

Поступил в редакцию: 14-12-2013

Принята: 23-12-2013

УДК 616.3;616.9

The influence of a combination of modern drugs on the level of circulating immune complexes in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis

Yana L.Yugan, Yana A.Sotskaya

Chair of Infectious disease and Epidemiology, SE «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

The aim of the study. Investigation of combination preparations subalin and ornitox the level of circulating immune complexes in patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis.

Methods. To implement the objectives of the study were used the clinical-biochemical, immunological and statistical methods .

To implement the objectives of the study were examined two randomized groups of patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis - main (32 patients) and comparison (30 patients). Patients of both groups received conventional therapy on an outpatient basis. In addition, patients of the main group during the treatment received subalin and ornitox.

Results. Found that before treatment of the examined patients had disorders of the humoral immunity, namely the increase in the overall levels of circulating immune complexes. The use of combination modern drugs subalin and ornitox when treating patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis contribute to the normalization of circulating immune complexes.

Conclusion. The use of combination preparations subalin and ornitox in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis on the background of neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis has pathogenetic base and clinical perspective.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, neurocirculatory dystonia, infectious mononucleosis, circulating immune complexes.

J Clin Med Kaz 2013;4(30):52-59

Автор для корреспонденции: Юган Яна Леонидовна,
91002 Украина, Луганская обл., г. Луганск, ул. Ляпина, 2
+30509373137, e-mail: Yugan83@mail.ru

ИНФЕКЦИОННО-МОНОНУКЛЕОЗДАН КЕЙІН БОЛҒАН НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРЛЫ ДИСТОНИЯСЫ БАР АЛКОГОЛДІ ЕМЕС СТЕАТОГЕПАТИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ҚАНАЙНАЛЫМЫНДАҒЫ ИММУНДЫ КЕШЕНДЕРДІҢ ДЕҢГЕЙІНЕ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ӘСЕРІ

Яна Л. Юган, Яна А. Соцкая

Эпидемиологиямен бірге жұқпалы аурулар кафедрасы, «Луганск мемлекеттік медициналық университет» ММ, Луганск қаласы, Украина

Зерттеудің мақсаты - инфекциялық мононуклеоздан кейін болған нейроциркуляторлы дистониясы бар алкогольді емес стеатогепатитпен ауыратын науқастардың қанайналымдыдағы иммунды кешендердің деңгейіне қазіргі заманғы препараттардың әсерін зерттеу

Әдістері. Мақсатты жүзеге асыру үшін клиникалық-биохимиялық, иммунологиялық, статистикалық зерттеу әдістері қолданылды.

Зерттеуге инфекциялық мононуклеоздан кейін болған нейроциркуляторлы дистониясы бар алкогольді емес стеатогепатитпен ауыратын науқастардан тұратын 2 рандомизацияланған топ қатысты. Негізгі топ- 32 науқастан, қосымша топ – 30 науқастан тұрды. Екі топтың да науқастары амбулаторлы жағдайда алкогольді емес стеатогепатиттің дәстүрлі емін қабылдады. Сонымен қатар, негізгі топтың науқастары қосымша субарин мен орнитокс қабылдады.

Нәтижелері. Зерттеуге дейін осы тексерілген науқастарда иммунитеттің гуморалды звеносында өзгерістер болғаны, атап айтқанда олардың қанындағы иммунды кешендер деңгейінің төмендеуі анықталған болатын. Инфекциялық мононуклеоздан кейін болған нейроциркуляторлы дистониясы бар алкогольді емес стеатогепатитпен ауыратын науқастардың емінде қазіргі заманғы препараттардың кешенін қолдану қанайналымдағы иммунды кешендердің деңгейінің артуына әкелді.

Қорытынды. Инфекциялық мононуклеоздан кейін болған нейроциркуляторлы дистониясы бар алкогольді емес стеатогепатитпен ауыратын науқастардың емінде субалин мен орнитокс секілді қазіргі заманғы препараттардың кешенін қолдану патогенетикалық тұрғыда негізделген және перспективті әдіс.

Маңызды сөздер: алкогольді емес стеатогепатит, нейроциркуляторлы дистония, инфекциялық мононуклеоз, қанайналымдағы иммунды кешендер.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ, ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

Яна Л. Юган, Яна А. Соцкая

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

Цель исследования - изучение влияния комбинации препаратов субалина и орнитокса на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии после перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Методы. Для реализации цели исследования были использованы клинико-биохимические, иммунологический и статистический методы исследования.

Для реализации цели исследования было обследовано две рандомизованные группы больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии после перенесенного инфекционного мононуклеоза - основная (32 пациента) и сопоставления (30 пациентов). Больные обеих групп получали общепринятую терапию неалкогольного гепатита в амбулаторных условиях. Кроме того, больные основной группы в ходе лечения получали дополнительно субалин и орнитокс.

Результаты. Установлено, что до лечения у обследованных больных имелись нарушения со стороны гуморального звена иммунитета, а именно увеличение общего уровня циркулирующих иммунных комплексов. Применение комбинации современных препаратов субалина и орнитокса при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии после перенесенного инфекционного мононуклеоза способствовало нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Заключение. Применение комбинации современных препаратов субалина и орнитокса в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии после перенесенного инфекционного мононуклеоза патогенетически обоснованно и клинически перспективно.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, нейроциркуляторная дистония, инфекционный мононуклеоз, циркулирующие иммунные комплексы.

ВВЕДЕНИЕ

По современным эпидемиологическим данным, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) занимает одно из самых важных мест в общей структуре заболеваемости хроническими диффузными поражениями печени, и при этом имеет достаточно большую распространенность среди населения экономически развитых стран характеризует актуальность проблемы изучения данной патологии [1]. По данным медицинской статистики до 10% от общего числа больных, ежегодно выявляемых с хроническим гепатитом в США, относятся к НАСГ [2]. Согласно литературным данным, 60–80 % случаев криптогенных циррозов формируется в исходе нераспознанного НАСГ [3]. За последние годы патогенез НАСГ неуклонно подлежал детальному анализу [4]. При этом было установлено, что НАСГ прогрессирует при наличии дополнительных негативных факторов, которые способствуют активации процессов липопероксидации в организме и развитию иммунодефицитных состояний [5]. В клиническом плане это особенно часто связано с наличием у таких больных сочетанной (коморбидной) патологии. Надо отметить, что у жителей промышленных регионов Донбасса хро-

ническая патология печени чаще всего встречается в виде НАСГ и нередко у лиц молодого наиболее трудоспособного возраста [6]. Доказано, что НАСГ формируется на фоне ожирения печени, т.е. стеатоза этого органа (ранее назывался «жировой гепатоз»), так называемого («первого толчка» - the first hit), при воздействии на организм такого больного дополнительных патогенных агентов, которые вызывают развитие оксидативного стресса и одновременно существенное и длительное повышение содержания в крови провоспалительных цитокинов (концепция «второго толчка» - the second hit). Установлено, что роль «второго толчка» в трансформации стеатоза печени в НАСГ и дальнейшему прогрессированию патологического процесса в паренхиме печени могут играть повторные и длительные инфекционные процессы в организме, в том числе при повторных случаях респираторных инфекций [7-10]. При этом считают, что роль патогенного агента в дальнейшем прогрессировании патологического процесса в паренхиме печени при НАСГ может играть перенесенный накануне инфекционный мононуклеоз (ИМ) [11-13].

В современной литературе отмечено, что у большинства людей на фоне како-либо основного хронически протекающего заболевания рано или поздно появляются признаки вегетативной дисфункции (нейроциркуляторная дистония - НЦД) [14]. Первопричиной могут стать болезни внутренних органов, пищеварительной, дыхательной, сердечнососудистой и других систем [15]. Под влиянием хронического заболевания развивается состояние, подобное неврозу, которое приводит к нарушению нервной регуляции вегетативного характера [16]. Подобное явление также может наблюдаться при острых инфекционных заболеваниях, интоксикациях. Увеличение массы тела, которое часто сопровождается НАСГ приводит к развитию гипертонии, что в свою очередь является дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему [17].

На сегодняшний день в этом плане актуальным вопросом для клинической практики является поиск новых препаратов, эффективных при лечении этой патологии. В патогенетическом плане наше внимание привлекла комбинация современных препаратов субалина и орнитокса.

