DOI: 10.56871/UTJ.2024.75.97.007
УДК 616.36-002+615.324+661.833

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

© *Марина Юрьевна Перфильева, Яна Анатольевна Соцкая*

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки. 291045, г. Луганск, Луганская Народная Республика, Квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

Контактная информация: Марина Юрьевна Перфильева — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии. E-mail: perfilevam76@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0531-0393 SPIN: 3710-1760

Для цитирования: Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Иммунологический статус пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 73–79. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.75.97.007

Поступила: 05.02.2024 ***Одобрена: 08.04.2024*** ***Принята к печати:*** **28.06.2024**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** В регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами в современных условиях наблюдается распространение хронических диффузных заболеваний печени, для которых в качестве фоновой патологии характерен инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). ***Цель*** — изучить влияние лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризината на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции. ***Материалы и методы.*** Под наблюдением находились две группы больных с диагнозом «хронические диффузные заболевания печени на фоне ВЭБ-инфекции»: I группа (34 человека) и II группа (32 человека). Больные II группы получали общепринятое лечение, больные I группы дополнительно к общепринятому лечению получали лизат бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризинат. В обеих группах обследованных больных наряду с общепринятым лабораторным обследованием определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов. ***Результаты.*** В ходе проведенных исследований было установлено положительное влияние предложенной терапии на гуморальные показатели иммунитета, что проявлялось снижением концентрации циркулирующих иммунных комплексов за счет уменьшения содержания наиболее патогенных среднемолекулярных и мелкомолекулярных фракций. ***Обсуждение.*** Полученные данные свидетельствуют, что включение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризината в курс лечения больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ обусловливает ликвидацию вторичного иммунодефицитного состояния и нормализацию иммунологических показателей, способствует нормализации иммунологического гомеостаза, снижению развития осложнений и уменьшает частоту иммунодефицитных состояний в периоде реконвалесценции. ***Выводы.*** Применение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризината в лечении больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции способствует нормализации содержания и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов, особенно средне- и мелкомолекулярных фракций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические диффузные заболевания печени, циркулирующие иммунные комплексы, лизат бактерий, фосфатидилхолина натрия глицирризинат

IMMUNOLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES ON THE BACKGROUND OF EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION

© *Marina Yu. Perfilyeva, Yana A. Sotskaya*

Saint Luka Lugansk State Medical University. 1 g Square of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk Lugansk People's Republic 291045 Russian Federation

Contact information: Marina Yu. Perfilyeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology. E-mail: perfilevam76@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0531-0393 SPIN: 3710-1760

For citation: Perfilyeva MYu, Sotskaya YaA. Immunological status in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of Epstein–Barr virus infection. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):73–79. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.75.97.007

Received: 05.02.2024 ***Revised: 08.04.2024*** ***Accepted: 28.06.2024***

ABSTRACT. ***Introduction***. In regions with a high level of environmental pollution with xenobiotics or radionuclides, in modern conditions, there is a spread of chronic diffuse liver diseases, for which infectious mononucleosis, which causes the Epstein–Barr virus (EBV), is characteristic as a background pathology. ***Aim.*** To study the effect of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate on the level of circulating immune complexes in patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV infection. ***Materials and methods.*** Two groups of patients diagnosed with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV infection were under observation — the group I (34 people) and the group II (32 people). Patients of the I-group received conventional treatment, patients of the I-group received bacterial lysate and sodium phosphatidylcholine glycyrrhizinate in addition to conventional treatment. In both groups of the examined patients, along with the generally accepted laboratory examination, the level of circulating immune complexes was determined. ***Results.*** As a result of the conducted studies, the positive effect of the proposed therapy on the humoral parameters of immunity was established, which was manifested by a decrease in the concentration of circulating immune complexes was determined, due to a decrease in the content of the most pathogenic medium-molecular and small-molecular fractions. ***Discussion.*** The data obtained indicate that the inclusion of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate in the course of treatment of patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV causes the elimination of secondary immunodeficiency and normalization of immunological parameters, contributes to the normalization of immunological homeostasis, reduces the development of complications and reduces the frequency of immunodeficiency states in the period of convalescence. ***Conclusions.*** The use of bacterial lysate and phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases against the background of EBV infection contributes to the normalization of the content and fractional composition of circulating immune complexes (CIC), especially medium and small molecular fractions.

KEYWORDS: chronic diffuse liver diseases, circulating immune complexes, bacterial lysate, phosphatidylcholine sodium glycyrrhizinate

ВВЕДЕНИЕ

В регионах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами, в том числе в Донбассе, в современных условиях наблюдается распространение хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [2, 11]. В качестве фоновой патологии у больных ХДЗП чаще всего встречается инфекционный мононуклеоз, который вызывает вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [4, 5]. В патогенетическом плане развитие ХДЗП связано в значительной степени с формированием у больных вторичных иммунодефицитных состояний, ассоциированных с негативным влиянием химически вредных веществ, содержащихся в атмосферном воздухе, на состояние иммунной системы, особенно при их длительном проживании в условиях экологически неблагоприятных регионов [1]. Одним из лабораторных критериев наличия вторичных иммунодефицитных состояний является повышение содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [7].

