

УДК: 616.36-002-003.826-036.82

© Терьошин В.О., 2011

ВПЛИВ ЦИКЛОФЕРОНУ НА РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ ФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Терьошин В.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Терьошин В.О. Вплив циклоферону на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх фракційний склад у хворих на неалкогольний стеатогепатит // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 87-90.

Вивчений вплив циклоферону на рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові хворих та їхній фракційний склад при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ). Встановлено, що застосування циклоферону у лікуванні хворих з даною патологією сприяє нормалізації загальної концентрації ЦІК та їхнього молекулярного складу, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість застосування данного препарату в лікуванні хворих на НАСГ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, циркулюючі імунні комплекси, молекулярний склад, циклоферон, лікування.

Терешин В.А. Влияние циклоферона на уровень на уровень циркулирующих иммунных комплексов и их фракционный состав у больных неалкогольным стеатогепатитом // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 87-90.

Изучено влияние циклоферона на уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных и их фракционный состав при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Установлено, что применение циклоферона в лечении больных с данной патологией способствует нормализации общей концентрации ЦИК и их молекулярного состава, что свидетельствует о патогенетической обоснованности использования данного препарата в лечении больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, циркулирующие иммунные комплексы, молекулярный состав, циклоферон, лечение.

Tereshin V.A. Influence the cycloferon on the level of the circulatory immune complexes and their fractional composition at the patients with nonalcoholic steatohepatitis // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 87-90.

The influence the cycloferon on the level of the circulatory immune complexes (CIC) in the serum and their fractional composition at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was analysed. It was set that cycloferon application in the treatment of the patients with this pathology provided normalization of CIC common concentration and their molecular composition. The investigation data is proclame about pathogenic valid application of this preparation in the treatment of the patients with NASH.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, cycloferon, circulatory immune complexes, molecular composition, cycloferon, treatment.

Вступ. Відомо, що прогресуюче збільшення забруднення оточуючого середовища відходами та викидами великих промислових підприємств обумовлює підвищення захворюваності мешканців великих індустріальних регіонів на хронічні ураження печінки, зокрема на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [8, 12]. Протягом низки останніх років ми вивчаємо особливості імунного статусу у хворих на НАСГ. Зокрема, в наших попередніх роботах була показана наявність підвищення загальної концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові хворих з такою коморбідною патологією та водночас дисбалансу їхнього фракційного складу. Показово, що при цьому лікування лише загальноприйнятими засобами [1, 3-7, 9, 18] у цих хворих не призводить до досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії НАСГ та нормалізації вивчених імунологічних показників [10]. Тому потрібна подальша розробка патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих на НАСГ. В цьому плані нашу увагу при розробці програми патогенетичного лікування хворих на дану патологію, тобто НАСГ, привернула можливість використання сучасного імуноактивного препарату циклоферону [15]. Виходячи з доцільності більш детального вивчення механізмів фармакологічної дії цього препарату, ми вважали доцільним проаналізувати його ймовірний вплив на концентрацію ЦІК у сироватці крові хворих з даною патологією, а також на молекулярний склад імунних комплексів.

Зв'язок роботи з науковими програмами,

планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U006254).

Метою роботи було вивчення ефективності циклоферону у хворих на НАСГ та його впливу на рівень ЦІК у сироватці крові пацієнтів з даною патологією та їхній фракційний склад.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 71 хворий на НАСГ, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів складав від 20 до 59 років, чоловіків серед обстежених було 34 (47,9%), жінок - 37 (52,1%). Усі обстежені хворі постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно впливало на стан здоров'я населення [8]. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан пе-

чинки [2, 11]. З дослідження були виключені особи з виявленням в анамнезі навіть однократного епізоду, та тем більш постійного прийому наркотичних речовин або зловживання алкогольними напоями, а також при позитивних результатах ІФА на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС або ВГД. З дослідження також виключалися хворі з наявністю наявних ознак цукрового діабету, підвищеними цифрами артеріального тиску (більш 140/90 мм рт. ст.).

Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу НАСГ - основну (36 пацієнтів) і зіставлення (35 хворих). Обстежені хворі з діагнозом НАСГ отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту (стол № 5), препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале форте Н), а також антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат). Пацієнтам основної групи додатково призначали циклоферон внутрішньом'язово у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день впродовж 5 днів поспіль, далі здійснювали ще 10 ін'єкцій препарату по 2 мл через день.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспаргатамінотрансферази (АсАТ); вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження для реалізації мети дослідження у хворих, що були під наглядом, вивчали концентрацію ЦК у сироватці крові, що визначали методом преципітації в розчині поліметиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [13]. Молекулярний склад ЦК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [14].

