



О. М. Клімова, С. В. Сушков,
Т. І. Кордон, Л. А. Дроздова,
Р. М. Смачило,
В. О. Лазірський,
К. О. Биченко

ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева НАМНУ»,
м. Харків

© Колектив авторів

Етіопатогенетичні біомаркери формування синдрому гепатоспленомегалії та вибір тактики лікування хворих з кровотечами із флєбектазій стравоходу

Резюме. Використовували спектр специфічних біомаркерів для оцінки важкості стану, вибору тактики, ефективності і прогнозу лікування

Мета. Оцінка біомаркерів, що характеризують етіопатогенетичні порушення при синдромі гепатоспленомегалії, ускладненої рецидивними кровотечами із флєбектазій стравоходу, для вибору індивідуальної тактики лікування.

Матеріали і методи. Досліджували перетравлюючу функцію фагоцитів, оцінювали концентрацію опсонізуючих та мембранотропних цитотоксичних факторів, ступінь ендогенної інтоксикації в 3-х групах пацієнтів з різними етіологічними чинниками гепатоспленомегалії, ускладненої кровотечами із флєбектазій стравоходу.

Результати. Наявність специфічних тригерних факторів (вірусні гепатити, герпетичні віруси, спадково-обумовлені порушення функцій лізосомальних ферментів) дозволили класифікувати пацієнтів на три групи. В першій групі пацієнтів з вірусними гепатитами В і С виявили індукцію фагоцитарної активності нейтрофілів, значне підвищення лімфоцитотоксичності на тлі порушень білкового та ліпідного обміну. В другій групі пацієнтів з наявністю вірусів герпетичної групи та аутоімунним компонентом виявили дисбаланс опсонізуючих факторів, зокрема білків системи комплементу, що зумовлювало порушення кліренсу низькомолекулярних імунних комплексів та продуктів їх деградації. В третій групі пацієнтів з гепатозом виявили значне зниження активності лізосомальних ферментів фагоцитуючих клітин. Виявлені патогенетичні біомаркери вказують на наявність у даної групи хворих вродженої ферментопатії, характерної для хвороб накопичення. У хворих із вираженою маніфестацією порушень міжклітинних взаємодій ефективною альтернативою трансплантації печінки може бути застосування трансфузій мезенхімальних стовбурових клітин, які мають здатність до трансдиференціювання під дією медіаторних факторів мікрооточення.

Ключові слова: синдром гепатоспленомегалії, фагоцити, біомаркери, флєбектазія стравоходу.

Вступ

Синдром гепатоспленомегалії (ГСМ) супроводжує цілий ряд патологічних станів, в тому числі захворювання печінки — гепатит, цироз, паразитарне ураження, орфанні генетичні хвороби накопичення, гемопрліферативні захворювання, гострі та хронічні інфекційні хвороби [5, 6]. Синдром ГСМ, портальна гіпертензія і рецидивні кровотечі із варикозно-розширених вен стравоходу є найбільш частим ускладненням цирозу печінки [3].

Недостатньо вивчені предиктори дебюту цього ускладнення, тригерні фактори та патогенетичні механізми, що формують цей синдром.

Синдром ГСМ при захворюваннях органів гепатобіліарної зони формується за рахунок сумісної участі селезінки і печінки в патологічних процесах. Обидва органи приймають участь у регуляції гомеостазу через систему мононуклеарних фагоцитів і лімфоїдних клітин, що тісно пов'язані з системою ворітної вени і лімфотоком спільною іннервацією [11].

Вибір тактики лікування повинен ґрунтуватися на змінах широкого спектру характерних значимих метаболічних та імунологічних параметрів при різних формах патологічних станів, що супроводжуються синдромом гепатоспленомегалії.

Одним із хірургічних методів лікування пацієнтів з синдромом гепатоспленомегалії на тлі портальної гіпертензії, ускладненої кровотечею, є ендоскопічна склеротерапія флебектазій стравоходу. У випадках, коли даний спосіб протипоказний, застосовують трансюгуляторне портосистемне шунтування, деваскуляризацію абдомінального відділу стравоходу та спленектомію. У разі наявності синдрому гіперспленізму III ступеню спленектомії передують емболізація селезінкової артерії або спленоренальний анастомоз [2].