Следовательно, разработка патогенетически обоснованных способов лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции весьма востребована в клинической практике [12, 14].

Наше внимание привлекла возможность применения для лечения больных ХДЗП на

фоне ВЭБ-инфекции лизата бактерий (ЛБ) [10, 13], состоящего из лактобактерий, относящихся к группе самоэлиминирующихся антагонистов с противовирусной, противомикробной и иммуномодулирующей активностью, и комбинированного гепатопротектора фосфатидилхолина натрия глицирризината (ФХНГ) [3, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния ЛБ и ФХНГ на уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных с ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось две группы больных с диагнозом ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции: I группа (34 человека) и II группа (32 человека). Обе группы обследованных были рандомизированы по возрасту, полу, длительности ХДЗП, частоте обострений ВЭБ-инфекции. Пациенты обеих групп проходили лечение под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г. Луганска. Критерием включения пациентов в исследование было наличие заболеваний печени неинфекционного генеза и наличие ВЭБ-инфекции. Исключались из исследования лица с алкогольной зависимостью и 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. Больные II группы получали общепринятое лечение, больные I группы дополнительно к общепринятому лечению (витамины, адаптогенные препараты растительного происхождения, интерфероногенные препараты) получали лизат бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризинат. Лизат бактерий назначали по 1 таблетке под язык, один раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 20 дней перерыв, так повторяли трижды. Фосфатидилхолин натрия глицирризинат назначали по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 2 недель, потом по 1 капсуле 3 раза в сутки до 30–40 дней.

Наряду с общепринятым лабораторным исследованием в обеих группах обследованных больных определяли молекулярный состав ЦИК методом преципитации [8] в 2,0, 3,5 и 6% растворах полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 дальтон [9] с выделением фракций различной седиментации — крупно- (>19S), средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S) комплексов.

Исследование выполнено в рамках межкафедральной научно-исследовательской работы «Изучение специфических звеньев иммунопатогенеза рецидивирующих вирусных инфекций на фоне иммунодефицитных состояний», шифр темы — 2309 к.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0, Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных исследований установлено, что у всех обследованных больных с ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции до начала лечения наблюдались существенные нарушения со стороны гуморального звена иммунитета (табл. 1). Общий уровень ЦИК в сыворотке крови был существенно повышен у всех обследованных больных I и II групп в 1,63 и 1,57 раза соответственно относительно показателя нормы. У пациентов I и II групп рост уровня ЦИК происходил преимущественно за счет наиболее патогенных средне- (11S–19S) и мелкомолекулярных (<11S) фракций иммунных комплексов, и был повышен в 1,24 и 1,1 раза соответственно в I группе, в 1,22 и 1,1 раза соответственно во II группе относительно показателя нормы. Суммарно абсолютная концентрация суммы средне- и мелкомолекулярных комплексов была повышена в 3,81 раза относительно нормы в обеих группах. В то же время относительная часть крупномолекулярных иммунных комплексов (>19S) в структуре общего пула ЦИК имела тенденцию к снижению — в 1,32 раза в I группе и в 1,27 раза во II группе по сравнению с нормой, а абсолютное количество фракции (>19S) повышалось за время наблюдения в 1,2 раза в обеих группах.

В результате проведенных исследований было установлено положительное влияние предложенной терапии на гуморальные показатели иммунитета (табл. 2), что проявлялось снижением концентрации ЦИК за счет уменьшения содержания наиболее патогенных среднемолекулярных (11S–19S) и мелкомолекулярных фракций (<11S). В I группе концентрация средне- и мелкомолекулярных фракций ЦИК снизилась в 1,3 раза и в 1,04 раза соответственно

Таблица 1

Гуморальные показатели иммунитета у больных ХДЗП на фоне ВЭБ до лечения (M±m)

Table 1

Humoral immunity indicators in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV before treatment (M±m)

Показатели / Indicators	Норма / Norm	I группа / I group (n =34)	II группа / II group (n=32)	p1
ЦИК, г/л / CIC, g/l	1,88±0,03	3,08±0,12*	2,97±0,11*	>0,1
>19S, % / >19S, % г/л / % g/l	44,7±2,3 0,84±0,04	33,7±2,0* 1,04±0,06*	35,1±2,1* 1,04±0,06*	>0,1 >0,1
11S–19S, % / 11S–19S, % г/л / % g/l	30,3±1,1 0,57±0,04	37,6±2,5* 1,16±0,6*	37,0±2,3* 1,10±0,05*	>0,1 >0,1
<11S, % / <11S, % г/л / % g/l	25,0±1,6 0,47±0,03	28,7±1,1* 0,88±0,05*	27,79±1,8* 0,83±0,05*	>0,1 >0,1

Примечание: * показатель p — статистическая значимость разницы между группой обследуемых больных и рефрактерной нормой p <0,05; показатель p1 вычислен между I и II группами.

