні речовини (аміни, катіонні ПАР, водорозчинні алкалоїди, основні барвники), продукти незавершеного метаболізму, інкорпоровані радіонукліди; він природним шляхом виводить їх з організму. Ентеросгель усуває прояви токсикозу, покращує функцію кишечника, печінки, нирок, нормалізує показники крові та сечі [2, 3, 7, 8, 10].

Ентеросгель має декілька механізмів для ефективного виведення токсинів з організму; взаємодіє із широким спектром шкідливих речовин у кишечнику, включаючи бактерії, токсини, важкі метали тощо. Ці токсини зв'язуються з поверхнею завдяки наявності метильних груп, які надають Ентеросгелю гідрофобних властивостей. Токсини за накопичення в порах Ентеросгелю знижують їхню концентрацію в просвіті ШКТ. Ще одним механізмом детоксифікувальної дії Ентеросгелю є іонний обмін на поверхні сорбенту, коли іони токсину замінюються іонами сорбенту, що дозволяє Ентеросгелю бути як гідрофільним, так і гідрофобним, крім того, сорбувати ширший спектр токсичних речовин, що відрізняє його від інших сорбентів. Окрім того, Ентеросгель має здатність до комплексоутворення, який включає складний процес нейтралізації, транспортування та виведення шкідливих сполук, як-от антигени та кінцеві продукти метаболізму [2, 10, 11].

Ентеросгель – ентеросорбент, який зарекомендував себе як безпечний лікарський препарат

На ринку України є багато ентеросорбентів у формі дієтичних добавок; вони не призначені для профілактики чи лікування, а лише доповнюють основне лікування і до реєстру лікарських засобів не внесені, тобто дієтичні добавки не є лікарськими засобами в розумінні Закону України «Про лікарські засоби». Варто пам'ятати, що дієтичні добавки – це передусім добавки

до їжі та раціону людини загалом. На сьогодні в Європейському Союзі розроблено серйозні законодавчі бази стосовно виробництва, сертифікації, перевірки дієтичних добавок; в Україні не всі добавки проходять належну перевірку та вивчаються щодо безпечності й ефективності перед їхнім випуском у продаж. Ентеросорбенти належать до препаратів, які не приймають щодня, тому вони не можуть вноситися до категорії добавок; їхня реєстрація потребує такого самого підходу, як і до інших медичних препаратів. Лікарський засіб Ентеросгель в Україні пройшов необхідні клінічні дослідження, а в Європейському Союзі він належить до медичних виробів класу ІІа. Саме його застосування зазначено в державних рекомендаціях для лікування широкого спектра патологій: від гострих кишкових інфекцій до побічних ефектів хіміо- та променевої терапії. Ентеросгель широко використовується для лікування токсикозів у багатьох країнах світу та має достатню доказову базу ефективності й безпеки. Результати останнього подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження Ентеросгелю для лікування хворих із синдромом подразненого кишечника з діареєю продемонстрували ефективність сорбенту протягом трьох фаз досліджень; крім зменшення кишкової симптоматики, виявлено корисний вплив на ЯЖ пацієнтів. Після закінчення дослідження значна частка пацієнтів (80,9%) вирішила продовжити прийом безрецептурного Ентеросгелю після завершення пробного лікування, що свідчить про загальну задоволеність хворих і добру переносимість лікування.

Ентеросгель продемонстрував сприятливий профіль безпеки, про що свідчить низький відсоток пацієнтів із побічними ефектами. Виробництво Ентеросгелю має сертифікат відповідності вимогам Належної виробничої практики (сертифікат GMP). Ентеросгель використовують у багатьох країнах світу, включно зі США. В Європі протягом >10 років проводиться постмаркетинговий нагляд за лікуванням Ентеросгелем, який включає маленьких дітей і вагітних [7, 10, 11, 13].

СХП на тлі СНБР потребує певних дієтичних обмежень, як-от зменшення споживання продуктів, збагачених клітковиною, бобових, горіхів, молока, жирних страв. Харчові обмеження певною мірою погіршують психоемоційний стан хворих і ЯЖ. Поліпшення ЯЖ є одним з основних критеріїв ефективності та прихильності пацієнта до лікування. Для оцінки ЯЖ використовували українську версію опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч. Опитувальник SF-36 складається із 36 запитань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), 33, життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕ), та психічне здоров'я (ПЗ). Результати отримують у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами та двома категоріями (фізичний і психічний компоненти здоров'я). Фізичний статус хворого оцінюється за п'ятьма шкалами (ФФ, РФ, ІБ, 33, ЖА), психосоціальний статус також характеризують п'ять шкал (РЕ, СФ, ПЗ, 33, ЖА), причому показники 33 та ЖА визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. Показники кожної шкали варіюють від 1 до 100, де 100 – повне здоров'я [1].