Однак єдиним ефективним хірургічним методом лікування цирозу печінки є трансплантація печінки, оскільки вище перераховані методи спрямовані тільки на корекцію ускладнень. Оскільки трансплантація не завжди можлива через ряд причин соціального, юридичного, економічного та медичного аспектів, сьогодні альтернативним методом вибору може стати застосування мезенхімальних клітин різного походження для пацієнтів з синдромом гепатоспленомегалії на тлі портальної гіпертензії, ускладненої кровотечею [7].

Важливим є розробка персоніфікованих методів комплексного лікування хворих з синдромом ГСМ, ускладненого кровотечею з урахуванням етіологічних факторів, імунологічних і метаболічних порушень і генетичних предикторів розвитку захворювань гепатобіліарної зони, ускладненої синдромом гепатоспленомегалії і кровотечами із флебектазій стравоходу.

Мета роботи

Оцінка специфічних біомаркерів, що характеризують тригерні, імунофізіологічні, метаболічні порушення при синдромі гепатоспленомегалії, ускладненої портальною гіпертензією та рецидивними кровотечами із флебектазій стравоходу для вибору індивідуальної тактики лікування.

Матеріали та методи досліджень

Досліджували формені елементи і сироватка крові 64 пацієнтів з гепатоспленомегалією, ускладненою з кровотечами із флебектазій стравоходу. Всі пацієнти були розділені на дві групи. До групи I включили 22 пацієнта: 14 жінок від 49 до 64 років, середній вік яких склав 59 років, і 8 чоловіків від 24 до 47 років, середній вік яких склав 38 років. У всіх пацієнтів групи I діагностували цироз печінки на тлі вірусів HBV / HCV. До групи II було включено 36 осіб: 17 жінок від 23 до 70 років, середній вік яких склав 46 років, і 19 чоловіків від 28 до 81 року, середній вік яких склав 54 роки. У пацієнтів цієї групи діагностували цироз печінки нез'ясованої етіології, у яких виявили персистенцію вірусів герпетичної групи — ци-

томегаловірусу (CMV) і вірусу Епштейна-Барра (VEB). У подальших дослідженнях в даній групі нами були виявлені аутоімунні порушення (антитіла до тромбоцитів, антинуклеарні та антинейтрофільні аутоантитіла), в зв'язку з чим групу характеризували як пацієнти з аутоімунним гепатитом з етіологічним чинником вірусів герпетичної групи [4]. До III групи увійшло 5 пацієнтів жіночої статі віком від 17 до 41 року, середній вік яких склав 27 років. У пацієнтів цієї групи діагностували гепатоз, група відрізнялась частими ридивуючими кровотечами, у двох осіб маніфестація кровотеч почалась в дитячому віці. У всіх осіб даної групи виявили персистенцію CMV.

Функціональну активність нейтрофілів периферичної крові оцінювали за показниками киснезалежного фагоцитозу: фагоцитарним індексом (ФІ) — кількість клітин, здатних до взаємодії з мікроорганізмами; фагоцитарним числом (ФЧ) — середньою кількістю мікробних тіл, що припадає на один активний нейтрофіл; за індексом завершеності фагоцитозу (ІЗФ), який вираховували за співвідношенням значення фагоцитарного числа (ФЧ) на різних термінах інкубації — через 30 і 120 хв, судили про завершеність фагоцитозу.

Оцінку киснезалежного фагоцитозу проводили в тесті поглинання нітросинього тетразолію (НСТ-тест). За співвідношенням числа стимульованих зимозаном і клітин, що спонтанно окислювали діформазан, оцінювали окислювально-відновний резерв фагоцитів. Розраховували такі показники як СП (%) — кількість диформазаанпозитивних клітин в спонтанному тесті; СТ (%) — кількість диформазаанпозитивних клітин в стимульованому зимозаном тесті; ІС — індекс стимуляції, що відображає співвідношення СП / СТ.

