



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**

лекарственных средств и медицинских изделий

ISSN 2310-6115

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

#2 АПРЕЛЬ 2022 Г.

**ҚАЗАҚСТАН ФАРМАЦИЯСЫ  
PHARMACY OF KAZAKHSTAN**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ, ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАЦИИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ**  
лекарственных средств и медицинских изделий

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств и медицинских изделий.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств и медицинских изделий, оперативные материалы Минздрава РК и Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Публикация научной статьи\*  
(объемом до 10 страниц) - **15 000 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на обложке - **70 349 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов на внутренних страницах - **64 629 ТЕНГЕ**

Размещение рекламных  
материалов в формате  
социальной рекламы (коллаж) - **29 900 ТЕНГЕ**

Примечание: \*за каждую страницу свыше 10 страниц,  
доплата 1000 тенге за страницу



РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств  
и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан

#### Главный редактор

Р.С. Кузденбаева

#### Редакционный совет

А.И. Гризодуб (Украина)  
Д.В. Гринько (Беларусь)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
Ш.С. Калиева (Казахстан)  
И.Р. Кулмагамбетов (Казахстан)  
В.Н. Локшин (Казахстан)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Т.С. Нургожин (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Россия)  
Д.А. Сычѐв (Россия)  
Елена Л. Хараб (США)

#### Редакционная коллегия

Н.Т. Алдиярова  
А.Е. Гуляев  
П.Н. Дерябин  
М.И. Дурманова  
Х.И. Итжанова  
А.Т. Кабденова  
Ж.А. Сатыбалдиева  
З.Б. Сахипова  
Е.Л. Степкина  
А.У. Тулегенова

#### Адрес редакции:

050004, РК, г. Алматы,  
пр. Абылай хана, 63, оф. 305,  
тел.: +7 (727) 273 11 45,  
E-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz);  
веб-ресурс: [www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz).

Журнал зарегистрирован  
Министерством культуры,  
информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.

Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж от 19.03.2003 г.

Контактные телефоны:

+7 (727) 273 11 45

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации основных результатов научной деятельности (приказ Комитета от 10.07.12 г., №1082), индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки [elibrary.ru](http://elibrary.ru)).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых интернет источников.



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРГАНИЗАЦИЯ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

- А.А. АЛЬМУРЗАЕВА, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, М.З. АШИРОВ, З.А. ДАТХАЕВА.** «Конкурентоспособность фармацевтической промышленности: Индикаторы и критерии оценки».....4

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

- S.N. KNAAYATOVA, A.A. NAURYZBAYEVA, N.I. ABUBAKIROVA, R. TALGATKYZY, YE.ZH. SADUAKASSOVA, A.K. BAIKADAM, ZH.S. AMANKULOVA.** Evaluation of vaccinated and unvaccinated patients with covid-19 hospitalized in the infectious disease hospital.....9
- K.M. AKHMETOVA, A.A. ABDULDAYEVA, A.V. ALYEV, E.D. DALENOV, T.A. VOCHSHENKOVA, A.F. SULEIMANOV.** Status of actual nutrition in persons of reproductive age with metabolic syndrome.....17
- С.А. АЛМАС, Н.М. БИДАН, Б.Б. БОЛАТ, Э.А. СЕРИКБАЕВА, У.М. ДАТХАЕВ, О.Д. НЕМЯТЫХ.** COVID-19 ауруын жұқтырған балаларда қолданылатын емдеу тәсілдеріне салыстырмалы бағалау.....24
- М.М. МИРСАЛИЕВ, В.К. ИСРАИЛОВА, Г.К. АЙТКОЖИН, Д.А. КОЖАМБЕРДИЕВА.** Белки острой фазы и маркеры воспаления у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией в сочетании с артериальной гипертензией.....31
- А.К. АЯЗБЕКОВ, Н.Т. ПАЧЧАХАНОВА, Э.Е. ДҮЙСЕБАЕВА, И.К. ХАБИБУЛЛАЕВА, А.А. АМАНГЕЛДІ.** Гестациялық тромбозитопения, жүктілік және босану ерекшеліктері.....38
- Л.М. БЕГІМБЕКОВА, Э.Н. АЛИЕВА, И.С. САРКУЛОВА.** Жас шамалары әр түрлі әйелдерде жүктіліктің барысы мен босанудың нәтижесі.....43
- А.М. ИСАЕВА, Л.Т. ЕРАЛИЕВА, А.К. КАТАРБАЕВ, А.Ж. ТАНИРБЕРГЕНОВА, Э.С. ЛИТОШ.** Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в республике Казахстан.....48
- С.С. КУРМАНГАЛИЕВА, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ, Х.И. КУДАБАЕВА, Р.Н. ЖАНАМАНОВА, Ф.С. РАХИМЖАНОВА, Н.К. КЕНЖИНА.** Влияние микробиоты толстого кишечника на течение печеночной энцефалопатии при циррозах печени.....55
- А.М. МУСАКУЛОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.С. АУБАКИРОВА, Г.С. ЖУНУСОВА, А. БАЛМУХАНОВА, А.Х. ИБРАЕВА.** Особенности клинического течения эндокринной офтальмопатии.....62
- А.М. МУСАКУЛОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.С. АУБАКИРОВА, Г.С. ЖУНУСОВА, А.В. БАЛМУХАНОВА, А.Х. ИБРАЕВА.** Экзофтальм при лимфоме и эндокринной патологии орбиты.....73
- А.Ш. АМИРХАНОВА, Н. ЖЕКСЕНБАЙ, М.Ж. КИЗАТОВА, Г.К. ИСКАКОВА, Ж.С. НАБИЕВА, Ж.К. ОМАРКУЛОВА, Н.С. АЙТМУХАМБЕТОВА.** Емдік профилактикалық мақсатта қолданылатын пектин құрамды йогурттың реологиялық қасиетін зерттеу.....82

