

УДК 616.36-002.2-003.826:578.825.16

3.1.22 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.17 EDN: IKBRJO

ХРОНИЧЕСКИЕ ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

© Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

*Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Россия, 291045, Луганск, кв.50-летия Оборона Луганска, 1г**Резюме*

Цель. Изучение показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, сочетанными с ожирением и рецидивирующей герпетической инфекцией на фоне применения комбинации препаратов аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина.

Методика. Под наблюдением находилось две группы больных с наличием патологии печени, которые были рандомизированы по возрасту, полу, тяжести и продолжительности течения хронического процесса как в печени, так и рецидивирующей герпетической вирусной инфекции. В обеих группах были изучены показатели фагоцитарной активности моноцитов.

Результаты. До начала лечения в обеих группах были однотипные сдвиги фагоцитарной активности моноцитов, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения способствовало повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов.

Заключение. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции способствует повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, фагоцитарная активность моноцитов, аргинина глутамат, биофлавоноид кверцетин

CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES COMBINED WITH OBESITY ON THE BACKGROUND OF RECURRENT HERPES INFECTION

Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

*Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1g, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, 291045, Lugansk, Russia**Abstract*

Objective: To study the indicators of phagocytic activity of monocytes in patients with chronic diffuse liver diseases combined with obesity and recurrent herpetic infection against the background of the use of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin.

Methods. There were two groups of patients with liver pathology under observation, who were randomized by age, gender, severity and duration of the course of the chronic process in both the liver and recurrent herpetic viral infection. Indicators of phagocytic activity of monocytes were studied in both groups.

Results. Before the start of treatment, there were similar shifts in the phagocytic activity of monocytes in both groups, which indicated a decrease in the phagocytic reaction. The administration of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin in the treatment complex contributed to an increase in the phagocytic activity of monocytes.

Conclusions. The appointment of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin in the complex of treatment in patients with chronic diffuse liver diseases against the background of obesity and recurrent herpetic infection contributes to an increase in the phagocytic activity of monocytes.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, phagocytic activity of monocytes, arginine glutamate, bioflavonoid quercetin.

Введение

В современных условиях наряду с вирусными и алкогольными заболеваниями печени, довольно значительный удельный вес в структуре хронической патологии занимают стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4, 12]. В патогенетическом плане сочетанная патология органов пищеварения нередко обусловлена действием на организм разнообразных факторов стресса, в том числе экологического [3]. В этом плане приведено негативное влияние на пищеварительную систему и организм человека в целом загрязнения окружающей среды ксенобиотиками в условиях крупных промышленных регионов, в частности Донбасса [2], что способствует повышению уровня заболеваемости именно сочетанной (коморбидной) патологии органов гепатобилиарной системы [9, 13, 14].

Весьма важным обстоятельством является установленный факт высокой частоты возникновения НАСГ у больных, длительно получавших курсовое лечение комбинациями лекарственных препаратов синтетического происхождения – при полихимиотерапии туберкулеза легких [6], длительном лечении шизофрении комбинацией нейролептиков, повторных курсах использования антидепрессантов у больных с биполярными депрессивными расстройствами, а также часто рецидивирующих герпетических инфекций [7, 11] и т.д. Помимо этого, анализ этих данных показывает, что длительное поступление в организм ксенобиотиков, которые метаболизируются в печени, также закономерно вызывает развитие НАСГ [15-17].

Рецидивирующие вирусные инфекции – герпетические, широко распространенная болезнь, вызываемая вирусом герпеса восьми типов, характеризуемая поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, мочеполовой системы и других, внутренних органов, астено-вегетативным синдромом, что нарушает качество жизни пациентов. Поэтому наше внимание привлекла возможность использования в лечебном комплексе у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), сочетанными с ожирением и рецидивирующими герпетическими инфекциями гепатопротекторов аргинина глутамата и антиоксиданта кверцетина, которые характеризуются многоплановостью фармакологического действия.

Современные гепатопротекторы не обеспечивают достаточного клинического эффекта, поэтому актуальной проблемой является поиск новых препаратов для лечения больных ХДЗП [10] на фоне ожирения и рецидивирующих герпетических инфекций. В этом плане наше внимание привлекла комбинация отечественных препаратов.