Визначення концентрації С3- і С4-фрагментів комплементу в сироватці крові проводили турбідиметричним методом з використанням наборів Dialab. Оптичну щільність зразків визначали фотометричним при довжині хвилі — 340 нм на біохімічному аналізаторі Stat-Fax 1904 (США).

Визначення вмісту мембранотропних цитотоксичних факторів проводили за допомогою тесту Терасакі. Про рівень мембранотропних цитотоксичних факторів судили за відсотковим вмістом живих та пошкоджених клітин.

Вміст пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) визначали за екстинкцією при довжинах хвиль 238 нм, 254 нм, 260 нм і 280 нм по методиці Габріелян Н. І. Для підвищення інформативності даного методу використовували розрахунок коефіцієнтів, які дозволяють оцінити метаболічний компенсаторний потенціал та ступінь ендогенної інтоксикації: пептидно/



нуклеотидний коефіцієнт ($K_{238/260}$), коефіцієнти ароматичності ($K_{238/280}$) та розподілу ($K_{280/254}$).

Аналіз амінокислотного складу сироватки крові включав виділення білків із зразку, дериватизацію з фенілзотіоціанатом (ФІТЦ), розділення ФІТЦ-похідних методом рідинної хроматографії, детекцію і кількісний розрахунок отриманих даних.

Результати досліджень та їх обговорення

У пацієнтів групи I з цирозом печінки на тлі вірусних гепатитів HBV / HCV кількість клітин, що вступили в фагоцитоз, перевищувала референтні значення на 18 %. При цьому ефективність фагоцитозу в цій групі була недостатньою за рахунок високої поглинаючої і низької перетравлюючої здатності (табл. 1).

У пацієнтів групи II з автоімунним гепатитом на тлі герпетичних вірусів CMV/VEB також відзначали напруженість фагоцитозу, що проявлялось надмірним захопленням антигену на тлі високої вірусної та бактеріальної контамінації при зниженні перетравлюючої здатності фагоцитів.

Однак група III суттєво відрізнялась від двох попередніх низькою здатністю фагоцитів як до хемотаксису, адгезії, так і ендоцитозу антигенів. Неспроможність усіх стадій киснезалежного фагоцитозу свідчить про дефект лізосомальних ферментів, зумовлений генетичними вадами.

В отриманих результатах НСТ-тесту, що характеризує різницю між спонтанним (СП, %) та стимульованим (СТ, %) зимозаном киснезалежним фагоцитозом, виявили, що клітини окислювали гранули барвника НСТ з різним ступенем інтенсивності, залежно від віднов-

лювальної здатності ферментів. Спонтанний рівень окислювальної здатності більш ніж у 4 рази перевищував референтні значення у хворих з вірусними гепатитами. Через відсутність потрібної різниці між спонтанним та стимульованим тестом, індекс стимуляції був значно низьким ($1,39 \pm 0,4$) порівняно з референтними значеннями (табл.2).

У групах II та III різниця між спонтанним та стимульованим окисленням антигенів за рахунок активних форм кисню була вдвічі вищою, ніж в групі I, а відповідно і ІС були вище. Отже, найбільше порушення киснезалежного фагоцитозу були в групі I на тлі вірусних гепатитів.

Таким чином, у всіх пацієнтів з гепатоспленомегалією виявили підвищення спонтанної окисної реакції, що найбільш виражене в групі хворих з HBV/HCV, що свідчить про надмірне хронічне антигенне навантаження. Показники стимульованої реакції киснезалежного фагоцитозу в досліджуваних групах достовірно не відрізнялися від референтних значень. Індекс стимуляції (ІС), який свідчить про інтегральну бактерицидну активність фагоцитів, був значно знижений у всіх обстежених, однак найбільш виражено — (в 5 разів) — в групі I, і свідчив про недостатність НАДФ-Н-оксидазної системи за рахунок виснаження окисного резерву нейтрофілів.