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Г.Т. НУРМАДИЕВА, Б.А. ЖЕТПИСБАЕВ, А.Ш. КЫДЫРМОЛДИНА, С.О. РАХЫЖАНОВА, А.С. САЙДАХМЕТОВА, Г.М. ТОКЕШЕВА.** Влияние фитокомпозиции на обменные процессы в первичных лимфоидных органах иммуногенеза, подвергнутых сочетанному действию гамма-излучения и оксида свинца.....89

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

- M.A. SERIKBAYEV, A.V. KUMAR, L.K. KOSHERBAYEVA, A.K. AVIKULOVA, S.A. MAMYRBEKOVA, A.Z.KUSAINOV.** Core competencies of nurses in the context of global health.....98
- NURLAN DARIBAYEV.** Questioning of patients as a method for assessing the quality of medical care. Literature review.....104
- A.A. МАМЕДАЛИЕВА, С.Б. КАЛМАХАНОВ, А.З. КУСАИНОВ.** Роль безопасности пациента в улучшении качества медицинской помощи.....109
- М.С. АМАНГЕЛЬДИЕВНА.** Жоғары медициналық білім берудегі белсенді оқыту әдістері: тараптардың пікірлері.....115
- М.А.СЕРИКБАЕВ, Г.С.БАЗАРБЕКОВА, С.А.МАМЫРБЕКОВА, А.С.КУДАРОВА, А.Б.КУМАР, А.З.КУСАИНОВ.** Практико-ориентированный подход подготовки медсестер в пульмонологической службе.....126
- Б.А. САРЫБАЕВ, Г.О. УСТЕНОВА, К.Д. АЛТЫНБЕКОВ.** Состояние и перспективы производства медицинских изделий в Республике Казахстан.....133

## ТЕХНОЛОГИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

- A.M. ERMAKHAN, K.A. MUTALIMOVA, K.A. BAIMUKHANOV, A.A. KARAU BAYEVA, K.K. KOZHANOVA, Z.B. SAKIROVA, T. AKHAYEVA, K.A. ZHAPARKULOVA.** Technological and phytochemical study of liquid extract of Ziziphora Bungeana Juz.....139
- T.C.БЕКЕЖАНОВА, А.Е.САКИПОВ, К.К.КОЖАНОВА, Л.Н.ИБРАГИМОВА, О.В.СЕРМУХАМЕДОВА, А.С. КЕЛЕКЕ.** Изучение стабильности и установление сроков хранения леденцов лекарственных с растительной субстанцией «9 ТРАВ».....145
- Г.М. ҒАНИ, К.С. ЖАКИПБЕКОВ, У.М. ДАТХАЕВ, М.З. АШИРОВ, Н.А. ЖАҚЫП, А.З. ҚҰСАЙЫНОВ.** Euphorbia Humifusa Willd. Құрамындағы химиялық компоненттер және олардың арнайы фармацевтикалық қызметтері.....150
- A.K.KURMANBAYEVA, U.M.DATKHAYEV, D.K.SATMBEKOVA, A.QABYLQAQ.** Chemical compounds of Houltuynia Cordata Thunb and their specific pharmacological activities.....155
- С.Б. АБДЫКЕРИМОВА, Л.Н. ИБРАГИМОВА, К.К. КОЖАНОВА, И.И. ТЕРНИНКО, З.Б. САКИПОВА, А.С. КЕЛЕКЕ, А. ЕРГАЛИ.** Сравнительная оценка фармакопейных требований к качеству и безопасности лекарственного растительного сырья барбариса.....160

УДК 616.36-004+616.36-008.6  
DOI

С.С. КУРМАНГАЛИЕВА<sup>1</sup>, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ<sup>1</sup>, Х.И. КУДАБАЕВА<sup>1</sup>,  
Р.Н. ЖАНАМАНОВА<sup>1</sup>, Ф.С. РАХИМЖАНОВА<sup>2</sup>, Н.К. КЕНЖИНА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Казахстан

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Казахстан

<sup>3</sup>Западно-Казахстанский высший медицинский колледж, Уральск, Казахстан

## ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НА ТЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

**Резюме.** У пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени (ЦП) наблюдается изменение состава и функциональности кишечной микробиоты. Эти изменения прогрессируют по мере увеличения степени цирроза печени. В статье описана взаимосвязь кишечной микробиоты с развитием печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

Эндогенная интоксикация неизбежно влечет за собой печеночную энцефалопатию (ПЭ). По данным нашего исследования при нарастании степени дисбиоза кишечника прогрессирует ПЭ ( $p < 0,05$ ). Была выявлена зависимость между степенью выраженности дисбиотических изменений толстой кишки и стадией ПЭ у обследованных нами больных с ЦП. Полученные результаты акцентируют внимание на роли толстой кишки в развитии ПЭ при ЦП.

**Ключевые слова:** цирроз печени, микробиота толстого кишечника, печеночная энцефалопатия, диспепсические расстройства.

С.С. Курмангалиева<sup>1</sup>, Е.Ш. Базаргалиев<sup>1</sup>, Х.И. Кудабеева<sup>1</sup>,  
Р.Н. Жанаманова<sup>1</sup>, Ф.С. Рахимжанова<sup>2</sup>, Н.К. Кенжина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ Ақтөбе, Қазақстан

<sup>2</sup>«Семей медицина университеті» КеАҚ Семей, Қазақстан

<sup>3</sup>Батыс Қазақстан жоғары медициналық колледжи Орал, Қазақстан

### БАУЫР ЦИРРОЗЫНДАҒЫ БАУЫР ЭНЦЕФАЛОПАТИЯСЫНЫҢ АҒЫМЫНА ТОҚ ІШЕК МИКРОБИОТАСЫНЫҢ ӘСЕРІ

**Түйін.** Созылмалы бауыр ауруы және бауыр циррозы (БЦ) бар науқастарда ішек микробиотасының құрамы мен функционалдық өзгерістері байқалады. Бұл өзгерістер бауыр циррозының дәрежесі жоғарылаған сайын дамиды. Мақалада бауыр циррозы бар науқастарда бауыр энцефалопатиясының дамуымен ішек микробиотасының байланысы сипатталған.

Эндогендік интоксикация сөзсіз бауыр энцефалопатиясына әкеледі. Біздің зерттеуіміз бойынша, ішек дисбиозының дәрежесінің жоғарылауымен БЭ үдемелі болады ( $p < 0,05$ ). Біз тексерген БЦ бар науқастарда тоқ ішектегі дисбиотикалық өзгерістердің ауырлығы мен БЭ сатысы арасында байланыс анықталды. Алынған нәтижелер БЦ БЭ дамуындағы тоқ ішектің рөліне бағытталған.

**Түйінді сөздер:** бауыр циррозы, тоқ ішек микробиотасы, бауыр энцефалопатиясы, диспепсиялық бұзылулар.

S.S. Kurmangaliyeva<sup>1</sup>, E.S. Bazargaliyev<sup>1</sup>, H.I. Kudabaeva<sup>1</sup>,  
R.N. Zhanamanova<sup>1</sup>, F.S. Rakhimzhanova<sup>2</sup>, N.K. Kenzhina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NCJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» Aktobe, Kazakhstan

<sup>2</sup>NCJSC «Semei Medical University» Semei, Kazakhstan

<sup>3</sup>West Kazakhstan High medical college, Uralsk, Kazakhstan

### EFFECT OF THE MICROBIOTA OF THE LARGE INTESTINE ON THE COURSE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN CIRRHOSIS

**Resume.** Patients with chronic liver disease and cirrhosis (LC) show changes in the composition and functionality of the intestinal microbiota. These changes progress as the degree of cirrhosis increases. This article describes the relationship between the intestinal microbiota and the development of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. Endogenous intoxication inevitably entails hepatic encephalopathy (HE). According to our study, HE progresses as the degree of gut dysbiosis increases ( $p < 0.05$ ). A correlation was found between the severity of dysbiotic changes in the colon and the stage of HE in the patients with LC we examined. The findings highlight the role of the colon in the development of HE in LC.

**Keywords:** liver cirrhosis, colonic microbiota, hepatic encephalopathy, dyspeptic disorders.

**Актуальность.** Изменения состава и функциональности кишечной микробиоты способствуют прогрессированию хронических заболеваний печени (ХЗП) [1]. В норме комменсальные бактерии участвуют в регуляции патогенных бактерий кишечника, выделяя противомикробные метаболиты. Микробиота кишечника также участвует в экстракции, синтезе и адсорбции метаболитов питательных веществ, поддерживает целостность кишечного эпителия и регулирует его развитие. Цирроз печени (ЦП) связан с нарушениями качества и количества кишечной микробиоты и целостности слизистой оболочки кишечника. Дисбиоз и дисфункция кишечного барьера непосредственно связаны с патогенезом компенсированного цирроза, а также с типом и тяжестью осложнений декомпенсированного цирроза, таких как бактериальные инфекции, энцефалопатия, внепеченочная недостаточность органов.

В 1998г. и 2003г. Navasa et al. and Albillos et al. представили данные, впервые предполагающие, что бактериальная транслокация и системное воспаление хронически присутствуют у неинфекционных пациентов с декомпенсированным циррозом печени [2,3]. В течение десятилетий основным механизмом хронической бактериальной транслокацией и системного воспаления при циррозе печени считались интестинальный избыточный бактериальный рост и повышенная проницаемость слизистой барьера для бактерий и бактериальных продуктов [4]. Это также было подтверждено метагеномными исследованиями, показывающими, что измененный профиль микробиоты кишечника человека связан с осложнениями цирроза печени [5].

Бактериальная транслокация - прохождение жизнеспособных бактерий или бактериальных продуктов (ассоциированных с патогенами молекулярных паттернов) PAMPs через слизистую оболочку кишечника в большой круг кровообращения. Нарушение плотных контактов кишечника позволяет PAMPs и другим микробным продуктам использовать парацеллюлярный путь между соседними эпителиальными клетками кишечника для транслокаций. Жизнеспособные бактерии используют трансцеллюлярный путь (транцитоз). PAMPs активируют иммунные клетки в собственной пластинке кишечника, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления и NO, что способствует дальнейшей дисфункции плотных соединений и вазодилатации внутренних артерий, что характеризует портальную гипертензию (Argayo V. and all, Nat Rev Dis Primers (2016)).

Одним из проявлений и грозных осложнений ЦП является печеночная энцефалопатия (ПЭ). ПЭ – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови, который является одним из важнейших факторов, определяющих прогноз заболевания печени.

В настоящее время существуют несколько гипотез развития ПЭ, одной из гипотез является «гипотеза глии» [6]. Существенное значение имеют нейротоксины, в том

числе кишечного происхождения, портальная энтеро- и колонопатия, биоценоз кишечника [7]. Дисметаболические расстройства приводят к отеку и функциональному нарушению астроглии. В свою очередь в соответствии с гипотезой «глии» гипераминоацидемия и гипераммониемия возникают в связи с нарушением метаболизма аммиака и ароматических аминокислот на фоне снижения дезинтоксикационной функции печени при ее хронических заболеваниях. Дополнительным источником аммиака в кровотоке становятся повышенное поступление белков с пищей, портосистемное шунтирование и всасывание метаболитов кишечной флоры [6].

Увеличение содержания потенциально патогенных бактерий приводит так же к повышению образования эндотоксинов, которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсических веществ. Около 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными бактериями. Конкретными повреждающими механизмами в этом случае являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободно радикального окисления, индукция апоптоза. Наблюдается прямая взаимосвязь между характером изменения микрофлоры кишечника и формированием ПЭ за счет повышенного образования эндотоксинов и аммиака, возникающего при дисбиозе кишечника, способного стать триггерным фактором развития печеночной энцефалопатии при ХЗП [8].

В то же время на микробиоту кишечника могут влиять различные внутренние и внешние факторы, такие как этническая принадлежность, возраст, особенности питания, сопутствующие заболевания [9].

Микробиота кишечника, содержащая в 100-150 раз больше генов, чем геном человека, и несущая более 100 триллионов микроорганизмов, играет жизненно важную роль во многих аспектах патофизиологии кишечных и внекишечных заболеваний, включая иммунитет, нейрофизиологию и метаболизм, а также патологии печени, фиброзе и циррозе [10].

Таким образом, наличие тесной взаимосвязи печени и кишечника не вызывает сомнений, а нарушение взаимодействия этих двух систем приводит к функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом.

**Цель исследования:** определить роль нарушений состава микрофлоры толстого кишечника в прогрессировании печеночной энцефалопатии при циррозах печени различной этиологии.

**Материалы и методы:** исследование одобрено биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова. В соответствии с поставленной целью и задачами нами было проведено открытое нерандомизированное исследование.

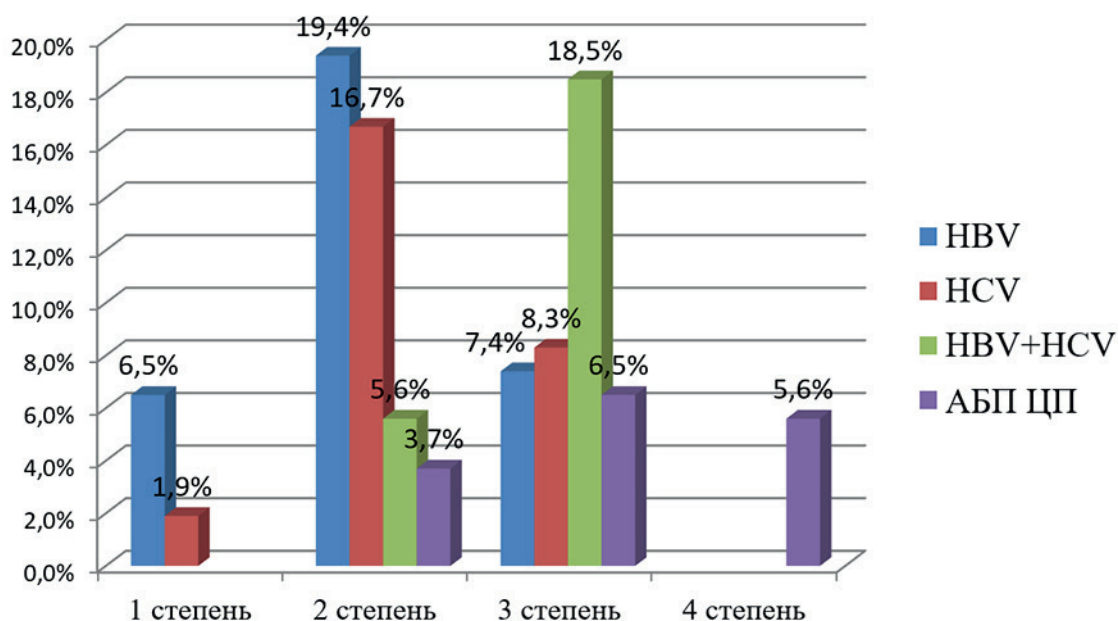


Рисунок 1 - Степень дисбактериоза кишечника в зависимости от этиологии

Таблица 1 - Основные клинические проявления ПЭ у исследуемых пациентов

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Интеллект статус	Поведение	Нейромышечные функции	Средний показатель ТР	Кол-во больных
Отсутствует	Не изменено	Не изменено	Не изменено	Не изменено	<40,0	3 (2,78%)
Латент	Не изменено	Не изменено	Не изменено	Увеличение время выполнения психометрических функций	53,4±5,8	13 12,03%
I	Снижение: внимания, памяти	Снижение способности к счету, нарушения внимания	Раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия	76,2±7,8	10 9,26%
II	Дезориентация Нарушение ритма сна и бодрствования	Дезориентация во времени, снижение способности к счету	Апатия / агрессия, дезориентация	Астериксис, выраженная дизартрия, гипертонус	103,5±8,5	71 65,74%
III	Спутанность сознания	Дезориентация в пространстве. Амнезия	Неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, нистагм, ригидность	135,7±9,2	11 10,19%

В рамках работы было проведено комплексное обследование 108 пациентов: из них мужчин — 62 (57,4%), женщин — 46 (42,6%). Средний возраст пациентов составил 53,89±10,22.

Контингент исследуемых составили: 73 (56,58%) пациента, получившие стационарное лечение в терапевтическом отделении Актюбинской областной больницы и 56 (43,41%) пациентов многопрофильного отделения больницы скорой медицинской помощи г. Актобе.

Критерии включения пациентов в исследование: ЦП алкогольной и вирусной этиологии, информированное со-

гласие на участие в исследовании. Критерии исключения: циррозы печени других этиологий, сопутствующая патология ЦНС, заболевания кишечника, опухоли любой локализации.

В контрольную группу вошли 20 здоровых человек без серьезных органических заболеваний (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст 31,6±1,12).

Из лабораторных методов исследования применялись клинические, биохимические, бактериологические (определение кала на дисбактериоз) методы, из инструмен-



тальных методов исследования применялись: ЭФГДС, колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП).

Бактериологическое исследование кала проводилось по методике, утвержденной от 12.09.2003г. №60 "Об утверждении методических рекомендаций и указаний" - Методические указания "Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника".

Диагноз ЦП ставился в соответствии с современными общепринятыми классификациями и устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинической картины, результатов физикального и лабораторно-инструментальных методов, согласно требованиям клинического протокола. Диагностика печеночной энцефалопатии основывалась на клинических и психометрических методах (тест Рейтана). Рекомендованная норма — время выполнения теста не более 40 сек. Увеличение времени выполнения свидетельствует о наличии ПЭ. Латентная стадия ПЭ (0стадия) — 41-60 сек.; 1 стадия ПЭ — 61-90 сек, 2 стадия — 91-120 сек, 3 стадия (прекома) — 121-150 сек, 4 стадия (кома) — больной не в состоянии выполнить тест. Стадии ПЭ определяли в соответствии с классификацией, принятой Международной ассоциацией по изучению болезней печени (West-Haven). Психометрическое тестирование - тест связи чисел (ТСЧ). Тест связи чисел (тест Рейтана) был рекомендован клиническим протоколом рабочей группой II Всемирного конгресса гастроэнтерологов (NCT, Number Connection Test).

**Результаты исследования.** Всего обследовано 108 больных в стадии цирроза печени классов А, В и С по прогностической классификации Child-Turcotte-Pugh [11]: HBV (в исходе гепатита В вирусной этиологии) — 36 (33,3%), HCV (в исходе гепатита С вирусной этиологии) — 29 (26,8%), HBV+HCV (смешанной этиологии) — 26 (24,2%), алкогольная болезнь печени, цирроз печени (АБП ЦП) составила 17 (15,7%) больных.

Анализ кала на дисбактериоз контрольной группы не имел достоверных различий ( $p > 0,05$ ) с литературными данными нормальной микрофлоры толстой кишки [12]. Для микробиоценозов кишечника взрослых жителей г. Актобе характерен незначительный дефицит лактофлоры: при норме лактобактерии  $10^7$ - $10^8$ , в контрольной группе мы получили результат менее  $10^7$ . Изменения состава кишечника на бифидобактерии мы не обнаружили. При норме  $10^8$  -  $10^9$ , результаты контрольной группы соответствовали норме.

В проведенных нами исследованиях изменения микробиоценоза кишечника имело место у всех 108 пациентов. I степень изменения кишечного микробиоценоза была выявлена у 9 (8,3%) больных. Данные исследования содержимого толстой кишки: снижение общего количества основных представителей микрофлоры: бифидобактерии наблюдались в пределах нормы  $10^8$  -  $10^9$ ; лактобактерии - снижение до  $10^6$ - $10^7$  КОЕ/г; уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до  $10^6$  КОЕ/г, при норме  $10^7$ - $10^8$ .

II степень дисбактериоза обнаружена у 49 (45,4%) пациентов. При бактериологическом исследовании было выявлено снижение основных представителей кишечной микрофлоры: - бифидобактерии - до  $10^8$ , незначительное снижение; лактобактерии - до  $10^5$  КОЕ/г; уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью - до  $10^6$ , при норме  $10^7$  -  $10^8$ ; увеличение количества кишечной палочки с пониженной ферментативной активностью до  $10^7$ - $10^8$ , при норме  $10^6$ - $10^7$  КОЕ/г; повышение количества условно-патогенных энтеробактерий до  $10^6$ , при норме менее  $10^4$ ; повышение количества золотистых стафилококков до  $10^4$ - $10^5$ , при норме менее  $10^3$ ; - увеличение грибов рода *Candida* до  $10^6$  КОЕ/г, при норме менее  $10^5$ .

III степень дисбактериоза выявлена у 44 (40,7%) пациентов, отмечено снижение до  $10^3$ - $10^4$  КОЕ/г представителей нормальной кишечной микрофлоры. Отсутствие кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов: увеличение кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью до  $10^7$  -  $10^8$  КОЕ/г; увеличение гемолитически активной кишечной палочки до  $10^7$ , при норме менее  $10^4$ ; увеличение условно-патогенных энтеробактерий до  $10^7$ ; повышение золотистых стафилококков до  $10^6$  -  $10^7$ ; увеличение грибов рода *Candida* до  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г; увеличение сульфитредуцирующих клостридий до  $10^6$ - $10^7$ .

IV степень дисбактериоза выявлена у 6 (5,6%) больных. Обнаружено минимальное количество или отсутствие основных представителей анаэробной микрофлоры и эшерихий с нормальной ферментативной активностью, подавляющее превосходство условно патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* и их ассоциаций (более  $10^8$  КОЕ/г).

У больных с циррозами печени имело место низкое содержание представителей нормофлоры: так, количество бифидобактерий и лактобактерий было снижено у больных с 3 и 4 степенью дисбактериоза ( $p < 0,05$ ). У этих же больных отмечается усиленный рост условно-патогенной флоры - *Enterobacter*, грибов рода *Candida* и золотистого стафилококка ( $p < 0,05$ ), увеличением численности количества *E. coli* с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью), появлением отсутствующих в норме гемолизующих форм *E. coli*.

При оценке этиологических факторов, наиболее благоприятное течение заболевания в отношении развития дисбиотических состояний выявлялось у больных с HBV этиологией, что характеризовалось наибольшей встречаемостью пациентов с дисбактериозом 1 степени 9,3% от общего количества больных. Подобная картина отмечалась и в группе пациентов со 2 степенью нарушения микробиоценоза: HBV-этиология — у 25,0% больных. Среди больных HCV-этиологией преобладала 3 степень дисбактериоза - 18,5%. У больных циррозом печени алкогольной этиологией наблюдалась наиболее тяжелое дисбактериологическое поражение ки-

шечника. Сравнивая нозологические формы вирусный и алкогольный этиологии отмечено, что наибольшее изменение микробиоценоза толстой кишки наблюдались у пациентов с ЦП алкогольной этиологией — выявлено наибольшее увеличение титра *E. coli* со сниженной ферментативной активностью и увеличение грибов рода *Candida* на 6 порядков по сравнению с группой контроля, также отмечено увеличение числа гемолитических *E. coli*, *Clostridium*.

Следует отметить, что суммарная доля 2 и 3 степени отмечалась у больных микст-инфекцией и больных алкогольной этиологии (рисунок 1). Таким образом, наличие монокаузального (HBV, HCV) ЦП характеризовались более легкими нарушениями кишечного биоценоза, ЦП смешанной и алкогольной этиологии характеризовалось преобладанием значительных нарушений микрофлоры кишечника (3 и 4 степени).

По мере повышения класса ЦП наблюдалась тенденция к нарастанию дисбиотических изменений: у пациентов с ЦП класса С 1 степень дисбиоза встречалась реже, чем при ЦП класса А и В. Дисбиоз 2 степени у пациентов с ЦП класса В встречался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ЦП класса А. Дисбиоз 3 степени преобладал при обследовании у больных ЦП класса С и не встречался при ЦП класса А.

Кишечная микробиота была идентифицирована не только как решающий детерминант воспаления кишечника, но и как ключевой фактор в прогрессировании хронических воспалительных заболеваний печени [13].

На латентной стадии ПЭ у больных было выявлено увеличение показателя теста Рейтана, клинические проявления печеночной энцефалопатии выявлены не были (таблица 1). Средний показатель теста Рейтана составил  $53,4 \pm 5,8$  секунд.

У пациентов с I стадией ПЭ наиболее выраженными клиническими проявлениями были снижение внимания, памяти, нарушение счета, средний показатель теста Рейтана составил  $76,2 \pm 7,8$  секунд. У больных со II стадией ПЭ наиболее выраженными клиническими проявлениями были нарушение ритма сна и бодрствования. Со стороны поведения наблюдались апатия, депрессия. У пациентов с ЦП на фоне АБП наблюдались астерикикс, дизартрия. Средний показатель теста Рейтана составил  $103,5 \pm 8,5$  секунд. У пациентов с III стадией ПЭ наиболее выраженными клиническими проявлениями были дезориентация в пространстве, амнезия. Сознание в состоянии летаргии. Средний показатель теста Рейтана составил  $135,7 \pm 9,2$  секунд.

На начальных стадиях ПЭ наблюдались у пациентов с моноэтиологической природой заболевания, в частности HCV и HBV этиологии, а более тяжелое течение ПЭ чаще регистрировалось у больных с микст-инфекцией, либо при наличии алкогольного фактора в анамнезе. Наиболее тяжело поражается центральная нервная система при ЦП АБП ( $p < 0,05$ ).

#### Обсуждения.

Как известно, печень и кишечник тесно взаимосвязаны.

Кишечник зависит от желчи, выделяемой печенью для нормального пищеварения и всасывания. Печень получает около 70% своего кровоснабжения из кишечника. Как орган детоксикации печень выводит токсины, вредные кишечные бактерии и грибки из кишечника [13,14].

Кишечный барьер может предотвратить попадание в кровотоки таких веществ, как бактерии и токсины, посредством механических, биологических, иммунных и химических барьеров кишечника. Нормальная барьерная функция кишечника и детоксикация печени необходимы для стабильной внутренней среды человека [16]. Эндогенная интоксикация неизбежно влечет за собой ПЭ. По данным нашего исследования при нарастании степени дисбиоза кишечника прогрессирует ПЭ ( $p < 0,05$ ). Была выявлена зависимость между степенью выраженности дисбиотических изменений толстой кишки и стадией ПЭ у обследованных нами больных с ЦП. Выявлено, что частота встречаемости дисбактериоза кишечника при ЦП с ПЭ выше, чем при отсутствии ПЭ [17]. Полученные результаты акцентируют внимание на роли толстой кишки в развитии ПЭ при ЦП.

Вирусный гепатит В и гепатит С по-разному влияют на микробный состав кишечника. Исследования микробиоты, связанной HCV-ассоциированным заболеванием печени, не очень ясны, и результаты предполагают, что микробиота изменяется до цирроза и после цирроза печени [18].

Специфические изменения микробиоты, ассоциированной с алкогольным гепатитом, являются важным аспектом данной патологии. Характерны изменения в структуре и функции кишечной и сыровоточной микробиоты [19]. Увеличивается количество грамотрицательных палочек, определенных видов энтерококков [18].

В норме, учитывая барьерную функцию кишечника, в кровотоки проникает относительно небольшое количество эндотоксина, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, белками плазмы с последующей детоксикацией в гепатоцитах.

В контрольной группе наблюдались незначительные изменения кала, в основном связанные с уменьшением нормальной анаэробной микрофлоры, отмечено снижение общего числа лактофлоры: при норме лактобактерии 107-108 - результат менее 106. Остальные показатели были в норме: допустимые разведения грибов рода *Candida*, *S. aureus*, клостридий и условно-патогенной микрофлоры.

Пациенты с ЦП, не имеющие печеночную энцефалопатию по данным клинического обследования и данных теста Рейтана имели 1 степень дисбактериоза - 3 (2,8%) пациента

У пациентов с ЛПЭ одинаково наблюдается дисбиоз 1 степени — 6,5%, 2 степени — 5,6% и 3 степени — 2,8% ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с ЦП, имеющих I стадию ПЭ выявлена 1 степень дисбактериоза — 1,9%, 2 и 3 степени по — 3,7% ( $p > 0,05$ ). Нами выявлена корреляционная связь

влияния степени дисбиоза на развитие ЛПЭ и ПЭ I стадии, отмечено достоверное снижение общего числа *E. coli*, *Lactobacillus* и возрастание количества *S. aureus* и условно-патогенных бактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacteri* др.) ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой контроля.

У пациентов со II стадией ПЭ наблюдается преобладание 2 и 3 степени дисбактериоза кишечника ( $p < 0,05$ ). Отмечается усугубление ПЭ до 2-й стадии ПЭ у пациентов с 3-й степенью дисбактериоза кишечника. Повышенное количества *S. aureus* и других условно-патогенных бактерий оставалось как в группе ПЭ-II — их число было в 6 раз выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Нами выявлена корреляционная связь влияния степени дисбиоза на развитие ПЭ.

Выявлена прямая связь степени дисбиоза толстой кишки и тестами ТСЧ (повышенным числом гемолитических *E. coli* и временем выполнения ТСЧ ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), количеством грибов рода *Candida* ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), *S. aureus* ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная связь: между снижением уровня *Lactobacillus* и времени теста Рейтана ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$  и  $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

Выводы. Выявлено, что частота встречаемости дисбактериоза кишечника при ЦП с ПЭ выше, чем при отсутствии ПЭ. Полученные результаты акцентируют внимание на роли толстой кишки в развитии ПЭ при ЦП, согласуются с результатами исследований об эффективности антибактериальной терапии с применением невсасывающихся антибиотиков и пребиотиков при ПЭ [22].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 B. Schnabl, D.A. Brenner Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;(146):1513-1524.
- 2 M. Navasa, Follo A, X. Filella, W. Jimenez, A. Francitorra, R. Planas, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;(27):1227-1232.
- 3 Albillos, A. de la Hera, M. González, J.L. Moya, J.L. Calleja, M. Montserrat Increased lipopolysaccharide binding protein with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003(27):208-217.
- 4 Albillos, A. De Gottardi, M. Rescigno The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatology*. 2020(72):558-577.
- 5 N. Qin, F. Yang, A. Li, E. Prifti, Y. Chen, L. Shao, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014(513):59-64.
- 6 Schuppan D., Afdhal N. H. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008(371): 838 – 851.
- 7 Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010. № 12 (362): 1071 – 1081.
- 8 Шептулин А. А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 1999. № 3. С. 51–55.
- 9 Schnabl, D.A. Brenner Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014(146):1513-1524.
- 10 R. Wang, R. Tang, B. Li, X. Ma, B. Schnabl, H. Tilg Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases *Cell Mol Immunol*. 2021(18)1:4-17.
- 11 Pugh R.N. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices / Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., et al. *BrJSurg*. 1973.60(8): 646–649.
- 12 Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 300 с.
- 13 B Chassaing, L Etienne-Mesmin, AT Gewirtz Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology*. 2014(59):328-339.
- 14 R. Wang, R. Tang, B. Li, X. Ma, B. Schnabl, H. Tilg Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases *Cell Mol. Immunology*. 2021.18 (1):4-17,
- 15 T.H. Tranah, L.A. Edwards, B. Schnabl, D.L. Shawcross Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis. *Gut*. 2021.70 (5):982-994.
- 16 G Szabo, S Bala, J Petrasek, A Gattu Gut-liver axis and sensing microbes *Dig Dis*. 2010(28):737-744.
- 17 Каграманова А.В. Портальная гипертензионная колонопатия у больных циррозом печени: клинико-морфологическое исследование: Автореф. дис. кандид. мед наук. - М., 2015. - 30 с.
- 18 T. Inoue, J. Nakayama, K. Moriya, H. Kawaratani, R. Momoda, K. Ito, et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection *Clin Infect Dis*. 2018(67):869-877.
- 19 M. Llopis, A.M. Cassard, L. Wrzosek, L. Bosch, A. Bruneau, G. Ferrere, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease *Gut*. 2016(65):830-839.
- 20 Y. Duan, C. Llorente, S. Lang, K. Brandl, H. Chu, L. Jiang, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature*. 2019. (575):505-511.
- 21 P. Puri, S. Liangpunsakul, J.E. Christensen, V.H. Shah, P.S. Kamath, G.J. Gores, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2018(67):1284-1302.
- 22 Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010. № 12 (362):1071 – 1081.

#### REFERENCES

- 1 B. Schnabl, D.A. Brenner Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;(146):1513-1524.
- 2 M. Navasa, Follo A, X. Filella, W. Jimenez, A. Francitorra, R. Planas, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;(27):1227-1232.
- 3 A. Albillos, A. de la Hera, M. González, J.L. Moya, J.L. Calleja, M. Montserrat Increased lipopolysaccharide binding protein with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003(27):208-217.
- 4 A. Albillos, A. De Gottardi, M. Rescigno The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatology*. 2020(72):558-577.
- 4 N. Qin, F. Yang, A. Li, E. Prifti, Y. Chen, L. Shao, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014(513):59-64.
- 5 Schuppan D., Afdhal N. H. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008(371): 838 – 851.
- 6 Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010. № 12 (362): 1071 – 1081.
- 7 Sheptulin A. A. Bacterial overgrowth syndrome and "intestinal dysbacteriosis": their place in modern gastroenterology // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. - 1999. - № 3. - С. 51-55.
- 8 B. Schnabl, D.A. Brenner Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014(146):1513-1524.
- 9 R. Wang, R. Tang, B. Li, X. Ma, B. Schnabl, H. Tilg Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases *Cell Mol Immunol*. 2021(18)1:4-17.
- 10 Pugh R.N. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices / Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., et al. *BrJSurg*. 1973.60(8): 646–649.
- 11 Bondarenko V.M. Intestinal dysbacteriosis as clinical and laboratory syndrome: modern state of the art / V.M. Bondarenko, T.V. Matsulevich. - Moscow: GEOTAR-Media, 2007. - 300 с.
- 12 B Chassaing, L Etienne-Mesmin, AT Gewirtz Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology*. 2014(59):328-339.
- 13 R. Wang, R. Tang, B. Li, X. Ma, B. Schnabl, H. Tilg Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases *Cell Mol. Immunology*. 2021.18 (1):4-17,
- 14 T.H. Tranah, L.A. Edwards, B. Schnabl, D.L. Shawcross Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis. *Gut*. 2021.70 (5):982-994.
- 15 G Szabo, S Bala, J Petrasek, A Gattu Gut-liver axis and sensing microbes *Dig Dis*. 2010(28):737-744.



- 16 Kagramanova A.V. Portal hypertension colonopathy in patients with liver cirrhosis: a clinical and morphological study: Ph. - M., 2015. - 30 с.
- 17 T. Inoue, J. Nakayama, K. Moriya, H. Kawaratani, R. Momoda, K. Ito, et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection Clin Infect Dis. 2018(67):869-877.
- 18 M. Llopis, A.M. Cassard, L. Wrzosek, L. Boschat, A. Bruneau, G. Ferrere, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease Gut.2016(65):830-839.
- 19 Y. Duan, C. Llorente, S. Lang, K. Brandl, H. Chu, L. Jiang, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. Nature. 2019. (575):505-511.
- 20 P. Puri, S. Liangpunsakul, J.E. Christensen, V.H. Shah, P.S. Kamath, G.J. Gores, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. Hepatology.2018(67):1284-1302.
- 21 Bass N. M., Mullen K. D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N. Engl. J. Med.2010.№ 12 (362):1071 – 1081.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Сведения об авторах*

**Курмангалиева Саулеш Сейтжановна** – к.м.н., руководитель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: saule\_cc@mail.ru, сот. тел. 8 701 592 98 50; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9502-1490>

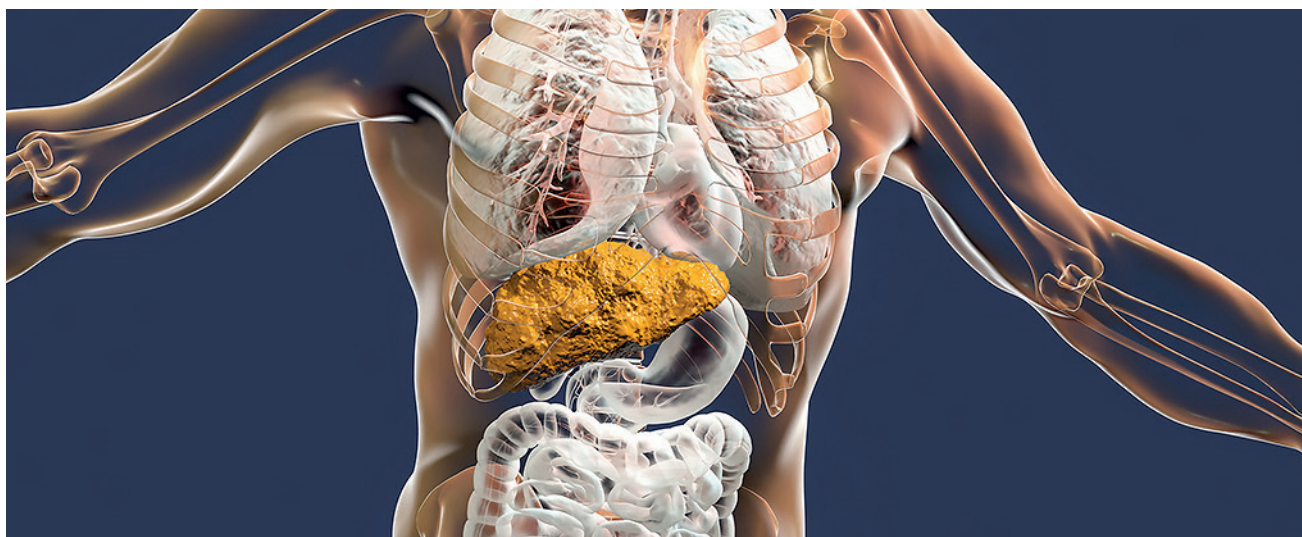
**Базаргалиев Ерлан Шаймерденович** – к.м.н., асс. профессор, руководитель кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: erlan\_73@inbox.ru, сот.тел: 8 702 144 79 39; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

**Кудабаева Хатима Ильясовна** - к.м.н., асс. профессор, профессор кафедры внутренние болезни 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: hatima\_aktobe@mail.ru, сот. тел. 8 777 618 64 51; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5508-916X>

**Жанаманова Раушан Нурболатовна** – магистр медицины, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: roza.new.west@mail.ru, сот. тел. 8 701 627 87 89; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0911-3485>

**Рахимжанова Фарида Сергазиновна** – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: fa66rida@mail.ru, сот. тел. 8 775 830 01 73; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1711-2167>

**Кенжина Назым Касымгалиевна** – преподаватель курса терапии Западно-Казахстанского высшего медицинского колледжа, г. Уральск, Республика Казахстан, e-mail: n\_a\_z\_u\_m1971@mail.ru, сот. тел. 8 778 047 71 74; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7635-7186>





# Ф А Р М А К О П Е Я



ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА





# ВОЗРОЖДЕНИЕ ЧУВСТВ ОБОНЯНИЯ НАЧИНАЕТСЯ, ДЫШИТЕ КОМФОРТНО И ГЛУБОКО!

Apisal Dead Sea Jet, спрей назальный, 125 мл для взрослых и детей представляет собой изотонический раствор воды Мертвого моря, обогащенный минералами, такими как Na, K, Mg, Ca, Br и Zn

Благодаря наличию минералов, морская вода оказывает смягчающий эффект на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и оказывает противовоспалительное действие

## Область применения:

- профилактика и лечение острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки инфекционные, аллергические, атрофические
- ежедневное использование во время эпидемии сезонного аллергического ринита и гриппа (профилактика)
- ежедневная гигиена полости носа

Регистрационное удостоверение РК-ИМН-5N\*020954. Дата государственной регистрации (перерегистрации): 28.08.2020 г., действительно до: 28.08.2025 г.

Побочные действия (воздействие, индивидуальная непереносимость): Не выявлены.

Противопоказания для применения: Нет ограничений по применению продукта.

Производитель: Amman Pharmaceutical Industries, Иордания. Уполномоченный представитель производителя на территории РК: ТОО «R.T.A. GROUP», Республика Казахстан, г. Алматы, Алмалинский район, микрорайон Таста-3, ул. Аносова, д. 34, кв.34, тел.: +7 701 953 82 57

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Amman Pharmaceutical Industries  
شركة عمان للصناعات الدوائية