Таблиця 1. Рівень ЦК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на НАСГ до початку лікування (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих на НАСГ	
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)
ЦК заг., г/л	1,88±0,07	3,41±0,03***	3,34±0,05***
велико- %	45,2±2,2	20,5±1,8**	23,1±1,7**
молекулярні г/л	0,85±0,03	0,70±0,03*	0,77±0,04*
середньо- %	32,2±1,3	47,2±1,1**	47,0±1,2**
молекулярні г/л	0,61±0,02	1,61±0,02***	1,57±0,03***
дрібно- %	22,6±1,4	32,3±1,3*	29,9±0,9*
молекулярні г/л	0,42±0,02	1,1±0,03***	1,0±0,04***

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність розбіжностей відносно норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001.

При дослідженні молекулярного складу ЦК у обстежених хворих було встановлено, що зростання рівня ЦК відбувалося переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- та дрібномолекулярних фракцій, оскільки простежувалась чітка тенденція до зростання як відсоткового вмісту, так і абсолютної кількості даних показників. Вміст середньомолеку-

Статистичну обробку результатів здійснювали на персокомп'ютері AMD Athlon 2000+ МГц методом одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм [16]. При цьому обов'язково враховували основні принципи застосування статистичних методів в клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [16].

Результати та їх обговорення. До початку проведення лікування обстежені хворі на НАСГ скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у значній частині пацієнтів відмічалася також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження працездатності та інші прояви помірно вираженого астеничного або астено-невротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність помірного збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих відмічалася чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її ехогенності. При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку лікування відмічалася ідентичні зсуви з боку біохімічних показників. Дійсно, в таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми; P<0,05); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази (P<0,001), активність АлАТ – в 4,6 рази (P<0,001), АсАТ – в 5,2 рази (P<0,001), ЛФ – в 2,8 рази (P<0,001), показник тимолової проби – в 2,7 рази (P<0,001), вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази (P<0,05). Рівень сироваткового альбуміну в обстежених хворих був знижений у середньому в 1,3 рази (P<0,01).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у обстежених хворих на НАСГ відмічалася підвищення загального рівня ЦК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Так, загальний рівень ЦК в сироватці крові був підвищений в середньому в 1,81 рази в основній групі пацієнтів і дорівнював (3,41±0,03 г/л), у хворих групи зіставлення - в 1,76 рази і складав (3,34±0,05) г/л (норма 1,88±0,07 г/л) (таблиця 1).

рної фракції (11S-19S) був вище нормальних значень в обстежених пацієнтів основної групи в 2,64 рази та дорівнював (1,61±0,02) г/л, у осіб групи зіставлення - в 2,58 рази і складав (1,57±0,03) г/л; концентрація дрібномолекулярних ЦК до початку лікування складала у пацієнтів основної групи (1,1±0,03), що перевищувало значення норми у 2,62 рази; у хворих гру-

пи зіставлення - $(1,0 \pm 0,04)$ г/л, тобто була підвищена в 2,40 рази стосовно нормальних значень.

Проведення дослідження загального рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у обстежених хворих на НАСГ на момент завершення лікування дозволило встановити, що у хворих основної групи, які в комплексі лікування додатково отримували цикло-

ферон, вивчені показники мали чітко виражену тенденцію до нормалізації, в той час як у пацієнтів групи зіставлення, які лікувалися із застосуванням лише загальноприйнятої терапії, незважаючи на деяку позитивну тенденцію, не відбулося повного відновлення вивчених показників до нормальних значень (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на НАСГ після завершення лікування ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих на НАСГ	
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,07$	$1,95 \pm 0,02$	$2,57 \pm 0,06^{***}$
велико- %	$45,2 \pm 2,2$	$44,0 \pm 2,0$	$31,9 \pm 1,7^*$
молекулярні г/л	$0,85 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$
середньо- %	$32,2 \pm 1,3$	$33,1 \pm 1,1$	$40,0 \pm 1,1^*$
молекулярні г/л	$0,61 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,04^{**}$
дрібно- %	$22,6 \pm 1,4$	$22,9 \pm 1,2$	$28,0 \pm 1,2^*$
молекулярні г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,01^{**}$