Виявили різноспрямовані зміни концентрації компонентів комплементу в різних групах. В групі I вміст С3-компоненту комплементу був збільшений відносно референтних значень на 10 %, що сприяло посиленню хемотаксису фагоцитуючих клітин, про що свідчить підвищення фагоцитарного числа в першій групі,

Таблиця 1

Показники киснезалежного фагоцитозу в різних групах пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу

Досліджувані групи	Показники	ФІ, %	ФЧ	ІЗФ
Референтні значення		$85,0 \pm 5,1$	$3,6 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,12$
I група		$98,8 \pm 2,1^*$	$5,1 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,02^*$
II група		$91,0 \pm 3,2^*$	$4,77 \pm 0,3^*$	$0,95 \pm 0,01^*$
III група		$45,2 \pm 2,7^*$	$2,1 \pm 0,3^*$	$0,8 \pm 0,01^*$

Примітка. * відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)

Таблиця 2

Показники киснезалежного фагоцитозу в різних групах пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу

Досліджувані групи	Показники	СП, %	СТ, %	ІС
Референтні значення		$10,1 \pm 1,1$	$65,2 \pm 3,2$	$7,1 \pm 0,9$
I група		$44,48 \pm 4,3^*$	$66,69 \pm 7,2$	$1,39 \pm 0,4^*$
II група		$29,23 \pm 5,6^*$	$68,39 \pm 5,9$	$3,82 \pm 0,6^*$
III група		$25,0 \pm 2,5^*$	$71,5 \pm 6,4$	$2,7 \pm 0,3^*$

Примітка. * відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)

і утворенню циркулюючих імунних комплексів в цій групі (АГ+АТ+Комплемент = ЦІК) за рахунок активації їх утворення С3-фрагментом комплементу. У групі II виявили максимальне збільшення С3-компоненту комплементу — в 1,5 разу, що сприяло активації усіх стадій кис-ненезалежного фагоцитозу. У групі III цей показник достовірно не відрізнявся від референтних значень (табл. 3).

Концентрація С4-компоненту комплементу в групі I була значно знижена — в 1,6 рази, в групі II — на 20 % відносно референтного рівня, в групі III залишалась на рівні референтного інтервалу (табл. 3).

Зниження в сироватці крові рівня С4-компоненту комплементу вказує на порушення кліренсу імунних комплексів через інгібування рецепції Fc-фрагментів антитіл та розщеплення антигену шляхом комплемент-залежного лізису, а також зниження фагоцитозу розчинних імунних комплексів, що містять імуноглобулін М.

Вміст мембранотропних цитотоксичних факторів з руйнуючою дією, що включають опсонізуючі фактори, цитокіни, автоантитіла та низькомолекулярні адаптерні білки, про який судили за ступенем лімфоцитотоксичності, який виражали у відсотках, був достовірно підвищеним в усіх групах обстежених (рис. 1).

Максимальний ступінь лімфоцитотоксичності виявили в групі I пацієнтів, інфікованих НВВ/НСV, можливо за рахунок дії білків системи комплементу, комплексів антигену з антитілами.

Як показано в табл. 4, дійсно, концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у всіх пацієнтів трьох груп була вищою за референтні значення.

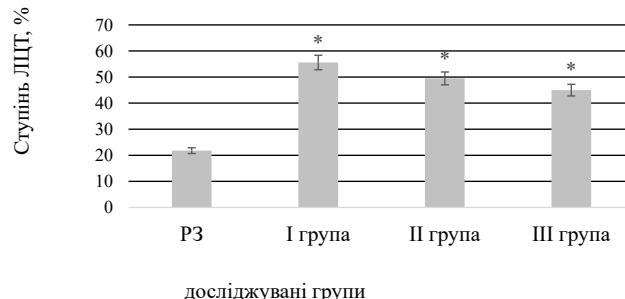


Рис. 1. Вміст мембранотропних цитотоксичних компонентів сироватки крові в різних групах пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу; * - відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)

Максимальний вміст ЦІК виявили у пацієнтів III групи (табл. 4). При цьому підвищена їх концентрація поєднувалась з їх низькою константою, що свідчить про їх високу патогенність. У групі II пацієнтів з аутоімунним процесом константа ЦІК була мінімальною, що є додатковим фактором альтерації тканин за рахунок їх недостатнього кліренсу.