Мета цього дослідження – оцінка ЯЖ хворих на СХП, асоційовану із СНБР, і впливу лікування із застосуванням Ентеросгелю ЕкстраКапс.

Матеріали та методи

Обстежено 56 хворих на СХП, асоційовану із СНБР, віком від 38 до 56 років. Використовували загальноклінічні методи обстеження: антропометричні, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини,

лабораторні, біохімічні дослідження показників функціонального стану печінки, копрологічного та бактеріологічного дослідження фекалій. Для оцінки ЯЖ застосовували опитувальник SF-36.

Залежно від лікування пацієнтів розподілили на дві групи: основну групу, до якої увійшли 36 хворих, які отримували рифаксимін по 400 мг 3 р/добу протягом 14 днів та Ентеросгель ЕкстраКапс по 2 капсули 3 р/день із часовим проміжком між прийомами рифаксими́ну й Ентеросгелю ЕкстраКапс, що становив 2 год; контрольну групу становили 20 учасників, яким призначали рифаксимін по 400 мг 3 р/добу впродовж 14 днів.

Результати й обговорення

Загальний стан здоров'я хворих на СХП, асоційовану із СНБР, був задовільним. Провідним клінічним синдромом захворювання були скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, безсоння, дратівливість, періодичні болі в животі з порушеннями випорожнень, обумовленими неправильним харчуванням.

Дані щодо ЯЖ в обстежених хворих на СХП наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники ЯЖ хворих на СХП на тлі надмірної маси тіла згідно з результатами опитувальника SF-36					
Шкали (в балах)	Здорові (18)	Основна група (n=36)		Контрольна група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФФ	83,6±3,8	45,6±2,5*	64,3±3,2**	46,1±2,3*	51,4±2,9
РФ	76,1±2,5	36,7±2,1*	51,2±2,9**	37,4±2,5*	40,4±2,3
ІБ	85,3±2,2	70,3±2,3*	81,1±3,0**	72,1±2,3*	76,3±2,9
33	80,2±3,5	50,2±2,5*	71,4±4,2**	51,2±2,8*	60,2±3,4
ЖА	91,6±5,2	41,6±3,2*	70,6±4,7**	42,1±3,4*	52,1±3,9
СФ	85,9±4,2	65,9±3,2*	71,2±3,7**	63,3±3,1*	66,6±2,1
РЕ	87,9±5,6	47,9±2,6*	65,7±3,1**	48,3±2,4*	56,8±2,7
ПЗ	88,9±5,1	64,9±3,1*	78,8±3,6**	63,9±2,8*	66,7±3,3

Примітка: * статистично достовірно порівняно з даними до лікування.

Застосування в лікуванні хворих на СХП, асоційовану із СНБР, Ентеросгелю ЕкстраКапс може підвищувати ефективність лікування, сприяти покращенню показників ЯЖ. У хворих основної групи після лікування спостерігається статистично достовірне підвищення показників, які характеризують фізичний статус пацієнтів, – ФФ, РФ, ІБ, 33, ЖА (p<0,05 у всіх випадках). Покращення фізичного статусу супроводжувалося підвищенням психосоціального стану, який відображено в шкалах РЕ, СФ, ПЗ, 33, ЖА. Підвищення деяких із них було менш суттєвим, проте достовірним, що пояснюється також суто соціальним станом учасників, який меншою мірою (на відміну від фізичної шкали) залежить від ураження печінки.

Значне покращення ЯЖ хворих на СХП основної групи можна пояснити детоксикаційним ефектом сорбенту Ентеросгель ЕкстраКапс, що, імовірно, не лише сприяв детоксикації, а й зменшував апетит пацієнтів, а це дозволяло хворим основної групи чітко дотримуватися дієтичних рекомендацій.

Висновки

Застосування сорбенту Ентеросгель ЕкстраКапс у лікуванні хворих на СХП, асоційовану із СНБР, може покращувати ЯЖ пацієнтів шляхом зменшення синдрому ендогенної інтоксикації та ефективного усунення проявів кишкової диспепсії.

Список літератури знаходиться в редакції.