Аргинина глутамат (глутаргин) – принципиально новый гепатопротектор, обладающий четко выраженным антиоксидантическим действием [5, 8]. Аргинин укрепляет иммунную систему, повышая активность Т-клеточного иммунитета, (усиливает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов и рецепторную активность), предотвращая иммунодефицитные состояния. Индуцируя активность Т-лимфоцитов, он предотвращает возрастное угнетение фагоцитоза макрофагами. Аминокислоту аргинин следует принимать в сочетании с антиоксидантами, поскольку он может стимулировать свободнорадикальные процессы. Действующее вещество препарата аргинина глутамат оказывает гепатопротекторное действие, обладает антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активностью, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

Кверцетин – биофлавоноид, который обладает противовоспалительным действием, что обусловлено блокадой липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, снижением синтеза лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов воспаления [1]. Он также способен повышать активность фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител, снижая таким образом проявления вторичного иммунодефицита.

Цель исследования – изучить влияние комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина на показатели фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), сочетанными с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-2 типа (ВПГ 1-2).

Методика

Под наблюдением находилось две группы больных с диагнозом НАСГ, из которых 34 пациента составили 1-А группу, получавшую в комплексе лечения аргинина глутамат и биофлавоноид кверцетин, и 32 пациента - группу 1-Б, которой назначали только общепринятое лечение. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу, тяжести и продолжительности течения хронического процесса в печени и рецидивирующих герпетических инфекций. Пациенты обеих

групп проходили лечение под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г.Луганска в Луганской Народной Республике. Возраст пациентов варьировал от 34 до 58 лет. В исследование были включены пациенты с наличием диагнозов: НАСГ, ожирение и ВПГ1-2. Исключались из исследования лица с алкогольной зависимостью, гепатитами вирусной этиологии. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО им. Свт. Луки Минздрава России (протокол №1 от 04.09.2022 г.). Условия проведенных исследований соответствовали общепринятым нормам морали, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследования.

Лечение аргинина глутаматом назначали одновременно с общепринятой терапией. Больные 1-А группы получали перорально аргинина глутамат по 500 мг (2 таблетки) 3-4 раза в день в течение месяца, затем в виде поддерживающей дозы по 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день при необходимости до 4 недель и биофлавоноид кверцетин по 2 мг 2 раза в день в течение 30-40 дней. Больные группы 1-Б получали только общепринятое лечение.

Кроме общепринятых клинических и лабораторных методов обследования у больных на фоне хронической патологии печени, находившихся под наблюдением, дополнительно была изучена фагоцитарная активность моноцитов (ФАМ) периферической крови чашечным методом. В качестве объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505. При этом учитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям W-критерия Шапиро-Уилка. Так как все проверяемые данные соответствовали закону нормального распределения, средние выборочные значения количественных показателей приведены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая и m – его ошибка. Для проверки статистических гипотез применяли параметрические критерии (t-критерии Стьюдента для несвязанных и связанных выборок). Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

Результаты исследования

При изучении показателей ФАМ было установлено, что до начала лечения в обеих группах были однотипные сдвиги ФАМ, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции (табл.).

Таблица. Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных с ХДЗП, сочетанными с ожирением и рецидивирующей герпетической инфекцией ($M \pm m$)

Показатели	Норма	1-А группа (n=34)			Группа 1-Б (n=32)		
		до лечения	после лечения	уровень значимости p	до лечения	после лечения	уровень значимости p
ФИ %	$28,8 \pm 1,8$	$14,0 \pm 0,8$	$26,5 \pm 1,8$	$p < 0,001$	$14,6 \pm 0,9$	$18,8 \pm 1,9$	$p = 0,047$
ФЧ	$4,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,09$	$3,8 \pm 0,22$	$p < 0,001$	$2,2 \pm 0,11$	$2,6 \pm 0,15$	$p = 0,035$
ИА %	$12,6 \pm 0,8$	$9,7 \pm 0,8$	$11,8 \pm 1,1$	$p = 0,127$	$9,5 \pm 0,9$	$10,8 \pm 1,1$	$p = 0,394$
ИП %	$26,5 \pm 1,3$	$10,1 \pm 0,7$	$24,6 \pm 1,6$	$p < 0,001$	$10,6 \pm 0,5$	$12,9 \pm 0,6$	$p = 0,006$