Вміст пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ), вміст яких свідчить про рівень ендогенної інтоксикації, був підвищеним різною мірою в усіх досліджуваних групах. Диференційні дослідження при різних довжинах хвиль різних компонентів ПСММ, які зумовлюють ступінь інтоксикації, виявили наявність репертуару фракцій ПСММ: олігопептидної при ($\lambda=238$), пептидної при ($\lambda=254$), нуклеотидної при ($\lambda=260$), фракції ароматичних хроматофорів при ($\lambda=280$). В групі I виявили найбільш значуще підвищення пептидної ($\lambda=254$), нуклеотидної ($\lambda=260$) та фракції, що містить ароматичні хромафори ($\lambda=280$). Це свідчить про

Таблиця 3

Вміст білків системи комплементу в різних групах пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу

Досліджувані групи	Показники	С3-компонент комплементу, мг/дл	С4-компонент комплементу, мг/дл
Референтні значення		105,0±7,1	25,0±1,12
I група		117,0±14,1	15,7±3,11*
II група		153,0±6,3*	19,9±4,07
III група		122,0±8,4	24,0±1,8

Примітка: * відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)

Таблиця 4

Вміст циркулюючих імунних комплексів та їх константа в різних групах пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу

Досліджувані групи	Показники	Концентрація ЦІК	Константа ЦІК
Референтні значення		75,0±15,0	1,2±0,1
I група		116,9±13,7	1,05±0,05*
II група		140,4±14,9*	0,85±0,07
III група		164,0±28,8	0,9±0,02

Примітка: * відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)



виражену ендogenous інтоксикацію в даній групі пацієнтів за рахунок дефекту специфічних реакцій екскреції шлаків на тлі запальної реакції та порушення видалення більш крупних молекул та їх комплексів за допомогою циркулюючих нейтрофілів та резидентних макрофагів в печінці та селезінці.

У пацієнтів групи II виявили значне підвищення фракції ПСММ, яка містить ароматичні хроматофори, і максимального підвищення пептидно/нуклеотидного коефіцієнту ($K_{238/260}$) до значення $(2,1 \pm 0,1)$ Од.Е. при референтному значенні $(1,1 \pm 0,1)$ який свідчить про те, що розбалансування метаболічних процесів в даній групі відбувається за рахунок хроматофорів пептидної природи, до складу яких входять циклічні амінокислоти, і є одним із патогенетичних факторів розвитку автоімунних станів з наступним розвитком гепатозу (табл. 5).

У пацієнтів групи III виявили надмірне підвищення вмісту фракції біологічно активних олігопептидів ($\lambda = 238$) до значення $(0,746 \pm 0,026)$ Од. Е. , що зумовлено дискоординацією метаболічних процесів в печінці та селезінці через дисфункцію лізосомальних ферментів, що і є основним патогенетичним фактором орфанних хвороб накопичення.

Також в цій групі виявили високий рівень пептидно/нуклеотидного коефіцієнту та коефіцієнту ароматичності, що свідчить про високий вміст в сироватці крові рівня ароматичних амінокислот (табл. 5). Так, при дослідженні спектру амінокислот у пацієнтів з низьким коефіцієнтом ароматичності виявили надлишок триптофану та тирозину, що свідчить про недостатність ферментів, що приймають участь у їх метаболізмі.

Високий вміст усіх фракцій пептидів середньої молекулярної маси у всіх пацієнтів, найбільш виражене у третій групі, сприяють формуванню імуносупресії за рахунок впливу на рецепторну ініціацію антигенпрезентуючих клітин, зокрема, нейтрофілів, що може пояснювати їх низькі адгезивні властивості.

За даними Gabrielian N. I., незмінність коефіцієнту розподілу $K_{280/254}$ може свідчити про накопичення біологічно активних речовин, які

приймають участь у активації компенсаторно-захисних механізмів і свідчать про збереження функціональної здатності нирок [8].