Як видно з таблиці 2, в основній групі, в якій лікування проводилося за допомогою циклоферону, на момент завершення терапії нормалізувався вміст ЦІК у сироватці крові ($1,95 \pm 0,02$ г/л при вихідному $3,41 \pm 0,03$ г/л) у сироватці крові. Водночас спостерігалась також чітка тенденція до нормалізації молекулярного складу ЦІК у пацієнтів основної групи як у плані співвідношення фракцій різної молекулярної маси, так і у відношенні їхнього абсолютного вмісту ($P > 0,1$). У той же час у групі зіставлення, що одержувала лікування за допомогою лише загальноприйнятих препаратів, незважаючи на деяку тенденцію до зниження середньомолекулярної фракції імунних комплексів, її вміст залишався вірогідно вищим від показника норми. Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених осіб знижувався в динаміці лікування в 1,3 рази та складав в середньому ($2,57 \pm 0,06$) г/л, що перевищувало норму в 1,36 рази. Рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент завершення лікування в абсолютному вираженні знижувався в 1,52 рази та складав в середньому ($1,03 \pm 0,04$) г/л, що перевищувало значення норми даного показника в 1,7 рази. У відносному вираженні вміст середньомолекулярної фракції понижувався у порівнянні з вихідним в 1,2 рази та дорівнював в середньому ($40,0 \pm 1,2$)%, що перевищувало нормальні значення у 1,25 рази. Концентрація дрібномолекулярних ЦІК в обстежених осіб на НАСГ, сполучених з Ож, після завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, зменшувалася в абсолютному вираженні в 1,4 рази складала в середньому ($0,72 \pm 0,01$) г/л та була більш норми в 1,71 рази; у відносному вираженні рівень фракції дрібномолекулярних імунних комплексів ($< 11S$) знижувався в 1,1 рази та складав ($28,0 \pm 1,2$)%, що було більш норми у 1,24 рази. Відомо, що великомолекулярні імунні комплекси ($> 19S$) порівняно з іншими фракціями швидко елімінуються внаслідок їх фагоцитозу клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, тоді як дрібномолекулярні імунні комплекси тривалий час циркулюють в крові, як правило, не спричиняючи значних пошкоджень органів і тканин [14]. Саме середньомолекулярні імунні комплекси мають найбільшу патогенність у організмі хворих: вони відкладаються в стінках мікросудин, активують комплемент за альтернативним шляхом, та тому сприяють підвищенню порозності мікросудин та порушенням мікрогемодинаміки [15]. Це є несприятливою обставиною при лікуванні хворих з на-

явністю хронічної патології, оскільки підвищує ймовірність подальшого патологічного прогресування процесу, тому можна вважати, що виявлене нами суттєве підвищення концентрації ЦІК у крові хворих, що були під наглядом, у патогенетичному плані несприятливе та може обумовлювати подальше прогресування хронічної патології печінки.

Застосування у комплексі лікування хворих на НАСГ циклоферону обумовило позитивну динаміку клінічних показників, покращення або навіть нормалізацію біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. В клінічному плані в групі зіставлення суттєво частіше зустрічалися залишкові явища загострення НАСГ у вигляді збереження астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності помірної тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти у роті. З об'єктивної симптоматики відмічалось в цей період обстеження також наявність помірної гепатомегалії. З загальної кількості 35 хворих у групі зіставлення у 10 осіб (28,6%) зберігалось вірогідне підвищення вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, у 12 хворих (34,3%) – підвищення активності АлАТ в межах 0,8-1,2 ммоль/год л, у 8 пацієнтів (22,9%) – АсАТ в межах 0,6-1,0 ммоль/год л та також у 8 хворих (22,9%) – показника тимолової проби в межах 6,0-8,2 од. Отже, в групі зіставлення майже у третини хворих зберігалась клініко-біохімічні ознаки незавершеності загострення хронічного патологічного процесу у печінці, що потребує проведення в них у подальшому заходів медичної реабілітації.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування циклоферону в комплексному лікуванні хворих на НАСГ має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідації симптоматики загострення хронічної патології печінки, і тим самим сприяє досягненню клінічної ремісії захворювання, а також сприяє нормалізації у переважної більшості пацієнтів рівня ЦІК та їхнього фракційного складу та в цілому сприяє прискоренню одужання. Отримані результати дозволяють вважати, що включення циклоферону до комплексу лікувальних заходів при НАСГ патогенетично обґрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в комплексній терапії хворих із вказаною патологією.

