

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ СІРІНУ ТА ЛІКОПІДУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ НА ТЛІ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ

- Я. Л. Юган, ас. каф. інфекц. хвороб з епідеміол.  
Я. А. Соцька, проф. каф. інфек. хвороб з епідеміол.
- ДЗ «Луганський державний медичний університет»

За сучасними епідеміологічними даними, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) займає одне з найбільш важливих місць у загальній структурі захворюваності на хронічні дифузні ураження печінки, та при цьому має достатньо велику розповсюдженість серед населення економічно розвинених країн, що характеризує актуальність проблеми вивчення даної патології [19, 27]. За даними медичної статистики, майже 10 % від загальної кількості хронічних гепатитів, які виявляють у країнах ЄС, асоційовано саме з неалкогольною жировою хворобою печінки [2, 23]. Встановлено також, що від 30 до 40 % так званих кріптогенних цирозів печінки безпосередньо пов'язані з прогресуванням НАСГ [5, 24]. За останні роки патогенез НАСГ неухильно підлягав детальному аналізу. При цьому було встановлено, що НАСГ прогресує при наявності додаткових негативних факторів, які сприяють активації процесів ліпопероксидації в організмі та розвитку імунодефіцитних станів [15, 27]. У клінічному плані це особливо часто пов'язано з наявністю у таких хворих сполученої (коморбідної) патології [6]. Слід зазначити, що у мешканців промислових регіонів Донбасу хронічна патологія печінки, передусім у вигляді НАСГ, нерідко виявляється в осіб молодого найбільш працездатного віку [4]. Доведено, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу цього органу (який раніше мав назву «жировий гепатоз»), так званого «першого поштовху» – the first hit); при впливі на організм такого хворого додаткових патогенних агентів, які викликають розвиток оксидативного стресу та водночас істотне і тривале підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (концепція «другого поштовху» – the second hit) [2, 13, 25]. Встановлено, що роль «другого поштовху» у трансформації стеатозу печінки у НАСГ та подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки можуть грати повторні та тривалі інфекційні процеси в організмі [10, 24], у тому числі при повторних випадках респіраторних інфекцій [16]. При цьому вважають, що роль патогенного агента в подальшому прогресуванні патологічного процесу у паренхімі печінки при НАСГ може відігравати перенесений напередодні інфекційний мононуклеоз (ІМ) [4, 26].

Клінічний досвід показує, що ІМ вельми часто зустрі-

чається в осіб з наявністю нейроциркуляторної дистонії (НЦД) [8]. В осіб молодого віку при спадковій схильності до порушень регуляторних взаємовідношень між ЦНС, ендокринною та імунною системами хронічний перебіг патології печінки супроводжується вегетативною дисфункцією.

Медична реабілітація хворих з НАСГ, після перенесеного ІМ є достатньо складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології [18, 26]. Це пов'язано з необхідністю призначення патогенетично обґрунтованих засобів при лікуванні НАСГ, та при цьому, однак, слід уникати поліпрагмазії. Відомо, що печінка є основним органом метаболізму ліків синтетичного походження, які потрапляють до організму хворого [15, 18]. У той же час при тривалому призначенні хворим на НАСГ або на стеатоз печінки синтетичних гепатопротекторів можлива активація процесів ліпопероксидації та розвиток аутоімунного компонента, що в клінічному плані викликає загрозу формування токсико-алергічного медикаментозного гепатиту [2, 3, 27].

У цьому плані нашу увагу привернула комбінація препаратів гепатопротектора рослинного походження сіріна та сучасного імуноактивного препарату лікопіду. Сучасний комбінований фітозасіб сірін зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/2008/01/01), затверджене від 07.07.2009 р. Сірін має в своєму складі сухі екстракти із плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) 3,5 г (що відповідає 42 мг флаванолігнанів у перерахунку на силібін); плоди лимонника китайського (*Schizandra chinensis*) 200 мг; листя артишоку посівного (*Cynara scolymus*) 69 мг; інозиту (вітамін В<sub>8</sub>) 40 мг; холіну бітартрату 30 мг; DL-метіоніну 20 мг; таурину 20 мг. Ефект препарату обумовлений дією окремих компонентів лікарського засобу.