Таким чином, патологічні процеси в печінці і селезінці зумовлені порушеннями клітинних взаємодій на рівні функції циркулюючих і резидентних антигенпрезентуючих клітин (фагоцитуючих нейтрофілів та макрофагів) за рахунок активації С3- та зниження вмісту С4-фрагментів комплементу, та іншими гуморальними чинниками. Недостатність ендотозу, порушення кліренсу низькомолекулярних імунних комплексів (підвищення концентрації ЦІК при низькій константі) та продуктів їх деградації (ПСММ), які містять ароматичні амінокислоти (триптофан, тирозин та інші) призводять до формування синдрому гепатоспленомегалії, що супроводжується портальною гіпертензією та рецидивуючими кровотечами.

Основними показниками, що впливають на вибір тактики лікування, що включає хірургічне лікування синдрому ГСМ, є ступінь важкості перебігу основного захворювання та вираженість синдрому інтоксикації .

Лікування пацієнтів з гепатоспленомегалією та рецидивуючими кровотечами включає як застосування консервативних методів лікування – коагулянтів, антиоксидантів, гепатопротекторів та інших лікарських засобів, так і хірургічних методів лікування – ендоскопічної склеротерапії судин чи спленектомії.

У хворих, що знаходяться на стадії компенсації цирозу печінки проводили спленектомію. У хворих з декомпенсацією цирозу печінки на тлі високого операційного ризику перевагу віддавали менш інвазивному методу – емболізації селезінкової артерії. Критеріями вибору були рутинні гематологічні, біохімічні показники, бар'єрні функції вроджених факторів імунітету та рівень інтоксикації шляхом дослідження різних фракцій ПСММ.

Відомо, що у хворих з вираженою ендogenous інтоксикацією та маніфестацією порушень міжклітинних взаємодій при синдромі гепатоспленомегалії та рецидивуючими кровотечами на тлі цирозу печінки ефективною альтернативною трансплантації печінки може бути застосу-

Таблиця 5

Метаболічний компенсаторний потенціал і ступінь ендogenous інтоксикації у пацієнтів з гепатоспленомегалією на тлі портальної гіпертензії, ускладненої рецидивуючими кровотечами з ВРВ стравоходу;

Досліджувані групи	Пептиди середньої молекулярної маси, Од. Е						
	$\lambda=238$	$\lambda=254$	$\lambda=260$	$\lambda=280$	к 238/260	к 238/280	к 280/254
Референтні значення	0,620±0,012	0,240±0,011	0,240±0,010	0,250±0,018	1,1 ±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1
1 група	0,578±0,020	0,356±0,028	0,385±0,026	0,439±0,035	1,6±0,2	1,3±0,1	1,2±0,1
2 група	0,515±0,039	0,294±0,017	0,275±0,011	0,340±0,013	2,1±0,1	1,5±0,3	1,2±0,2
3 група	0,746±0,026*	0,336±0,034	0,294±0,015	0,358±0,022	2,5±0,2	2,1±0,3	1,1±0,1

Примітка: * відмінності достовірні з референтними значеннями ($p \leq 0,05$)

вання трансфузій мезенхімальних стовбурових клітин, які мають здатність до трансдиференціювання під дією медіаторних факторів мікросередовища.

Для лікування хворих з цирозом печінки, ускладненим портальною гіпертензією, з метою профілактики подальших ускладнень і для корекції вищеописаних метаболічних розладів в групі I використовували одноразове внутрішньовенне введення гемопоетичних клітин-попередників кордової крові (ДКП КК), збагачених моноклеарями, та мезенхімальних стовбурових клітин плаценти (МС КП) в ефективній кількості, достатній для спрямованого трансдиференціювання.

Перед кріоконсервацією проводили попереднє тестування клітинного матеріалу. Сателітні зразки КК перевіряли на стерильність; наявність відповідних еритроцитарних антигенів за системою АВ і Rh; визначали фенотип і щільність лейкоцитарних рецепторів HLA I класу ABC і II класу DR; визначали кластери диференціювання CD90+, CD34+, CD38+, CD45+, CD33+.

В сателітних зразках визначали життєздатність клітин-попередників. Зразки вважали придатними для використання, перевіривши в тесті КУО-ГМ на життєздатність і проліферативну активність.

У групі II для корекції вираженого аутоімунного компоненту використовували 5-кратне внутрішньовенне введення специфічних протигерпетичних імуноглобулінів.

Ефективність застосування віруснейтралізуючих імуноглобулінів і ГСК КК оцінювали за показниками гуморального і клітинного імунітету, профілем прозапальних цитокінів, показниками білкового обміну. Верифіковані нами імунологічні та метаболічні зміни корелювали з усуненням клінічних проявів захворювання (знижувався і усувався асцитичний випіт), спостерігалось поліпшення самопочуття, були відсутні рецидиви кровотечі, усувався дискомфорт в системі травлення, збільшувалась працездатність.

Для пацієнтів групи III з дефектом лізосомальних ферментів антигенпрезентуючих клітин показано застосування ферментозамісної терапії та препаратів, що стимулюють фагоцитоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бова А.А., Криушев П.В. К вопросу о дифференциальной диагностике гепатоспленомегалии. // Военная медицина. – 2013. – №: 4. – С. 18-25.
2. Бойко В.В., Авдосьев Ю.В., Грома В.Г., Лыхман В.Н., Шевченко А.Н., Мирошниченко Д.А. Лечение больных внутрипеченочной портальной гипертензией осложненной кровотечением из флeбэктазий пищевода и желудка с применением миниинвазивных методов // Медицина. – 2015. – Т.14. – №2. – С.33-38.
3. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н., Монахов Д.В., Пан А.В. Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени до и после TIPS // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т.20. – №2. – С.40-45.
4. Клімова О. М., Кордон Т. І., Смачило Р. М., Белозьоров І. В., Биченко К. О., Мережко О. С., Кудрєвич О. М. Диференціальна діагностика і корекція метаболічних та імунологічних порушень у хворих з цирозом печінки, ускладненим гепатоспленомегалією та портальною гіпертензією // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2019. – Вип. 4. – С.30-41.
5. Пасишвили Л.М., Бобро Л.Н. Синдром спленомегалии в практике семейного врача // Український терапевтичний журнал. – 2007. – №2. – С.112-122.
6. Савченко В. Г., Мамотюк К. С. Спленомегалия: руководство по внутренним болезням для врачей общей практики / под ред. Ф. И. Комарова. // М.: МИА. – 2007. – С. 793–802.
7. Скуратов А.Г., Петренев Д.Р., Кондрачук А.Н. Гепатоцитарная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №1. – С.29-35.
8. Gabrielian N.I., Savostyanova O.A. Indicative test for the diagnosis of septic processes // Laboratornoe delo. – 1997. №2. – С. 79-80.
9. Knutson M., Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system // Crit Rev Biochem Mol Biol. – 2003. – V. 38(1). – P. 61–88.
10. Kuramitsu K., Sverdlov D.Y., Liu S.B. et al. Failure of fibrotic liver regeneration in mice is linked to a severe fibrogenic response driven by hepatic progenitor cell activation // Am J Pathol. – 2013. – V. 183(1). – P.182–194.
11. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis // Immunity. – 2016. – V 44(3). – P. 450–462.



ЭТИОПАТО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
БИОМАРКЕРЫ
ФОРМИРОВАНИЯ
СИНДРОМА
ГЕПАТОСПЛЕНО-
МЕГАЛИИ И ВЫБОР
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С
КРОВОТЕЧЕНИЕМ
ИЗ ФЛЕБЭКТАЗИЙ
ПИЩЕВОДА

*Е. М. Климова, С. В. Сушков,
Т. И. Кордон, Л. А. Дроздова,
Р. М. Смачило,
В. А. Лазирський,
К. А. Быченко*

Резюме. Использовали спектр специфических биомаркеров для оценки тяжести состояния, выбора тактики, эффективности и прогноза лечения

Цель. Оценка биомаркеров, характеризующих этиопатогенетические нарушения при синдроме гепатоспленомегалии, осложненной рецидивирующими кровотечениями из флебэктазий пищевода, для выбора индивидуальной тактики лечения.

Материалы и методы. Исследовали переваривающую функцию фагоцитов, оценивали концентрацию опсонизирующих и мембранотропных цитотоксических факторов, степень эндогенной интоксикации в 3-х группах пациентов с различными этиологическими факторами гепатоспленомегалии, осложненной кровотечениями из флебэктазий пищевода.

Результаты. Наличие специфических триггерных факторов (вирусные гепатиты, герпетические вирусы, наследственно обусловленные нарушения функций лизосомальных ферментов) позволили классифицировать пациентов на три группы. В первой группе пациентов с вирусными гепатитами В и С выявили индукцию фагоцитарной активности нейтрофилов, значительное повышение лимфоцитотоксичности на фоне нарушений белкового и липидного обмена. Во второй группе пациентов с наличием вирусов герпетической группы и аутоиммунным компонентом выявили дисбаланс опсонизирующих факторов, в частности белков системы комплемента, что приводило к нарушению клиренса низкомолекулярных иммунных комплексов и продуктов их деградации. В третьей группе пациентов с гепатозом обнаружили значительное снижение активности лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток. Выявленные патогенетические биомаркеры указывают на наличие у данной группы больных врожденной ферментопатии, характерной для болезней накопления. У больных с выраженной манифестацией нарушений межклеточных взаимодействий эффективной альтернативой трансплантации печени может быть применение трансфузий мезенхимальных стволовых клеток, которые обладают способностью к трансдифференцировке под действием медиаторных факторов микроокружения.

Ключевые слова: синдром гепатоспленомегалии, фагоциты, биомаркеры, флебектазия пищевода.

ETHIOPATHOGENETIC
BIOMARKERS FOR
THE FORMATION OF
HEPATOSPLENOMEGAL
SYNDROME AND THE
CHOICE OF TREATMENT
OF PATIENTS WITH
ESOPHAGEAL
PHLEBECTASIS BLEEDING

*O. M. Klimova, S. V. Sushkov,
T. I. Kordon, L. A. Drozdova,
R. M. Smachilo, V. A. Lazirsky,
K. O. Bychenko*

Summary. A range of specific biomarkers to evaluate the severity of the condition, the choice of tactics, effectiveness and prognosis of treatment are used.

Goal. Evaluation of biomarkers characterizing the etiopathogenetic disorders in hepatosplenomegaly syndrome complicated by recurrent bleeding from esophageal phlebectasis to select individual treatment tactics.

Materials and methods. The digestive function of phagocytes is investigated, the concentration of opsonizing, membranotropic cytotoxic factors and the degree of endogenous intoxication in 3 groups of patients with different etiological factors of hepatosplenomegaly, complicated by bleeding are evaluated.

Results. The presence of specific trigger factors (viral hepatitis, herpes viruses, hereditary-related disorders of lysosomal enzymes) made it possible to classify patients into three groups. In the first group of patients with viral hepatitis B and C the induction of phagocytic activity of neutrophils, a significant increase in lymphocytotoxicity on the background of disorders of protein and lipid metabolism showed. In the second group of patients with the presence of herpes group viruses and autoimmune component an imbalance of opsonizing factors revealed, in particular proteins of the complement system, which caused impaired clearance of low molecular weight immune complexes and products of their degradation. In the third group of patients with hepatitis a significant decrease in the activity of lysosomal enzymes of phagocytic cells are found. The identified pathogenetic biomarkers indicate the presence in this group of patients with congenital enzymopathy characteristic of accumulation diseases. For patients with a pronounced manifestation of intercellular interactions disorders, as an effective alternative to liver transplantation the use of transfusions of mesenchymal stem cells, which are capable of trans differentiation under the influence of mediator microenvironment factors may be.

Key words: *syndrome of hepatosplenomegaly, phagocytes, biomarkers, phlebectasia of the esophagus.*