Note: * indicator p is the statistical significance of the difference between the group of examined patients and the refractory norm p <0.05; indicator p1 is calculated between I group and II group.

Таблица 2

Гуморальные показатели иммунитета у больных ХДЗП на фоне ВЭБ после лечения (M±m)

Table 2

Humoral immunity indicators in patients with chronic diffuse liver diseases on the background of EBV after treatment (M±m)

Показатели / Indicators	Норма / Norm	I группа / I group (n =34)	II группа / II group (n=32)	p1
ЦИК, г/л / CIC, g/l	1,88±0,03	1,91±0,15*	2,42±0,09*	<0,05
>19S, % / >19S, % г/л / % g/l	44,7±2,3 0,84±0,04	41,2+1,8* 0,78±0,04	38,0±1,6* 0,91±0,04 *	<0,05 <0,05
11S–19S, % / 11S–19S, % г/ л / % g/l	30,3±2,0 0,57±0,04	31,1±1,8* 0,56±0,04*	35,5±1,6* 0,87±0,04*	<0,05 <0,05
<11S, % / <11S, % г/л / % g/l	25,0±1,2 0,47±0,02	27,7±1,3* 0,57±0,03*	26,5±1,4* 0,64±0,03*	<0,05 <0,05

Примечание: * показатель p — статистическая значимость разницы между группой обследуемых больных и рефрактерной нормой p <0,05; показатель p1 вычислен между I и II группами.

Note: * indicator p is the statistical significance of the difference between the group of examined patients and the refractory norm p <0.05; indicator p1 is calculated between I group and II group.

по сравнению с данными показателями до лечения, однако была в 1,02 раза выше показателя нормы. Во II группе концентрация средне- и мелкомолекулярных фракций снизилась в 1,25 раза, но данные показатели были в 1,2 и в 1,1 раза соответственно выше показателя нормы. Абсолютный показатель средне- и мелкомолекулярных фракций у пациентов I группы снизился в 2,1 и 1,5 раза соответственно в сравнении с показателями до лечения, но оставался выше показателей нормы в 1,3 раза для мелкомолекулярных фракций, тогда как уровень среднемолекулярных практически приближался к показателю нормы. Абсолютный показатель средне- и мелкомолекулярных фракций у пациентов II группы снизился по сравнению с аналогичными показателями до лечения в 1,26 и 1,29 раза соответственно, но был выше показателей нормы в 1,5 и 1,4 раза соответственно.

У больных II группы также сохранялись умеренно повышенные уровни ЦИК (в 1,28 раза выше нормы) и сдвиги их молекулярного состава, преимущественно за счет увеличения содержания мелко- и среднемолекулярных комплексов.

Относительная часть крупномолекулярных иммунных комплексов (>19S) в структуре общего пула ЦИК имела тенденцию к повы-

шению: в 1,22 раза в I группе и в 1,08 раза во II группе, а абсолютное количество фракции (>19S) снижалось в I группе в 1,3 раза по сравнению с показателем до лечения, а во II группе — в 1,22 раза, первышая показатели нормы в 1,1 и 1,2 раза соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что включение ЛБ и ФХНГ в курс лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции обусловливает ликвидацию вторичного иммунодефицитного состояния и нормализацию иммунологических показателей. Диспансерное наблюдение показывает, что среди больных ХДЗП на фоне ВЭБ-инфекции, получавших ЛБ и ФХНГ, существенно уменьшается частота развития синдрома постинфекционной астении и улучшается иммунологическое состояние в период ранней реконвалесценции. Действительно, через 1 месяц после выписки из стационара явления постинфекционной астении имели место у 10 (37,0%) переболевших II группы и лишь у 3 (9,6%) реконвалесцентов из I группы, то есть в 3,9 раза меньше, чем во II.

Следовательно, полученные результаты позволяют считать перспективным и целесообразным использование ЛБ и ФХНГ в комплексе лечения больных ХДЗП на фоне ВЭБ, поскольку это способствует нормализации иммунологического гомеостаза, снижению развития осложнений и уменьшает частоту иммунодефицитных состояний в периоде реконвалесценции.