Висновки:

1. Хворі на НАСГ до початку лікування скаргилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї,

гіркоти або металевого присмаку у роті. У більшості пацієнтів також відмічалися такі суб'єктивні симптоми коморбідної хвороби, як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження загальної працездатності та інші прояви астеничного або астено-невротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини в обстежених хворих було закономірним помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її луночистості.

2. При вивченні біохімічних показників, які характеризують функціональні проби печінки, було встановлено, що в обох групах обстежених хворих на НАСГ до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми); вміст фракції прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази, активність АЛАТ – в 4,6 рази, АсАТ – в 5,2 рази, ЛФ – в 2,8 рази, ГГТП – в 2,6 рази, показник тимолової проби – в 2,7 рази, вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,3 рази.

3. У хворих на НАСГ при загостренні хронічної патології печінки відмічається вірогідне підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові - у хворих основної групи в середньому в 1,81 рази відносно показника норми, а у пацієнтів групи зіставлення – у 1,76 рази. Збільшення рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш підвищення патогенної середньомолекулярної фракції – у осіб основної групи у середньому в 2,64 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – у 2,58 рази відносно норми, та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів - у хворих основної групи у середньому в 2,62 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – у 2,40 рази відносно норми.

4. Застосування у комплексі лікування хворих на НАСГ циклоферону обумовило позитивну динаміку клінічних показників, покращення або навіть нормалізацію біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а у патогенетичному плані - практично повну нормалізацію рівня ЦІК та їхнього фракційного складу.

5. На момент завершення лікування у хворих на НАСГ у групі зіставлення з використанням лише загальноприйнятих терапевтичних засобів та досягнення при цьому клінічної ремісії хвороби, встановлена наявність тенденції до покращення вивчених імунологічних показників однак при цьому в більшості випадків не відмічається повного відновлення вивчених показників: загальний рівень ЦІК на момент завершення лікування залишався в 1,36 рази вище норми, концентрація середньомолекулярної фракції ЦІК - в 1,7 рази, дрібномолекулярних ЦІК - в 1,71 рази.

6. Таким чином, включення циклоферону до комплексу лікувальних заходів при НАСГ сприяло покращенню, а в більшості випадків навіть нормалізації клініко-біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а також забезпечувало відновлення вивчених імунологічних тестів, що дозволяє вважати застосування циклоферону патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним і, виходячи з цього, дозволяє рекомендувати викори-

стання циклоферону в комплексній терапії хворих із вказаного патологією.

7. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії циклоферону при лікуванні хворих на НАСГ, в тому числі вивчення його впливу на стан системи антиоксидатного захисту.

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. Араблінський А.В. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите / А.В. Араблінський, М.Х. Чеченов // Медицинская визуализация. - 2008. - № 1. - С. 46-51.
3. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Современная гастроэнтерология. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
4. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 4 – 8.
5. Босецкий Н.Н. Хронические диффузные невирусные заболевания печени / Н.Н.Босецкий // Врач. – 2008. - № 1. – С. 7-13.
6. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // Врач. - 2009. - № 7. - С. 33-37.
7. Гончарик И.И. Клиническая гастроэнтерология / И.И. Гончарик // - Минск: Интерпрессервис, 2002. - 334 с.
8. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Кирева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33 – 35.
9. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20-21
10. Терешин В.А. Влияние циклоферона на показатели интерфероногенеза у больных, перенесших острый тонзиллит вирусно-бактериальной этиологии // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 6. – С. 147-148
11. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації // под. ред. Л.А. Грошавцевой. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
12. Філіпов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіпов // Новости медицины и фармации. – 2008. - № 239. – С. 6-7.
13. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
14. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. – 1990. - № 6. – С. 116 - 118.
15. Циклоферон (таблетированная форма) в клинической практике: методич. рекомендації для врачей / Под ред. М.Г. Романцова, Ю.В. Аслея. – СПб, 2000. – 153 с.
16. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
17. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor // CMAJ. - 2008. - № 32. – P. 172.
18. Roberts E.A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A "growing" problem? / E.A. Roberts // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – № 6. – 1133-1142.

Надійшла 13.12.2010 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова