О. М. Клімова,
Ю. В. Калашникова,
О. С. Мережко,
Т. І. Кордон

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

© Колектив авторів

ІНДИВІДУАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛІЇ З УРАХУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ

Реферат. Мета: виявлення особливостей ліпідного обміну у пацієнтів із синдромом гепатоспленомегалії (СГСМ) різного генезу для розробки індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів із зазначеною патологією.

Матеріали та методи: сироватка крові 73 пацієнтів із СГСМ на тлі цирозу печінки, ускладненого портальною гіпертензією, поділених на 3 групи 1) з етіологічним фактором вірусів гепатитів НСВ/НВВ, 2) із автоімунним гепатитом з етіологічним фактором вірусів герпетичної групи CMV/VEB, 3) на тлі гепатоза печінки та ферментопатій.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів із СГСМ спостерігали різнонаправлені зміни синтезу ліпідних фракцій, пов'язані також із порушеннями білкового обміну, а саме:

- при СГСМ на тлі вірусних гепатитів В і С спостерігали гіпохолестеринемію і гіпобетахолестеринемію у зв'язку зі зниженням синтезу холестерину в гепатоцитах; зниження концентрації ЛПВЩ також може бути пов'язано з порушенням процесу естерифікації холестерину в зв'язку з дефіцитом ферменту лецитінхолестерін-ацилтрансферази, а підвищення концентрації ЛПНЩ - з дефіцитом ферменту ліпопротеїналіпази при вірусному ураженні гепатоцитів.

- при СГСМ на тлі автоімунних гепатитів не спостерігали значних змін в синтезі ліпідних фракцій;

- при гепатозах (ферментопатіях) виявлена гіперліпідемія п'ятого типу з гіперхолестеринемією і гіпотригліцеридемією, що є наслідком порушення утворення і виведення ліпідів з печінки, ймовірно, в результаті зниження синтезу апопротеїнів і свідчить про накопичення жиру в гепатоцитах і формування гепатоза.

Висновки. 1. Хірургічне або ендovasкулярне лікування СГСМ на тлі цирозу печінки або гепатоза потребує доповнення індивідуалізованої медикаментозної терапії метаболічною, в тому числі гіполіпідемічною терапією.

2. При виявленні в першій групі гіпохолестеринемії і гіпобетахолестеринемії ліпідзнижувальна терапія не показана, тоді як при виявленні гіперліпідемії п'ятого типу з гіперхолестеринемією і гіпотригліцеридемією в групі пацієнтів з жировим гепатозом необхідна.

Ключові слова: гепатоспленомегалія, цироз печінки, гепатоз, ліпідний обмін, ферменти.

Вступ

Гепатоспленомегалія - комплексний синдром поєднаного збільшення селезінки і печінки при багатьох захворюваннях, таких як гострі і хронічні захворювання печінки (дифузні і вогнищеві); захворювання внаслідок порушень кровообігу (через тромбози або оклюзії судин) в системах ворітної і селезінкової вен, їх вроджених і набутих дефектів, а також хвороби накопичення (гемохроматоз, гепато-церебральна

дистрофія, хвороба Гоше та ін.), амілоїдоз. Також відомими причинами гепатоспленомегалії є інфекційні та паразитарні захворювання (вірусні гепатити, інфекційний мононуклеоз, малярія, вісцеральний лейшманіоз, альвеококкоз і ін.). Синдром ГСМ (далі СГСМ) 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. Відомі різні хірургічні та ендоваскулярні методи лікування СГСМ [1].

В даний час переоцінюється внесок холестерину і фракцій ліпопротеїнів у формування різних видів патології, в тому числі патології печінки як центрального органу ліпідного гомеостазу для всього організму завдяки виробленню і поглинанню ліпопротеїнів. Відкрита роль холестерину і його фракцій в процесі інфікування гепатитом С. Відомо, що розвиток вірусної інфекції гепатиту С, тобто вірусна продукція, залежить від збірки ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці, а циркулюючі віріони фізично пов'язані з ліпопротеїнами в комплексах, які називаються ліповірусними частинками, які збагачені тригліцеридами, холестерином і декількома аполіпопротеїнами. Використання віріонами компонентів ліпопротеїнів може як бути посередником прикріплення до рецепторів ліпопротеїнів, так і приховувати циркулюючі вірусні частки від розпізнавання імуноглобулінів, тим самим дозволяючи вірусу уникнути імунного нагляду [2, 3]. Відзначено зв'язок також результату лікування прямими противірусними засобами з концентрацією ліпідних фракцій. Таким чином, вплив концентрації ліпідних фракцій на лікування визначає актуальність вивчення змін концентрації холестерину і фракцій ліпопротеїнів при різних видах гепатоспленомегалії [4].

З іншого боку, в літературі є розрізнені дані про стан ліпідного обміну пацієнтів з автоімунним гепатитом, при якому також зустрічається СГСМ [5], і дані про метаболічні зміни можуть бути використані для розробки індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів із СГСМ.

Мета досліджень

виявлення особливостей ліпідного обміну у пацієнтів із СГСМ різного генезу для розробки індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів із зазначеною патологією.

Матеріали та методи досліджень

Досліджували сироватку крові 73 пацієнтів із СГСМ на тлі цирозу печінки, ускладненого портальною гіпертензією. Всі пацієнти були розділені на 3 групи відповідно до наступних критеріїв: вірусна персистенція (про вірусну персистенцію судили по збільшеному вмісту в сироватці крові антитіл класу IgG до вірусу гепатиту В (HBV), вірусу гепатиту С (HCV), до цитомегаловірусу (CMV) і вірусу Епштейна-Барра (VEB)), кількість тромбоцитів, наявність антиядерних антитіл ANA, наявність антитіл до тромбоцитів (спектр автоантитіл досліджу-

вали за допомогою тест-системи з використанням імунофлуоресцентного методу на відповідних чіпових слайд-субстратах, що включають Нер — 2 клітини, тканину печінки приматів, нирок і шлунка шурів виробництва «Євроіммун», Німеччина).

До групи 1 включили 32 пацієнта: 12 жінок, середній вік яких склав 59 років, і 20 чоловіків, середній вік яких склав 52 роки. У всіх пацієнтів групи 1 діагностували цироз печінки з етіологічним фактором вірусів гепатитів HCV / HBV. У цій групі у всіх пацієнтів кількість тромбоцитів була зниженою і у 50 % пацієнтів наявні антитіла до тромбоцитів.

До групи 2 було включено 32 особи: 17 жінок і 15 чоловіків, середній вік яких склав 48 років. У пацієнтів цієї групи діагностували цироз печінки неясної етіології, при цьому у них виявили персистенцію вірусів герпетичної групи — цитомегаловірусу (CMV) і вірусу Епштейна-Барра (VEB). У подальших дослідженнях в цій групі у 57,1 % пацієнтів виявлено антиядерні антитіла, у 71,4 % — антитіла до тромбоцитів, в зв'язку з чим групу характеризували як групу пацієнтів із автоімунним гепатитом з етіологічним фактором вірусів герпетичної групи. Також у пацієнтів 2 групи було виявлена знижена кількість тромбоцитів.

До групи 3 входили 9 пацієнтів (7 жінок і 2 чоловіків) (середній вік 37 років), у яких була виявлена персистенція вірусу CMV, не було виявлено антиядерних антитіл ANA, але були виявлені знижена кількість тромбоцитів і антитіла до тромбоцитів у 75 % пацієнтів, при УЗД органів черевної порожнини спостерігали гепатоз печінки.

Визначали концентрацію в сироватці крові загального холестерину, ліпопротеїнів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ) і тригліцеридів прямими ензиматичними колориметричними методами, активність холінестерази — кінетичним методом, концентрацію загального білка — біуретовим методом з використанням біохімічного аналізатора STATFAX 1904 PLUS [6]. Коефіцієнти ЗХС/ЛПНЩ і ЛПНЩ / ЛПВЩ розраховували як співвідношення концентрацій відповідних фракцій.

Всі пацієнти були обстежені методом УЗД органів черевної порожнини.

Результати досліджень та їх обговорення

Спостерігали значне зниження концентрації загального холестерину в сироватці крові пацієнтів із СГСМ в першій групі на тлі інфікування вірусами гепатиту В і С до $(2,47 \pm 0,39)$ ммоль/л у порівнянні з референтним інтервалом 3,2–5,6 ммоль/л, медіана референтного інтервалу $(4,40 \pm 0,80)$ ммоль/л (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну у пацієнтів із СГСМ

Показник	Контрольна група	1 група (гепатити В і С)	2 група (автоімунні гепатити, ВЕБ, СМV)	3 група (жировий гепатоз, СМV)
Холестерин, ммоль/л	4,40 ± 0,80	2,47 ± 0,39	4,60 ± 0,59	5,81 ± 1,15*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23 ± 0,21	0,46 ± 0,14*	1,01 ± 0,09	0,40 ± 0,11*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,65 ± 0,60	1,70 ± 0,47	2,28 ± 0,02	2,55 ± 0,85
Тригліцериди, ммоль/л	1,10 ± 0,35	1,21 ± 0,22	1,23 ± 0,33	0,75 ± 0,06
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49 ± 0,16	0,55 ± 0,10	0,56 ± 0,15	0,34 ± 0,02
ХС/ЛПНЩ	2,49 ± 1,66	1,46 ± 0,07	2,02 ± 0,14	2,28 ± 0,12
ЛПНЩ/ЛПВЩ	2,28 ± 0,85	3,68 ± 1,9	2,24 ± 1,1	6,38 ± 1,3