ВЫВОДЫ

У больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции наблюдается повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови за счет дисбаланса фракционного состава концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, в частности средне- и мелкомолекулярных фракций. Включение лизата бактерий и фосфатидилхолина натрия глицирризината в комплекс лечения больных с хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ВЭБ-инфекции способствует нормализации содержания и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The study had no sponsorship. The authors declare funding for this research from their own funds.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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):95–102.
2. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(1):55–66. DOI: 10.31631/2073- 3046-2019-18-1-55-66.
3. Гундерман К.-Дж., Дроздзик М., Цыркунов В.М. Влияние эссенциальных фосфолипидов на течение неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени. Гепатология и Гастроэнтерология. 2019;3(1):5–13. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13.
4. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б, Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции.

Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1):37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44.
5. Дроздова Н.Ф., Фазылов В.Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2018;11(3):59–65. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59-61.
6. Оковитый С.В. Комбинированное применение гепатопротекторов. Лечащий врач. 2020;8:38–43.
7. Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием на фоне рецидивирующей герпетической инфекции. Вестник скорой помощи. 2023;1-2(7-8):15–8.
8. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. Врачебное дело. 1990;6:116–18.
9. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. Лабораторное дело. 1986;3:159–61.
10. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez Berrocal M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. Pathogens. 2020;9(2):102. DOI: 10.3390/pathogens9020102.
11. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
12. Cornberg M., Tacke F., Karlsen T.H. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver Advancing methodology but preserving practicability. J Hepatol. 2019;70(1):5–7. DOI: 10.1016/j.jhep. 2018.10.011.
13. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. Otolaryngol Pol. 2018;72(5):1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216.
14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.

REFERENCES

1. Akalaev R.N., Stopnitskiy A.A., Aripkhodzhaeva G.Z., Saidova M.K. Toksicheskie porazheniya pecheni pri ostrykh otravleniyakh i endogennoy intoksikatsii. [Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication]. Vestnik ekstrennoy meditsiny. 2020;13(6):95–102. (in Russian).
2. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Bolezni organov pishchevareniya infektsionnoy i neinfektsionnoy prirody. [Diseases of the digestive system of infectious and non-infectious nature]. Epidemiologicheskaya vzaimosvyaz'. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2019;18(1):55–66. DOI: 10.31631/2073- 3046-2019-18-1-55-66. (in Russian).
3. Gunderman K.-Dzh., Drozdzik M., Tsyrkunov V.M. Vliyanie essentsial'nykh fosfolipidov na techenie nealkogol'noy i alkogol'noy zhirovykh bolezney pecheni. [The effect of essential phospholipids on the course of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases]. Gepatologiya i Gastroenterologiya. 2019;3(1):5–13. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-1-5-13. (in Russian).
4. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Klinicheskie proyavleniya infektsionnogo mononukleoza pri pervichnoy ili reaktivirovannoy gerpesvirusnoy infektsii. [Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(1):37–44. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–1–37–44. (in Russian).
5. Drozdova N.F., Fazylov V.Kh. Infektsionnyy mononukleoz, obuslovlennyy virusom Epshteyna–Barr: kliniko-patogeneticheskie aspekty (obzor literatury). [Infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review)]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2018;11(3):59–65.DOI: 10.20969/2018.11(3).59-61. (in Russian).
6. Okovityy S.V. Kombinirovannoe primenenie gepatoprotektorov. [Combined use of hepatoprotective agents]. Lechashchiy vrach. 2020;8:38–43. (in Russian).
7. Perfil'eva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Uroven' tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov i ikh molekulyarnyy sostav u bol'nykh s vtorichnym immunodefitsitnym sostoyaniem na fone retsidiviruyushchey gerpeticheskoy infektsii. [The level of circulating immune complexes and their molecular composition in patients with secondary immunodeficiency against the background of recurrent herpes infection]. Vestnik skoroy pomoshchi. 2023;1-2(7-8):15–8. (in Russian).
8. Frolov V.M., Peresadin N.A., Boychenko P.K. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov u bol'nykh. [Diagnostic and prognostic value of circulating immune complexes in patients]. Vrachebnoe delo. 1990;6:116–18. (in Russian).
9. Frolov V.M., Rychnev V.E. Issledovanie tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov ikh diagnostiche-

skoe i prognosticheskoe znachenie. [Investigation of circulating immune complexes and their diagnostic and prognostic significance]. Laboratornoe delo. 1986;3:159–61. (in Russian).
10. Ahumada-Cota R.E., Hernandez-Chiñas U., Milián-Suazo F., Chávez Berrocal M.E., Navarro-Ocaña A., Martínez-Gómez D. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. Pathogens. 2020;9(2):102. DOI: 10.3390/pathogens9020102.
11. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
12. Cornberg M., Tacke F., Karlsen T.H. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines of the European Association for the study of the Liver Advancing methodology but preserving practicability. J Hepatol. 2019;70(1):5–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.011.
13. Jurkiewicz D., Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. Otolaryngol Pol. 2018;72(5):1–8. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7216.
14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.