Плоди розторопші плямистої як активні інгредієнти містять силібінін та інші біофлавоноїди, що захищають гепатоцити від дії вільних радикалів, стимулюють синтез протеїну для прискорення регенерації, чинять мембраностабілізуючий вплив. Лимонник китайський підвищує накопичення глікогену в печінці, має гепатопротектор-

ний ефект, стимулює регенерацію гепатоцитів. Артишок посівний стимулює виділення жовчі, знижує рівень холестерину в крові, обумовлює м'яку сечогінну дію. Інозит сприяє виведенню жирів із печінки, відіграє значну роль у виробленні лецитину. Холіну бітартрат сприяє емульгації холестерину, запобігаючи осіданню його на стінках судин. Метіонін підтримує ріст тканин і діє як антиоксидант, сприяє підтриманню оптимального стану печінки шляхом зменшення вмісту жирів у печінці. У даному складі метіонін діє як каталізатор холіну та інозиту, посилюючи їх дію. Таурин сприяє травленню і виробленню жовчі у печінці, розщепленню холестерину, покращує функцію жовчного міхура шляхом утворення таурахолату із жовчних кислот, що сприяє більш ефективному видаленню холестерину з жовчі. Таурин – це ключовий компонент жовчних кислот, який відіграє значну роль у забезпеченні оптимальної роботи печінки, він необхідний для виведення токсичних хімічних речовин і продуктів обміну з організму.

Лікопід – це лікарський препарат, який проявляє імуномодулюючі властивості. Основна діюча речовина лікопиду – глюкозамінілмураміддипептид (ГМДП) відноситься до групи імуностимулюючих препаратів. Лікопід є продуктом синтезу універсального фрагмента клітинної оболонки будь-яких бактерій. Препарат розроблений в Інституті біоорганічної хімії ім. М. М. Шемякіна і Ю. А. Овчинникова РАН за участю вчених Великобританії та пройшов клінічні випробування у відповідності з міжнародними вимогами на базі московських лікувальних установ. Лікопід зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/10036/01/02), затверджений з 01.10.2009 по 01.10.2014 р. Механізм дії лікопиду заснований на його здатності впливати на окремі ланки клітинного та гуморального імунітету. Так, він активізує діяльність фагоцитів (макрофагів і нейтрофілів), які поглинають і розчиняють всередині своїх клітин збудників інфекцій. Стимулювання В- і Т-лімфоцитів призводить до активізації інших ланок імунітету, зокрема, до вироблення антитіл до різних збудників інфекції. Відбувається це тому, що в усіх перелічених клітинах є рецептори, які проявляють чутливість до ГМДП. Крім того, лікопід стимулює лейкопоез. Активність імунної системи зростає по відношенню до інфекції (бактеріям, вірусам, грибок, найпростішим). Біологічна активність препарату зумовлена наявністю специфічних рецепторів до ГМДП, локалізованих в ендоплазмі фагоцитів та Т-лімфоцитів. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12), фактора некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферону, колонієстимулюючих факторів. Препарат підвищує активність природних клітин-кілерів.

Виходячи з важливої ролі у виникненні та подальшому прогресуванні НАСГ порушень імунологічного гомеостазу [2, 24], ми вважаємо актуальним та перспективним вивчити ефективність комбінації препаратів гепатопротектора

рослинного походження сіріну та сучасного імуноактивного препарату лікопиду у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД та його вплив на рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та їхній молекулярний склад.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами**

Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит після перенесеного інфекційного мононуклеозу, поєднаний з нейроциркуляторною дистонією» (№ держреєстрації 0113U004382).

**Метою** роботи було вивчення комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сіріну та сучасного імуноактивного препарату лікопиду на концентрацію ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням знаходилося 66 хворих на НАСГ, поєднаний з НЦД, після перенесеного ІМ. Серед обстежених хворих було 36 чоловіків (54,5 %) та 30 жінок (45,5 %) переважно молодого та середнього віку (від 18 до 42 років).

Для реалізації мети дослідження відносно аналізу ефективності комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сіріну та сучасного імуноактивного препарату лікопиду та його впливу на імунологічні показники було сформовано дві групи – перша (34 особи) та друга (32 особи), які були рандомізовані за віком, статтю пацієнтів, ступенем НЦД, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці за останній календарний рік. Усі хворі на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД отримували курс медичної реабілітації, яка включала відповідну діету [1, 14], гепатопротектори рослинного походження з росторопші плямистої (карсіл або сілібор), препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале Н або леволін) [11, 14]. Пацієнтам першої групи додатково вводили імуноактивний препарат лікопід по 1 табл. (1 мг) 3 рази на день після їжі 10 днів поспіль та сірін по 2 табл. 2 рази на день після вживання їди протягом 30 – 40 днів поспіль.

Клінічна картина НАСГ та функціональний стан печінки аналізувалися у період диспансерного нагляду або в умовах денного гастроентерологічного відділення, в які пацієнти поступали для більш детального вивчення в них функціонального стану ГВС. Ці хворі в більшості випадків отримували в період диспансерного нагляду лише загальноприйнятну терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9-12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу. Всі обстежені пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навко-

лишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я. Діагноз НАСГ виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження, спрямованих на вивчення функціональних проб печінки та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини [17], що в цілому відповідає вимогам Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія"» [11]. При цьому усі обстежені хворі, які знаходилися під наглядом, були обов'язково двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D. При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ ці хворі були виключені з подальшого обстеження. До роботи також не включали хворих з наявністю в анамнезі зловживання алкогольними напоями, а також осіб, які мали навіть нетривалий досвід вживання наркотичних речовин. Збиралися дані анамнезу щодо тривалості хвороби печінки, а також особливостей перенесеного ІМ. Діагноз ІМ встановлювався на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічної картини захворювання і був підтверджений виявленням в сироватці хворих маркерів ВСБ (VCA-Ig M) та ДНК вірусу в слині методом ПЛР. Обов'язковими умовами було виключення ВГ, ВІЛ-інфекції, реплікативних форм інших герпесвірусних інфекцій: ВПГ<sub>1,2,3</sub>, ЦМВ, ВПГ<sub>6</sub> у динаміці.

Верифікація діагнозу та лікування НЦД здійснювалися на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторного та рентгенологічного дослідження відносно вимог Наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія"» [12].

Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД (першої та другої). Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [17], які включали визначення у сироватці крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ та екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися у комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети дослідження в обстежених хворих на НАСГ визначали концентрацію ЦІК у сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [20]. Молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико- (> 19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (< 11S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2 %, 3,5 % та 6 % розчинах ПЕГ [21].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [7], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [22].

### Результати дослідження та їх обговорення

До початку проведення медичної реабілітації всі хворі обох груп (першої та другої) мали ознаки нестійкої клініко-біохімічної ремісії або помірного загострення хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС). У клінічному плані НАСГ мав типовий перебіг та характеризувався наявністю помірно вираженого синдрому «правого підребір'я», який проявлявся тяжкістю або дискомфортом у правому підребір'ї, періодичним диспептичним синдромом, проявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, метеоризм тощо. Типові клінічні прояви перенесеного ІМ включали підвищену стомлюваність, та знижену працездатність. Характерною для НЦД була наявність нестійкості пульсу, АТ, кардіалгії, дихально-го дискомфорту, дратівливості та емоційної лабільності. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно увечері, збільшення і чутливість при пальпації задньощийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранника-Фролова). При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що до початку проведення медичної реабілітації в обстежених хворих відмічалися зсуви з боку біохімічних показників, а саме, мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,3 рази відносно норми;  $P < 0,05$ ); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 разів ( $P < 0,01$ ), активність АлАТ – в 1,8 разів ( $P < 0,01$ ), АсАТ – в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ), показник тимолової проби – в 1,6 разів ( $P < 0,05$ ). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, зміни її ехоцильності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу: гепатомегалія, ехоцильність печінкової паренхіми у більшості випадків була підвищена, паренхіма частіше була дрібнозерниста. В окремих випадках діагностувались УЗД-ознаки хронічного панкреатиту та холециститу.

При проведенні імунологічного обстеження хворих на НАСГ, що знаходилися під наглядом, було встановлено, що в усіх пацієнтів, до початку проведення курсу медичної реабілітації в період загострення хронічного патологічного процесу у печінці відмічається вірогідне підвищення загальної концентрації ЦІК у сироватці крові, а саме – у хворих першої групи в середньому в 1,62 рази, а у пацієнтів другої групи – у 1,57 рази відносно показника норми (таблиця 1).

При цьому, як видно з даних, наведених у таблиці 1, підвищення рівня ЦІК відмічалось переважно за рахунок

Таблиця 1

Концентрація ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД до початку курсу медичної реабілітації (М ± m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД		P
		перша (n = 34)	друга (n = 32)	
ЦІК, г/л у тому числі:	1,88 ± 0,06	3,03 ± 0,04***	2,95 ± 0,08***	> 0,05
великомолекулярні (> 19S) %	46,2 ± 1,9	29,4 ± 1,5*	30,6 ± 1,4*	> 0,1
г/л	0,87 ± 0,04	0,88 ± 0,05	0,91 ± 0,04	> 0,1
середньомолекулярні (11S – 19S) %	31,5 ± 1,7	47,0 ± 1,5*	46,6 ± 2,4*	> 0,05
г/л	0,59 ± 0,03	1,42 ± 0,05***	1,37 ± 0,07***	> 0,05
дрібномолекулярні (< 11S) %	22,3 ± 1,3	23,6 ± 0,4	22,7 ± 1,1	> 0,1
г/л	0,42 ± 0,02	0,73 ± 0,03**	0,68 ± 0,04**	> 0,05

Примітка: в табл. 1-2 вірогідність різниці відносно норми \* – при P < 0,05, \*\* – при P < 0,01, \*\*\* – при P < 0,001; стовпчик P – показник вірогідності відмінностей між першою та другою групою.

збільшення вмісту у сироватці крові фракції найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярних імунних комплексів (11S-19S). Дійсно, абсолютна кількість середньомолекулярних ЦІК була підвищена в обстежених пацієнтів першої групи у середньому в 2,42 рази (P < 0,001), а у пацієнтів другої групи – у 2,33 рази (P < 0,001) відносно показника норми. Відмічено також значне підвищення концентрації у сироватці крові дрібномолекулярних (< 11S) ЦІК – у хворих першої групи в середньому в 1,71 разів відносно норми (P < 0,05), у пацієнтів другої групи – в середньому в 1,6 разів (P < 0,05). Щодо фракції великомолекулярних ЦІК (> 19S), то її відносний вміст був вірогідно знижений відносно показника норми – в середньому в 1,57 разів в першій групі (P < 0,05) та в 1,56 разів – в другій групі (P < 0,05), тоді як абсолютна кількість великомолекулярних ЦІК в обох обстежених групах до початку лікування залишалася на рівні, характерному для практично здорових осіб (табл. 1).

Отже, отримані дані свідчать, що у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД в періоді загострення хронічної патології печінки відмічається вірогідне підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення вмісту фракції найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів.

При повторному імунологічному обстеженні, яке було проведено після завершення курсу медичної реабілітації, було встановлено, що у більшості пацієнтів першої групи, які крім загальноприйнятої медичної реабілітації додатково

отримували комбінацію препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопиду, концентрація ЦІК у сироватці крові істотно знизилася відносно вихідного рівня та майже повністю нормалізувалася (табл. 2).

У пацієнтів першої групи, що отримували лише загальноприйнятий курс медичної реабілітації, позитивна динаміка вивчених імунологічних показників була значно менш виражена. У цілому рівень ЦІК у сироватці крові хворих другої групи в цей період був у 1,29 рази вищим за норму (P < 0,05) та в 1,26 разів вище концентрацій ЦІК у сироватці крові хворих першої групи. Збереження підвищеного рівня ЦІК у цей період обстеження відмічалось, головним чином, за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) ЦІК (табл. 2). Так, у цей період обстеження у групі хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, які отримували лише загальноприйнятий курс медичної реабілітації, відносна кількість середньомолекулярних ЦІК була в 1,27 разів (P < 0,05) та абсолютний вміст середньомолекулярної фракції імунних комплексів (11S-19S) – в 1,64 рази вище, ніж у нормі (P < 0,01). Було відмічено також збереження вірогідного підвищення абсолютної кількості дрібномолекулярних (< 11S) ЦІК, у середньому в 1,36 разів відносно норми (P < 0,05), тоді як відносний вміст даної фракції в цей період обстеження знижався до верхньої межі норми (P < 0,05).

У клінічному плані встановлено, що після завершення

Таблиця 2

Рівень ЦІК у сироватці крові та їхній молекулярний склад у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД після завершення курсу медичної реабілітації (М ± m)

Імунологічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД		P
		перша (n = 34)	друга (n = 32)	
ЦІК, г/л у тому числі:	1,88 ± 0,06	1,93 ± 0,06	2,42 ± 0,08**	< 0,05
великомолекулярні (> 19S) %	46,2 ± 1,9	44,9 ± 1,5	36,3 ± 1,3*	< 0,05
г/л	0,87 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,88 ± 0,05	> 0,05
середньомолекулярні (11S – 19S) %	31,5 ± 1,7	32,9 ± 1,4	40,2 ± 1,5*	> 0,05
г/л	0,59 ± 0,03	0,62 ± 0,02	0,97 ± 0,04**	< 0,01
дрібномолекулярні (< 11S) %	22,3 ± 1,3	22,3 ± 1,3	23,5 ± 1,1	> 0,1
г/л	0,42 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,57 ± 0,04*	< 0,05

ня основного курсу медичної реабілітації із додатковим застосуванням комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду у 28 хворих першої групи (82,1 %) була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія НАСГ, істотне покращання клініко-біохімічних показників мало місце у 5 (14,7 %) пацієнтів, та лише у 1 особи (2,9 %) отриманий ефект був недостатнім, оскільки в неї зберігалися клініко-біохімічні ознаки загострення хронічної патології печінки.

У хворих другої групи відмічався менш виражений позитивний ефект лікування, що проводилося. Дійсно, нормалізація вивчених клініко-біохімічних показників та досягнення повноцінної ремісії мала місце лише у 12 (37,5 %) хворих; задовільний ефект лікування був досягнутий у 11 пацієнтів (34,4 %) та ще у 9 хворих (28,1 %) ефективність загальноприйнятого лікування була недостатня. Отже, одержані дані свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятого лікування, оскільки у хворих другої групи зберігалися скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тону, тяжкість у правому підребр'ї, а також реєструвались помірно виражені зміни біохімічних показників, що свідчить про збереження загострення хронічного патологічного процесу у печінці.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що використання комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, має чітко виражені переваги у порівнянні із застосуванням лише загальноприйнятої реабілітації, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідації симптоматики загострення хронічної патології у печінці та забезпечити в більшості випадків нормалізацію функціональних проб печінки, і тим самим сприяє досягненню клініко-біохімічної ремісії захворювання. У патогенетичному плані використання комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду сприяє нормалізації у переважній більшості пацієнтів рівня ЦІК у сироватці крові та оптимізації їхнього фракційного складу. Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду до комплексу терапевтичних заходів при медичній реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, патогенетично обгрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування вказаної комбінації препаратів у комплексі медичної реабілітації хворих із хронічною патологією печінки невірусного генезу.

## Висновки

1. До початку проведення медичної реабілітації НАСГ характеризувався наявністю помірно вираженого синдрому «правого підребр'я», який проявляв-

ся тяжкістю або дискомфортом у правому підребр'ї, періодичним диспептичним синдромом, підвищеною стомлюваністю, та зниженою працездатністю, нестійкістю пульсу, АТ, кардіалгії, дихального дискомфорту, дратівливістю та емоційною лабільністю, періодично виникаючим субфебрилітеом, переважно увечері, збільшенням і чутливістю при пальпації задньобічних лімфовузлів; при вивченні функціональних проб печінки було встановлено підвищення вмісту загального білірубіну у крові в середньому у 1,3 рази відносно норми; рівень прямого білірубіну був підвищений в середньому у 2,8 разів ( $P < 0,01$ ), активність АлАТ – в 1,8 разів ( $P < 0,01$ ), АсАТ – в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ), показник тимолової проби – в 1,6 разів ( $P < 0,05$ ). За даними сонографічного дослідження встановлена гепатомегалія, ехоцильність печінкової паренхіми в більшості випадків була підвищена, паренхіма частіше була дрібнозерниста.

2. У хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, у період загострення хронічної патології печінки відмічалось вірогідне підвищення загальної концентрації ЦІК у сироватці крові – у хворих першої групи в середньому в 1,62 разів, а у пацієнтів другої групи – в 1,57 разів щодо показника норми. Збільшення рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок підвищення найбільш патогенної (токсигенної) середньомолекулярної фракції (11S-19S) – у пацієнтів першої групи у середньому в 2,42 разів, а у пацієнтів другої групи – у 2,33 разів відносно норми, і меншою мірою за рахунок дрібномолекулярної (< 11S) фракції імунних комплексів.

3. Включення до комплексу медичної реабілітації обстежених хворих комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду сприяло покращанню загального стану хворих, ліквідації або значному зменшенню вираженості в них астено-невротичної симптоматики, ознак загострення хронічного запального процесу у паренхімі печінки та нормалізації біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а у патогенетичному плані – практично повній нормалізації рівня ЦІК у сироватці крові та оптимізації їхнього фракційного складу.

4. На момент завершення медичної реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, другої групи з використанням лише загальноприйнятих терапевтичних засобів, встановлена наявність тенденції до покращання вивчених імунологічних показників, однак при цьому в більшості випадків не відмічається повного відновлення вивчених показників – загальний рівень ЦІК у сироватці крові хворих другої групи в цей період обстеження був у 1,29 рази вищим за норму, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції перевищував норму в 1,64 разів, дрібномолекулярної фракції імунних комплексів – в 1,36 разів.

5. У клінічному плані встановлено, що після

завершення основного курсу медичної реабілітації із додатковим застосуванням комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду у 28 хворих першої групи (82,1 %) була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія НАСГ, істотно покращання клініко-біохімічних показників мало місце у 5 (14,7 %) пацієнтів, та лише у 1 особи (2,9 %) отриманий ефект був недостатнім, оскільки зберігалися клініко-біохімічні ознаки загострення хронічної патології печінки. У хворих другої групи, нормалізація вивчених клініко-біохімічних показників та досягнення повноцінної ремісії мала місце лише у 12 (37,5 %) хворих; задовільний ефект лікування був досягнутий у 11 пацієнтів (34,4 %) цієї групи та ще у 9 хворих (28,1 %) ефективність загальноприйнятого лікування була недостатня.

6. Отже, включення комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду до комплексу медичної реабілітації при НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, патогенетично обґрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації препаратів у комплексі медичної реабілітації хворих із вказаною хронічною патологією печінки.

7. У подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сірину та сучасного імуноактивного препарату лікопіду при медичній реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД.

### Література

1. Анохіна Г. А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г. А. Анохіна, В. В. Харченко, С. В. Бойко // *Здоров'я України*. – 2009. – № 6/1. – С. 55-56.
2. Бабак О. Я. Причини и метаболіческие последствия неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // *Сучасна гастроентерол.* – 2010 – № 4 (54). – С. 8-16.
3. Харченко Н. В. Дієтологія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. М. Фролов [та ін.] – Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2008. – 184 с.
4. Иванова Л. Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л. Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
5. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 302 с.
6. Ильин В. Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В. Ф. Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. – 128 с.
7. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А. А. Крылов // *Клин. мед.* – 2000. – № 1. – С. 56-58.
8. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
9. Олейникова М. М. Нейроциркуляторная дистония как психосоматическая патология / *Вестник новых медицинских технологий*. 2006, Т. XIII, № 1. – С. 59-63.
10. Опыт применения препарата иммуфан в клинике инфекционных болезней / Под ред. В. И. Покровского. – СПб., 2005. – 64 с.
11. Пентюк Н. О. Стеатоз печінки у хворих на хронічну HCV-інфекцію: поширення та зв'язок із фіброзом печінки / Н. О. Пентюк // *Галицький лікар. віс.* – 2008. – № 3. – С. 75-77.
12. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» // *Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05.* – К., 2005. – С. 45-48.
13. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» // *Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.* – К., 2006. – 146 с.
14. Попова Ю. С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю. С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов» – 2008. – 192 с.
15. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, Н. Д. Опанасюк [та ін.]. – Київ, 2005. – 56 с.
16. Степанов Ю. М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю. М. Степанов, Ф. Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерол.* – 2008. – № 3. – С. 18-24.
17. Терьошин В. О. Клініко-біохімічні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі повторних випадків респіраторних інфекцій / Терьошин В. О. // *Укр. мед. альм.* – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 166.
18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методические рекомендации / под ред. Л. Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
19. Фадеенко Г. Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко // *Сучасна гастроентерол.* – 2006. – № 1. – С. 8-13.
20. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірда, Л. М. Петречук // *Гастроентерол.: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3-9.*
21. Фролов В. М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, В. Е. Рычнев // *Лаб. дело.* – 1986. – № 3. – С. 159-161.
22. Фролов В. М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, П. К. Бойченко // *Врач. дело.* – 1990. – № 6. – С. 116-118.
23. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
24. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor // *CMAJ.* – 2008. – № 32. – P. 172-175.
25. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis / C.P. Day // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 663-678.
26. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C. P. Day, O. F. James. // *Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 114. – P. 842-845.
27. Drubber U. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drubber, H. U. Kasper, J. Krupacz [et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 839-841.
28. Roberts E. A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A «growing» problem? / E. A. Roberts // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – №6. – P. 1133-1142.

Надійшла до редакції 29.11.2013

Я. Л. Юган, Я. А. Соцька

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУНИХ КОМПЛЕКСІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНАЦІЇ СІРІНУ ТА ЛІКОПІДУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ, НА ТЛІ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, інфекційний мононуклеоз, нейроциркуляторна дистонія, циркулюючі імунні комплекси, молекулярний склад, сирін, лікопід, медична реабілітація.

Був проаналізований рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та їхнього молекулярного складу у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), після перенесеного інфекційного мононуклеозу (ІМ), на тлі нейроциркуляторної дистонії (НЦД). Відмічено збільшення загального рівня ЦІК переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- та дрібно молекулярних фракцій. Встановлено, що застосування комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сиріну та сучасного імуноактивного препарату лікопіду додатково до загальноприйнятої медичної реабілітації НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, поряд з позитивним клінічним ефектом, має позитивний вплив на імунологічні показники та у більшості випадків сприяє нормалізації концентрації ЦІК та їхнього молекулярного вмісту у сироватці крові хворих. Застосування комбінації препаратів гепатопротектора рослинного походження сиріну та сучасного імуноактивного препарату лікопіду сприяє покращанню ефективності медичної реабілітації та збільшує кількість хворих з повноцінною ремісією НАСГ.

Я. Л. Юган, Я. А. Соцька

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ СИРИНА И ЛИКОПИДА В КОМПЛЕКСЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, НА ФОНЕ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, инфекционный мононуклеоз, нейроциркуляторная дистония, циркулирующие иммунные комплексы, молекулярный состав, сирин, ликопид, медицинская реабилитация.

Был проанализирован уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярный состав в сыворотке крови больных неал-

когольным стеатогепатитом (НАСГ), после перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ), на фоне нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Отмечено увеличение общего уровня ЦИК в основном за счет наиболее патогенных средне- и мелко- молекулярных фракций. Установлено, что применение комбинации препаратов гепатопротектора растительного происхождения сирин и современного иммуноактивного препарата ликопида дополнительно к общепринятой медицинской реабилитации НАСГ, после перенесенного ИМ, на фоне НЦД, наряду с положительным клиническим эффектом, оказывает положительное влияние на иммунологические показатели и в большинстве случаев способствует нормализации концентрации ЦИК и их молекулярного состава в сыворотке крови больных. Применение комбинации препаратов гепатопротектора растительного происхождения сирин и современного иммуноактивного препарата ликопида способствует улучшению эффективности медицинской реабилитации и увеличивает количество больных с полноценной ремиссией НАСГ.

Ya. L. Yugan, Ya. A. Sotskaya

## DYNAMICS OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES WITH THE COMBINATION OF SIRIN AND LIKOPID IN COMPLEX MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS, AFTER INFECTIOUS MONONUCLEOSIS, ON BACKGROUND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, infectious mononucleosis, neurocirculatory dystonia, circulating immune complexes, molecular composition, sirin, likopid, medical rehabilitation.

Been analyzed and the level of circulating immune complexes (CIC) and their molecular composition in serum of patients nonalcoholic steatohepatitis (NASH), after infectious mononucleosis (IM), on background neurocirculatory dystonia (NCD). Noted that the increase in the level of public CIC mainly due to most pathogenic medium- and small- molecular fractions. Found that the combination of drugs modern herbal - hepatoprotector Sirin and Immunoactive drug licopid in addition to conventional medical rehabilitation NASH, after IM, on background NCD, along with the positive clinical effect has a positive impact on immunological parameters and most cases helps to normalize the concentration of CIC and their molecular content in the serum of patients. With the combination Sirin and licopid improves the effectiveness of medical rehabilitation and increases the number of patients with complete remission of NASH.



## ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІТОЗАСОБІВ У МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ

■ Р. В. Разумний, д. мед. н., доц. каф. внутр. мед. з профпатол.

■ ДЗ «Луганський державний медичний університет»

На сьогодні негоспітальна пневмонія (НП) належить до найбільш поширених гострих захворювань респіраторної системи інфекційного генезу [3, 4, 5, 15].

За даними медичної статистики, захворюваність дорослих в Україні складає 459 випадків, смертність – 11 на

100 тис. населення, тобто померло 2,4 % з числа тих, хто захворів на пневмонію [7, 8]. У хворих старше 55 років і при наявності хронічної фонової патології летальність досягає 15-30 % [10, 11]. Сполучені ураження інших органів, в тому числі печінки, передусім у вигляді стеатозу печінки