Как видно из таблицы, до начала лечения показатели ФАМ были снижены в обеих группах обследуемых больных относительно показателей нормы. Наблюдалось снижение ФИ в 1-А группе в 2,1 раза и группе 1-Б – в 2 раза при норме $28,8 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$), ФЧ – в 1-А группе в среднем в 2,0 раза ($p < 0,001$), в группе 1-Б – в 1,8 раза ($p < 0,001$) при норме $4,0 \pm 0,2$ и ИА в 1-А группе – в 1,3 раза ($p = 0,013$), группе 1-Б – в 1,33 раза ($p = 0,012$) при норме $12,6 \pm 0,8\%$, ИП – в 1-А группе – в 2,6 раза ($p < 0,001$), в группе 1-Б – в 2,5 раза ($p < 0,001$) при норме $26,5 \pm 1,3\%$. Следовательно, наиболее значимые нарушения ФАМ касались фазы переваривания. Известно, что именно от активности переваривания объектов, которые были поглощены макрофагами, зависит эффективность фагоцитарной реакции. Поэтому существенные снижения ИП у обследованных больных свидетельствуют о недостаточной эффективности фагоцитоза, что может способствовать с одной стороны развитию осложнений, и с другой – длительному сохранению в крови циркулирующих иммунных комплексов, и приводить к активации иммунокомплексных реакций. Уменьшение ИП

свидетельствовало о наличии у больных с патологией печени на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции незавершенного фагоцитоза.

Обсуждение результатов исследования

Хронические диффузные заболевания печени являются серьезной проблемой современного здравоохранения, заболеваемость растет с каждым десятилетием. Несмотря на огромную значимость проблемы, отмечаются неудовлетворительные результаты терапии данной сочетанной патологии, так как анализ данных современной литературы позволил выявить единичные данные о хронических диффузных заболеваниях печени в сочетании с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции. В основном каждая нозология рассматривается, как отдельное заболевание, что диктует необходимость поиска и внедрения в клиническую практику высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения заболеваний печени невирусной этиологии. Персистирование вирусов приводит к нарушению качества жизни и трудоспособности с проявлением астено-депрессивного и астено-вегетативного синдромов.

Значительный интерес представляет сопоставление полученных результатов с данными аналогичных исследований, проведенных в российской популяции пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. В результате проведенного лечения были получены следующие результаты. В 1-А группе, пациенты которой принимали аргинина глутамат и биофлавоноид кверцетин отмечено увеличение ФИ в 1,8 раза по сравнению с данным показателем до лечения, но все же в 1,12 раза ниже показателя нормы. ФЧ увеличилось в 1,9 раза и практически приблизилось к показателю нормы. ИА и ИП увеличились в 1,2 и 2,4 раза в сравнении с этими же показателями до лечения. По отношению к показателям нормы ИА и ИП выросли, но все же были в 1,1 раза ниже таковых. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения способствовало повышению показателей ФАМ, особенно ИП.

В то же время, в группе 1-Б (которая лечилась только с помощью общепринятого лечения,) все показатели повышались, но не значительно по сравнению с таковыми показателями у пациентов группы 1-А, значения ИП оставались достоверно сниженными у большинства обследованных как относительно нормы, так и 1-А группы. Следовательно, включение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплекс лечебных мероприятий у больных НАСГ, сочетанных с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции можно считать патогенетически обоснованным.

Заключение

У больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, сочетанными с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-2 типа при изучении показателей фагоцитарной активности моноцитов было установлено, что до начала лечения были однотипные сдвиги фагоцитарной активности моноцитов в обеих группах, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции. Отмечалось снижение всех показателей фагоцитарной активности моноцитов, а наиболее значимые нарушения касались фазы переваривания, что свидетельствует о недостаточной эффективности фагоцитоза, а это в свою очередь способствует развитию осложнений и частых рецидивов герпетической инфекции.

Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции способствует повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов, особенно индекса переваривания, что патогенетически обосновано и эффективно. В дальнейшем будет целесообразным изучить влияние данной комбинации препаратов на другие иммунологические и биохимические показатели у больных с такой патологией.

Литература (references)

1. Абрашина И.В., Зотова Л.В., Коваленко Е.Н. Биоактивность нативных флавоноидов на примере кверцетина и дигидрокверцетина // Научное обозрение международный научно-практический журнал. Научное обозрение. Раздел I. Научные исследования. – 2019. – №2. – С. 1-10. [Abrashina I.V., Zotova L.V.,

- Kovalenko E.N. *Nauchnoe obozrenie mezhdunarodnyi nauchno-prakticheskii zhurnal. Nauchnoe obozrenie. Razdel I. Nauchnye issledovaniya*. Scientific Review is an international scientific and practical journal. Scientific review. Section I. Scientific research. – 2019. – N2. – P. 1-10. (in Russian)]
2. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации // Вестник экстренной медицины. – 2020. – №13(6). – С. 95-102. [Akalaev R.N., Stopnitskii A.A., Aripkhodzhaeva G.Z., Saidova M.K. *Vestnik ekstretnoi meditsiny*. Bulletin of Emergency Medicine. – 2020. – V.13, N6. – С. 95-102. (in Russian)]
 3. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы // Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Antipov M.O., Mindlina A.Ya. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2019. – T.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
 4. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени // Медицинский Совет. – 2023. – Т.8. – С.106-112. [Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol' A.A., Paducheva S.V. *Meditsinskii Sovet*. Medical Council. – 2023. – V.8. – P.106-112. (in Russian)]
 5. Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Руденко А.И., Гайдар Ю.А. Возможности использования комбинации аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргина) при хроническом панкреатите в эксперименте // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – №2. – С. 38-43. [Gubergrits N.B., Krylova E.A., Rudenko A.I., Gaidar Yu.A. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. Crimean Therapeutic Journal. – 2019. – N2. – P. 38-43. (in Russian)]
 6. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 156, №8. – С. 116-124. [Dolgushina A.I., Volchegorskii I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. i dr. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2018. – V. 156, N8. – P. 116-124. (in Russian)]
 7. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 90-95. [Izvekova I.Ya., Mikhailenko M.A., Krasnova E.I. *Lechashchii vrach*. Lechashchiy Vrach. – 2018. - N4. – P. 90-95. (in Russian)]
 8. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №8. – С. 13-18. [Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2016. – V.18, N8. – P. 13-18. (in Russian)]
 9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А. Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.170, №10. – С. 57-65. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A. Krolevets T.S. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2019. – V.170, N10. – P. 57-65. (in Russian)]
 10. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90, №2. – С. 94-99. [Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Osadchuk M.M. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic archive. – 2018. – V.90, N2. – P. 94-99. (in Russian)]
 11. Сидорова М.В., Малютин Е.О. Иммунная недостаточность у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №1. – С. 256-259. [Sidorova M.V., Malyutina E.O. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. Smolensk Medical Almanac. – 2020. – N1. – P. 256-259. (in Russian)]
 12. Соцкая Я.А., Перфильева М.Ю., Хабарова А.В. Рецидивирующие вирусные инфекции на фоне хронической патологии печени: монография. – Луганск, 2023. – 224 с. [Sotskaya Ya.A., Perfil'eva M.Yu., Khabarova A.V. *Retsidiviruyushchie virusnye infektsii na fone khronicheskoi patologii pecheni: monografiya*. Recurrent viral infections against the background of chronic liver pathology: monograph. – Lugansk, 2023. – 224 p. (in Russian)]
 13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как парадигма коморбидности. – Москва: СИНАПС, 2018. – 127 с. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezнь pecheni kak paradigma komorbidnosti*. Not large girova painful baked how paradigm comorbidities. - Moskva: SINAPS, 2018. – 127 p. (in Russian)]
 14. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. и др. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т.182, №10. – С. 88-95. [Timakova A.Yu., Skirdenko Yu.P., Livzan M.A., Krolevets T.S. i dr. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2020. – V.182, N10. – С. 88-95. (in Russian)]

15. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018. – N67. – P. 328-357.
16. Trifan A., Stanciu C., Jurcau M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A scientometric analysis of publications during 1980–2018 // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N50. – P. 18221.
17. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective // *Journal of Hepatology*. – 2019. – V.70, N3. – P. 531-544.

Информация об авторах

Перфильева Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: perfilevam76@mail.ru

Соцкая Яна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: sotckaya@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.10.2024

Принята к печати 20.03.2025