Субалин - иммуномодулирующий микробный препарат (в одной дозе препарата содержится не менее 1×10^9 живых микробных клеток *Bacillus subtilis*), обладающий также противовирусным и антибактериальным действием. Лечебное действие препарата осуществляется за счет живых бактерий, которые обладают высокой антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, способствуют нормализации качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, а также характеризуются антивирусной активностью в результате синтеза α -2 интерферона [18]. Включение препарата Субалин в комплексное лечение хронических гепатитов и синдрома эндотоксикоза позволяет купировать клиническую симптоматику: астено-вегетативный синдром и синдром хронической интоксикации; уменьшает проявления диспептического и болевого синдромов. Препарат способствует более быстрой положительной динамике биохимических показателей в сыворотке крови больных: повышению содержания общего белка, сни-

жению тимоловой пробы, уменьшению содержания молекул средней массы, что снижает уровень эндогенной интоксикации организма, а также способствует полностью восстановлению количественного уровня собственной микрофлоры кишечника (бифидумбактерий, лактобацилл, кишечной палочки) и выведению из кишечника патогенных и условно-патогенных микроорганизмов - стафилококков, энтеробактерий, дрожжеподобных грибов рода *Candida* [18].

Орнитокс – гепатопротекторный препарат, обладающий также детоксикационным, гипозотемическим и антиоксидантным действием, содержит L-орнитин-L-аспартат. Орнитокс способствует утилизации аммиачных групп в синтезе мочевины и нормализации уровня мочевины в плазме. Благодаря аспартату препарат Орнитокс стимулирует неактивные и поврежденные гепатоциты, улучшает регенеративные процессы, а также синтез глутамина в мышцах и гепатоцитах. Орнитокс также способствует улучшению белкового обмена и обладает анаболическим действием. Препарат нормализует энергетические процессы в пораженных тканях печени и нормализует рН баланс организма [19].

Целью работы было изучение влияния комбинации препаратов субалина и орнитокса на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ.

Связь работы с научными программами, планами, темами: Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и представляет собой фрагмент темы НИР: «Клинико-патогенетическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация больных неалкогольным стеатогепатитом после перенесенного инфекционного мононуклеоза, на фоне нейроциркуляторной дистонии» (№ гос.регистрации 0113U004382). Данная работа выполнялась с соблюдением норм медицинской этики и деонтологии, соответствует этическим принципам, а также положениям Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и полностью исключает ущемление интересов больного и нанесения вреда его здоровью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации цели работы было обследовано 62 больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ от 18 до 49 лет). Больные, находившиеся под наблюдением, были распределены на две рандомизованные группы (основную и сопоставления) по 32 и 30 пациентов соответственно. Все исследуемые дали письменное согласие на участие в испытании.

Критериями включения больных в исследование было: отсутствие HBV, HCV, HDV-инфекций, выявленных методом иммуноферментного анализа (ИФА); отсутствие аутоиммунного гепатита (оценка титров ANA, SMA, AMA); отсутствие алкогольного анамнеза; отсутствие выраженного фиброза и цирроза печени (оценка результатов УЗИ печени).

Детальная структура исследуемых групп приведена в таблице 1.

У 56 обследованных больных (90,3%) индекс массы тела составлял 25 – 29,9 кг/м², то есть имелась избыточная масса тела, у 6 пациентов (9,7%) индекс массы тела составил 30,0–34,9 кг/м², то есть было диагностировано ожирение первой степени.

Клиническая картина НАСГ и функциональное состояние печени изучались в период диспансерного наблюдения или в условиях дневного гастроэнтерологического отделения, в которое больные поступали для более детального обследования функционального состояния ГПС. Все обследованные пациенты проживали в условиях крупного промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что отрицательно влияло на состояние их здоровья [6]. Диагноз НАСГ был выставлен на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного

(биохимического) исследования, направленных на изучение функциональных проб печени и результатов сонографического исследования органов брюшной полости, что в целом соответствовало требованиям Приказа МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г. «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология». Собирались данные анамнеза о продолжительности заболевания печени, а также особенностей перенесенного ИМ. Диагноз ИМ был установлен на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания

и был подтвержден обнаружением в сыворотке больных методом ИФА антител к различным антигенам вируса Эпштейн-Барра и ДНК вируса в слюне, крови, буккальном соскобе или моче методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Верификация диагноза и лечение НЦД осуществлялись на основании данных анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального исследований согласно требованиям Приказа МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г. «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Кардиология».

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Критерии	Основная группа (n=32)	Группа сопоставления (n=30)
Пол:		
мужской	12 (37,5%)	11 (36,7%)
женский	20 (62,5%)	19 (63,3%)
Возраст:		
18-29	14 (43,8%)	13 (43,3%)
30-39	16 (50%)	14 (46,7%)
40-49	2 (6,2%)	3 (10,0%)
Длительность заболевания НАСГ (лет): до 1		
от 1 до 5	6 (18,7%)	5 (16,7%)
от 5 до 10	13 (40,6%)	14 (46,6%)
от 10 до 15	10 (31,3%)	9 (30,0%)
больше 15	3 (9,4%)	2 (6,7%)
Частота обострений НАСГ в год (раз):		
2 – 3	17 (53,1%)	18 (60,0%)
4 – 6	15 (46,9%)	12 (40,0%)

Пациенты обеих групп (основной и сопоставления) получали общепринятое лечение НАСГ (гепатопротекторы - эссенциале и силибор или карсил) в соответствии со «Стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения». Кроме общепринятой терапии обострения хронического патологического процесса в печени в виде НАСГ, больные основной группы дополнительно получали субалин по 2 флакона, предварительно растворив содержимое, за 30-40 минут до еды 3 раза в сутки в течение 14 дней подряд и орнитокс принимали по 1 пакетику, предварительно растворив содержимое, 3 раза в сутки во время еды в течение 20-30 дней.

Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования проводили иммунологическое обследование, которое включало изучение уровня цир-

кулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон. Молекулярный состав ЦИК анализировался с помощью метода дифференцированной преципитации в 2%, 3,5% и 6% растворе ПЭГ. При этом определяли содержание мелко- (<11S), средне- (11S-19S) и крупномолекулярных (>19S) иммунных комплексов [20].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере AMD Athlon 2000 + MHz (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5), при этом учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала проведения комплексного лечения все больные обеих групп (основной и сопоставления) имели признаки нестойкой ремиссии или умеренного обострения хронической патологии ГБС. В клиническом плане НАСГ характеризовался наличием умеренно выраженного синдрома «правого подреберья», который проявлялся тяжестью или дискомфортом в правом подреберье, при этом усиливался после приема жирной, жареной пищи, у некоторых пациентов периодически появлялся диспепсическим синдромом, проявлением которого были горечь или металлический привкус во рту, метеоризм и т.д. Типичные клинические прояв-

ления перенесенного накануне ИМ был астенический синдром, который проявлялся повышенной утомляемостью и снижением работоспособности, характерным было также наличие раздражительности и эмоциональной лабильности. Нередко отмечалось периодически возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время, увеличение и чувствительность при пальпации заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника - Фролова).

При лабораторном обследовании до начала лечения было установлено, что у всех обследованных больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ имелись

изменения биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени (табл. 2). Так, отмечено увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови в среднем в 1,2 раза (у пациентов основной группы – до $(25,8 \pm 0,4)$ мкмоль/л, у больных группы сопоставления – до $(25,5 \pm 0,7)$ мкмоль/л); повышение уровня связанного (прямого) билирубина в среднем в 2,8 раза выше показателя нормы (в основной группе до $(10,3 \pm 0,2)$ мкмоль/л, в группе сопоставления – до $(10,1 \pm 0,4)$ мкмоль/л); активность АлАТ отмечалась в среднем в 1,8 раза выше показателя нормы (в основной группе до $(1,29 \pm 0,04)$ ммоль/л·ч, в группе сопоставления – до $(1,25 \pm 0,05)$ ммоль/л·ч; показатель регистрировался в среднем в 1,8 раза выше показателя

нормы (в основной группе до $(1,11 \pm 0,06)$ ммоль/л·ч, в группе сопоставления до $(1,09 \pm 0,04)$ ммоль/л·ч). Показатель тимоловой пробы составил в основной группе $(6,56 \pm 0,3)$ ед., а в группе сопоставления $(6,63 \pm 0,4)$ ед., то есть был в 1,64 и в 1,66 раза выше нормы ($P < 0,01$). Активность ГГТП была повышена в основной группе в 1,52 раза ($P < 0,001$), что составляло (1956 ± 18) мкмоль/л·ч и в группе сопоставления – в 1,51 раза ($P < 0,001$) относительно нормы, что составляло (1941 ± 21) мкмоль/л·ч. Активность ЩФ у обследованных была увеличена в 1,51 раза относительно нормы, составляя $(4,53 \pm 0,19)$ ммоль/л·ч в основной группе и в 1,48 раза, составляя $(4,43 \pm 0,21)$ ммоль/л·ч в группе сопоставления.

Таблица 2. Биохимические показатели крови, которые характеризуют функциональное состояние печени у больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ, до начала лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=30)	
Билирубин (мкмоль/л)				
общий	12,2 – 20,5	$25,8 \pm 0,4$	$25,5 \pm 0,7$	$> 0,1$
прямой	3,2 – 3,5	$10,3 \pm 0,2$	$10,1 \pm 0,4$	$> 0,1$
непрямой	9,0 – 15,0	$15,5 \pm 0,3$	$15,4 \pm 0,5$	$> 0,1$
АлАТ (ммоль/л·ч)	0,3 – 0,68	$1,29 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,05$	$> 0,1$
АсАТ (ммоль/л·ч)	0,25 – 0,54	$1,11 \pm 0,06$	$1,09 \pm 0,04$	$> 0,1$
Тимоловая проба, ед.	$4,0 \pm 0,1$	$6,56 \pm 0,3^{**}$	$6,63 \pm 0,4^{**}$	$> 0,1$
ГГТП, мкмоль/л·ч	1286 ± 34	$1956 \pm 18^{***}$	$1941 \pm 21^{***}$	$> 0,05$
ЩФ, ммоль/л·ч	$2,99 \pm 0,12$	$4,53 \pm 0,19^{**}$	$4,43 \pm 0,21^{**}$	$> 0,1$

Примечание: в табл.2-4 вероятность разницы с нормой * - при $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$; столбец P - достоверность разницы между показателями основной группы и группы сопоставления.

По данным сонографического исследования органов брюшной полости установлено наличие увеличения размеров печени, неравномерность ее контуров, повышение или неравномерность эхогенности паренхимы с наличием мелкозернистых включений, размытый или стертый сосудистый рисунок, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени у части больных - расширение внутрипеченочных желчных протоков. У части больных имелись характерные патологические изменения со стороны желчного пузыря, которые свидетельствуют о наличии хронического некалькулезного холецистита (увеличение объема, деформация пузыря, уплотнение стенки и ее двуконтурность).

При проведении иммунологического исследования больных, находившихся под наблюдением, было установлено, что у всех пациентов, до начала лечения отмечается достоверное повышение общей концентрации ЦИК в сыворотке крови, а именно - у больных основной группы в среднем в 1,62 раза, что составляет $(3,04 \pm 0,05)$ г/л ($P < 0,05$), а у пациентов группы сопоставления - в 1,57 раза по сравнению с показателем нормы и составило $(2,96 \pm 0,09)$ г/л ($P < 0,05$) (табл. 3). Абсолютное количество среднемолекулярных ЦИК было увеличено у обследованных пациентов основной группы в среднем в 2,42 раза и составило $(1,43 \pm 0,05)$ г/л ($P < 0,001$), а у пациентов группы сопоставления – увеличено в 2,33 раза по сравнению с показателем нормы $(1,38 \pm 0,07)$ г/л ($P < 0,001$). Отмечено также существенное повы-

шение концентрации в сыворотке крови низкомолекулярных ($< 11S$) ЦИК - у больных основной группы в среднем в 1,71 раза относительно нормы $(0,72 \pm 0,03)$ г/л ($P < 0,05$), у пациентов группы сопоставления - в среднем в 1,6 раза, что составило $(0,67 \pm 0,04)$ г/л ($P < 0,05$). Относительно фракции крупномолекулярных ЦИК ($> 19S$), то ее относительно содержание было достоверно снижено по сравнению с показателем нормы - в среднем в 1,57 раза в основной группе, что составило $(29,4 \pm 1,6)\%$ ($P < 0,05$) и в 1,56 раза - в группе сопоставления, что составило $(30,7 \pm 1,5)\%$ ($P < 0,05$), в то время как абсолютное количество крупномолекулярных ЦИК в обоих обследованных группах до начала лечения оставалось на уровне, которое характерно для практически здоровых лиц, что составило в основной группе $(0,89 \pm 0,05)$ г/л и в группе сопоставления $(0,91 \pm 0,04)$ г/л (табл. 3). Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ до начала лечения отмечается достоверное повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет увеличения содержания фракции наиболее патогенных среднемолекулярных ($11S-19S$) иммунных комплексов.

Таблица 3. Концентрация ЦИК и их молекулярный состав в сыворотке крови больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ, до начала лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=30)	
ЦИК общ., г/л	1,88±0,06	3,04±0,05***	2,96±0,09***	>0,05
в том числе:				
крупно-молекулярные, %	46,2±1,9	29,4±1,6*	30,7±1,5*	>0,1
молекулярные, г/л	0,87±0,04	0,89±0,05	0,91±0,04	>0,1
средне-молекулярные, %	31,5±1,7	47,0±1,8*	46,6±2,2*	>0,05
молекулярные, г/л	0,59±0,03	1,43±0,05***	1,38±0,07***	>0,05
мелко-молекулярные, %	22,3±1,3	23,6±0,9	22,7±1,2	>0,1
молекулярные, г/л	0,42±0,02	0,72±0,03**	0,67±0,04**	>0,05

В клиническом плане после завершения курса лечения в амбулаторных условиях практически все больные, получавшие дополнительно иммуноактивный препарат субалин и гепатопротектор орнитокс, имели существенную положительную динамику в виде отсутствия каких-либо жалоб со стороны ГБС. У части пациентов, которые составляли группу сопоставления, после завершения курса лечения оставались жалобы на повышенную утомляемость, снижение эмоционального тонуса, периодические диспептические расстройства и горечи во рту.

При биохимическом обследовании после проведенного лечения в основной группе снизился уровень общего билирубина до нормы и составлял (20,1±0,5) мкмоль/л, то есть снизился в 1,3 раза относительно исходного значения, а связанная его фракция уменьшилась относительно начального уровня в 2,7 раза и составила (4,2±0,1) мкмоль/л, что соответствует норме (P>0,1). В группе сопоставления общий уровень билирубина снизился только до (22,3±0,7) мкмоль/л, что превышало как показатель нормы, так и аналогичный показатель в основной группе (табл. 4). Связанная фракция билирубина у этих пациентов снизилась до (6,8±0,6) мкмоль/л, что превышало норму в 1,6 раза (P<0,05). Изменения концентрации свободной фракции билирубина в обеих группах обследованных были незначительными, а именно в основной группе и в группе сопоставления показатель увеличился относительно исходного показателя до (15,9±0,3) мкмоль/л и до (15,5±0,3) мкмоль/л соответственно (P>0,1). Активность АлАТ и АсАТ существенно уменьшилась в основной группе: активность АлАТ снизилась относительно исходного значения в среднем в 3,4 раза, то есть до (0,6±0,03) ммоль/л×ч, что практически соответствовало норме (P>0,1); активность АсАТ при завершении лечения составляла (0,43±0,03) ммоль/л×ч, что было меньше исходного значения данного показателя в 5,2 раза, что также соответствовало норме (P>0,1). В группе сопоставления активность АлАТ после проведенного курса лечения составляла (0,95±0,04) ммоль/л×ч (в 2,1 раза меньше исходного значения), однако превышала показатель нормы в среднем в 1,6 раза (P<0,05); активность АсАТ в группе сопоставления после лечения составляла (0,55±0,04) ммоль/л ч (относительно исходного значения снизилась в 3,7 раза),

но все же превышала норму и аналогичный показатель в основной группе в 1,2 раза (P<0,05). Тимоловая проба в обеих группах снизилась практически до нормы: в основной группе данный показатель составил (2,8±0,3) ед., а в группе сопоставления – (4,5±0,2) ед. Активность ЩФ в основной группе снизилась до (2,54±0,10) ммоль/л×ч, то есть в среднем в 1,8 раза относительно значения активности до лечения, в группе сопоставления активность ЩФ снизилась относительно начального уровня в 1,3 раза, (3,48±0,16) мкмоль/л×ч, но оставалась выше нормы в 1,2 раза (P<0,05). Активность ГГТП в основной группе после лечения снизилась до нормы и составляла (1229±33) мкмоль/л×ч (P>0,1), то есть в 1,6 раза относительно начального значения, в группе сопоставления активность данного фермента снизилась до (1654±23) мкмоль/л×ч, то есть в 1,2 раза, но все же превышало норму в 1,3 раза (P<0,05). При повторном иммунологическом обследовании, после завершения курса лечения было установлено, что у большинства пациентов основной группы, которые кроме общепринятых препаратов дополнительно получали комбинацию субалина и орнитокса, концентрация ЦИК в сыворотке крови существенно снизилась относительно исходного уровня и почти полностью нормализовалась (табл. 5). У пациентов группы сопоставления, которые получали только общепринятые препараты, положительная динамика изученных иммунологических показателей была существенно менее выражена. В целом уровень ЦИК в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период был в 1,29 раза выше нормы и составил (2,42±0,09) г/л (P<0,05) и в 1,26 раза выше концентраций ЦИК в сыворотке крови больных основной группы, где данный показатель составил (1,92±0,05) г/л. Сохранение повышенного уровня ЦИК в этот период обследования отмечалось, главным образом, за счет наиболее патогенных среднемолекулярных (11S-19S) ЦИК. Так, в этот период обследования у больных группы сопоставления, которые получали только общепринятое лечение, относительное количество среднемолекулярных ЦИК была в 1,27 раза (40,1±1,5)% выше нормы (P<0,05), а абсолютное содержание среднемолекулярных фракций иммунных комплексов (11S-19S) - в 1,64 раза выше нормы (P<0,01) и составило (0,97±0,04) г/л. Было отмечено

также сохранение повышения абсолютного количества мелкомолекулярных (<11S) ЦИК в среднем в 1,36 раза относительно нормы ($P<0,05$), что составило $(0,57\pm 0,03)$ г/л, в то время как относительное содержание данной фракции в этот период обследования уменьшалось до верхней границы нормы, что составило $(23,7\pm 1,2)$ %

($P<0,05$). Таким образом, общепринятое лечение больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ не обеспечивает четко выраженную позитивную динамику иммунологических показателей, в частности уровня циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярного состава в сыворотке крови.

Таблица 4. Биохимические показатели крови, которые характеризуют функциональное состояние печени у больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ, после завершения лечения ($M\pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=30)	
Билирубин (мкмоль/л)				
общий	$20,5\pm 0,6$	$20,1\pm 0,5$	$22,3\pm 0,7^*$	$<0,05$
прямой	$4,3\pm 0,1$	$4,2\pm 0,1$	$6,8\pm 0,6^*$	$<0,05$
непрямой	$17,1\pm 0,4$	$15,9\pm 0,3$	$15,5\pm 0,3$	$>0,1$
АЛАТ (ммоль/л·ч)	$0,59\pm 0,03$	$0,6\pm 0,03$	$0,95\pm 0,04^*$	$<0,05$
АсАТ (ммоль/л·ч)	$0,45\pm 0,03$	$0,43\pm 0,03$	$0,55\pm 0,04^*$	$<0,05$
Тимоловая проба, ед.	$4,0\pm 0,1$	$2,8\pm 0,3$	$4,5\pm 0,2$	$<0,01$
ГГТП, мкмоль/л·ч	1286 ± 34	1229 ± 33	$1654\pm 23^*$	$<0,01$
ЩФ, ммоль/л·ч	$2,99\pm 0,12$	$2,54\pm 0,10$	$3,48\pm 0,16^*$	$<0,05$

Таблица 5. Концентрация ЦИК и их молекулярный состав в сыворотке крови больных НАСГ на фоне НЦД, после перенесенного ИМ, после завершения лечения ($M\pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Группы больных		P
		основная (n=32)	сопоставления (n=30)	
ЦИК общ., г/л	$1,88\pm 0,06$	$1,92\pm 0,05$	$2,42\pm 0,09^{**}$	$<0,05$
в том числе:				
крупно-молекулярные, %	$46,2\pm 1,9$	$44,8\pm 1,7$	$36,2\pm 1,4^*$	$<0,05$
г/л	$0,87\pm 0,04$	$0,86\pm 0,03$	$0,88\pm 0,03$	$>0,05$
средне-молекулярные, %	$31,5\pm 1,7$	$32,3\pm 1,2$	$40,1\pm 1,5^*$	$<0,05$
г/л	$0,59\pm 0,03$	$0,62\pm 0,02$	$0,97\pm 0,04^{**}$	$<0,01$
мелко-молекулярные, %	$22,3\pm 1,3$	$22,9\pm 1,1$	$23,7\pm 1,2$	$>0,1$
г/л	$0,42\pm 0,02$	$0,44\pm 0,02$	$0,57\pm 0,03^*$	$<0,05$

В клиническом плане применение современных препаратов гепатопротектора орнитокса и иммуномодулирующего препарата субалина в комплексе лечения обусловило снижение частоты возникновения рецидивов

НАСГ на протяжении календарного года в среднем в 2,42 раза по сравнению с группой сопоставления, получавших только общепринятые средства.

ОБСУЖДЕНИЯ

У больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ до начала лечения в амбулаторных условиях отмечается повышение общей концентрации ЦИК в сыворотке крови, при этом повышение уровня ЦИК отмечалось преимущественно за счет увеличения содержания в сыворотке крови фракции наиболее патогенных (токсигенных) среднемолекулярных и мелкомолекулярных иммунных комплексов (11S-19S), которые считаются одними из основными повреждающих факторов в патогенезе хронических поражений паренхимы печени, которые негативно влияют на состояние биомембран гепатоцитов [20]. Полученные нами

данные совпадают с данными современной научной литературы о наличии иммунологических нарушений при заболеваниях ГБС [3].

Применение современных препаратов гепатопротектора орнитокса и иммуномодулирующего препарата субалина в комплексе лечения больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ обуславливает позитивную динамику, которая характеризуется существенным снижением или даже нормализацией у подавляющего большинства пациентов содержания уровня ЦИК и их фракционного состава в крови пациентов, что клинически отражалось в виде отсутствия каких-либо жалоб и

практически полной нормализации биохимических показателей, а также снижении частоты возникновения обострений НАСГ у данных пациентов. При проведении курса лечения с использованием только общепринятых препаратов у больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ не отмечено четко выраженной тенденции к нормализации содержания уровня ЦИК и их фракционного состава в крови пациентов, что дает основание считать, что назначение лечение лишь общепринятых средств не обеспечивает восстановления им-

мунологического гомеостаза у больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным, целесообразным и клинически перспективным использование современных препаратов гепатопротектора орнитокса и иммуномодулирующего препарата субалина в комплексе лечения больных НАСГ на фоне НЦД после перенесенного ИМ в амбулаторных условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. *J. Lipid Res.* 2009;50:412-6.
2. Подымова СД. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. *Болезни органов пищеварения.* 2005.-2.-С.61-7.
3. Буторова ЛИ. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. Пособие для врачей. М. : Форте принт, 2012.-52 с.
4. Бабак ОЯ. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени //Сучасна гастроентерологія. -2010.-№4(54).-С.8-16.
5. Schreuder TC, Verwer BJ, J. van Nieuwkerk CM, Mulder CJ, Schreuder TC. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:4111-9.
6. Иванова ЛН. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга. Луганск: изд-во ЛГМУ. -2000.-170 с.
7. Терьошин ВО. Клініко-біохімічні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі повторних випадків респіраторних інфекцій //Український медичний альманах.-2010.-№13(6).-С.161-6.
8. Sterling RK. Hepatic Steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012;10:12-45.
9. Murray DA, Polacos NK, Cornejo JC. Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am. J. Pathol.* 2006;168(4):1169-78.
10. Фадеев ГД, Кравченко НА. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучасна гастроентерологія. -2006.-№1.-С.8-13.
11. Возіанова ЖІ, Глей АІ. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна—Барр // Мистецтво лікування.- 2005.-№5.-С.1-5.
12. Дубинская ГМ, Коваль ТИ, Боднар ВА. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей // Клиническая инфектология и паразитология. -2012.-№3-4(03).-С.55-67.
13. Gupta E, Bhatia V, Choudhary A. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases. *J Med Virol.* 2013;85(3):519-23.
14. Воробьева ОВ. Вегетативная дистония - что скрывается за диагнозом? // Трудный пациент. -2011.-№9(10).-С.16-20.
15. Маколкин ВИ, Абакумов СА. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. Москва: Медицина, 2005.-С. 89-192.
16. Van Der Zanden EP., Boeckstaens GE, De Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal Inflammation. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:6-17.
17. Targher G., Bertolini L., Padovani R., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1212-1218.
18. Субалин: инструкция по клиническому применению / Утверждена 21.02.2011 г. Приказом МЗ Украины № 533.
19. Орнитокс: инструкция по клиническому применению / Утверждена 21.12.2009 г. Приказом МЗ Украины № 7538/02/01.
20. Фролов ВМ, Бойченко ПК, Пересадин НА. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачебное дело.-1990.-№6.-С.116-8.
21. Юнкеров В.И. Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВмедА, 2005.-292 с.