Примітка. * відмінності достовірні у порівнянні з контрольною групою

У першій групі виявлено також достовірне зниження концентрації ліпопротеїнів високої щільності до $(0,46 \pm 0,14)$ ммоль/л у порівнянні з референтним інтервалом $(1,23 \pm 0,21)$ ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності до $(1,70 \pm 0,47)$ ммоль/л у порівнянні з референтним інтервалом $(2,65 \pm 0,60)$ ммоль/л. Концентрації тригліцеридів $(1,21 \pm 0,22)$ ммоль/л і ліпопротеїнів дуже низької щільності $(0,55 \pm 0,10)$ ммоль/л в сироватці крові не відрізнялися від референтних величин $((1,10 \pm 0,35)$ ммоль/л і $(0,49 \pm 0,16)$ ммоль/л відповідно). Співвідношення ХС/ЛПНЩ, яке дорівнювало $(1,46 \pm 0,07)$ (в контрольній групі $0,0-4,97$ не відрізнялося від нормальних величин, тоді як співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ $(3,68 \pm 1,9)$ (в нормі $1,0-3,55$) мало тенденцію до підвищення.

У другій групі у пацієнтів з автоімунними гепатитами концентрації ліпідних фракцій в сироватці крові не відрізнялися від таких у референтній групі: концентрація загального холестерину $(4,60 \pm 0,59)$ ммоль/л, концентрація ліпопротеїнів високої щільності $(1,01 \pm 0,09)$ ммоль/л, концентрація ліпопротеїнів низької щільності $(2,28 \pm 0,02)$ ммоль/л, концентрація тригліцеридів $(1,23 \pm 0,33)$ ммоль/л, концентрація ліпопротеїнів дуже низької щільності $(0,56 \pm 0,15)$ ммоль/л. Співвідношення ЗХС/ЛПНЩ $(2,02 \pm 0,14)$ і ЛПНЩ/ЛПВЩ $(2,24 \pm 1,1)$ також не виходять за межі референтних інтервалів. Отже, у другій групі виявлено нормоліпідемічний тип ліпідного обміну.

У третій групі пацієнтів із жировим гепатозом виявлені значні порушення ліпідного обміну, що характеризуються достовірно високою концентрацією загального холестерину $(5,81 \pm 1,15)$ ммоль/л, патологічно зниженою концентрацією ліпопротеїнів високої щільності $(0,40 \pm 0,11)$ ммоль/л, зниженою концентрацією тригліцеридів $(0,75 \pm 0,053)$ ммоль/л, зниженою концентрацією ліпопротеїнів дуже низької щільності $(0,34 \pm 0,031)$ ммоль/л. У цій групі спостерігали п'ятий тип гіперліпідемії, для якого характерно ожиріння. Зниження концентрації тригліцеридів може бути пов'язано з порушенням виведення їх з гепатоцитів, викликане ферментопатіями. Звертає на себе ува-

гу значно підвищене співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ $6,38 \pm 1,3$, що свідчить про високий ризик серцево-судинних захворювань.

Для з'ясування інших можливих причин порушень формування ліпідних фракцій визначали концентрацію загального білка в сироватці крові пацієнтів із СГСМ. Виявлено статистично значуще зниження концентрації загального білка в першій групі пацієнтів із СГСМ, інфікованих HCV/HBV, до $(53,2 \pm 5,9)$ г/л у порівнянні з референтною групою $(75,0 \pm 13,2)$ г/л, що свідчило про пригнічення синтезу білка, пов'язане з вірусним ураженням гепатоцитів. Друга група пацієнтів із СГСМ на тлі автоімунного гепатиту і герпесвірусної інфекції VEB/CMV характеризувалася величиною концентрації загального білка $(67,4 \pm 7,1)$ г/л. Концентрація загального білка в третій групі з жировим гепатозом також була зниженою до $(62,2 \pm 4,5)$ г/л у порівнянні з референтною групою, проте не так значно, як в першій групі. Таким чином, у всіх групах пацієнтів спостерігали зниження синтезу білка, що свідчило про порушення білок-синтетичної функції печінки.

Доказом зниження білок-синтетичної функції печінки у пацієнтів з гепатоспленомегалією є зниження активності ацетилхолінестерази. У всіх трьох обстежених групах пацієнтів із СГСМ спостерігали достовірно знижену активність ацетилхолінестерази ($p \leq 0,01$), що свідчило про зниження білок-синтетичної функції печінки на тлі вірусних гепатитів HCV/HBV (перша група, де активність АХЕ склала $(2350 \pm 314, 8)$ Од/л), на тлі автоімунних гепатитів при інфікуванні вірусами VEB/CMV (друга група, де активність АХЕ склала $(2759 \pm 418,7)$ Од/л), на тлі жирового гепатозу (третья група, з активністю АХЕ $(2749 \pm 691,4)$ Од/л) в порівнянні з активністю АХЕ в контрольній групі $(7365,0 \pm 233,5)$ Од/л).

Відомі суперечливі відомості літератури про порушення ліпідного обміну під дією вірусної інфекції гепатитів В і С. Так, Ткаченко Л. І. і співавторами у пацієнтів із ХГС в порівнянні зі здоровими виявлено більш високі концентрації холестерину. При аналізі ліпідного спектра встановлено зростання вмісту атерогенних

субфракцій ХС: рівень ХС ЛПНЩ і сумарний показник ЛПНЩ + ЛПДНЩ (потрактований як β -ліпопротеїди), коефіцієнт атерогенності перевищував такий показник у групі контролю, а сироватковий вміст ЛПВЩ, АпоА1 і АпоВ було знижено [7]. Слід зазначити, що отримані дані про підвищення рівнів холестерину узгоджуються з результатами дослідження Гейвандової Н.І. з співавт. (2007) [8], але суперечать ряду досліджень, в яких продемонстрована гіпохолестеринемія при ХГС [9,10].

Зниження концентрації ЛПВЩ у першій групі може бути пов'язано з порушенням процесу естерифікації холестерину в зв'язку з дефіцитом ферменту лецитинхолестерин-ацилтрансфери при вірусному ураженні гепатоцитів [11].

Поєднання зниження ЛПНЩ з нормальними або підвищеними значеннями ЛПДНЩ, виявлене в першій групі, свідчить про порушення процесів їх перетворення внаслідок дефіциту ферменту ліпопротеїнази [12].

Знижені рівні тригліцеридів грають важливу роль в тяжкості інфекції, так, єгипетське дослідження показало, що високі рівні циркулюючих ТГ під час гострої інфекції пов'язані зі спонтанним кліренсом ВГС [13].

Однією з причин зниження концентрації білків у обстежених пацієнтів може бути інфікування *Helicobacter Pylori*, виявлене нами раніше, що призводить до порушення гідролізу харчових білків в шлунку, пов'язане з гальмуванням перетравлення генетичного компонента продукту і недостатнього розщеплення білків м'язових волокон, що перешкоджає подальшому всмоктуванню амінокислот в тонкому кишечнику і надходженню їх для синтезу специфічних для організму людини білків [14].

Порушення білкового обміну при СГСМ, виявлене у всіх трьох групах, характеризується зниженням білок-синтетичної функції гепатоцитів в результаті пригнічення каталітичної активності пов'язаних з мембранами ферментів і ферментативної активності субклітинних структур. Порушується контакт рибосом з ендоплазматичним ретикулом внаслідок редукції мембран і зменшення їх білкового компонента. Зниження білок-синтетичної функції печінки проявляється гіпоальбумінемією, диспротеїнемією (зміни γ - і β -глобулінів) і зменшенням вмісту прокоагулянтів, перш за все, білків протромбінового комплексу і фібриногену [15]. Пригнічення синтезу білка в печінці може привести до дефіциту апопротеїнів, необхідних для синтезу частинок ЛПДНЩ. Зниження концентрації ТГ в сироватці крові, найбільш виражене в третій групі, може бути наслідком порушення утворення і виведення ліпідів з печінки, ймовірно, також в результаті зниження синтезу апопротеїнів

і свідчити про накопичення жиру в гепатоцитах [16], що підтверджувалося УЗД-дослідженням печінки, при якому в цій групі спостерігалось виражені зміни печінки - гепатоз.

Інфекція HCV не тільки тісно пов'язана з метаболізмом ліпідів в гепатоцитах, які інфіковані вірусом, але також порушує метаболізм ліпопротеїнів в крові. Показано, що гіпобета-ліпопротеїнемія і знижені рівні холестерину в сироватці крові змінюються після ефективної відповіді на противірусну терапію, що вказує на пряму роль вірусу в рівнях холестерину і ЛПНЩ [17].

Отже, при застосуванні гіполіпідемічних препаратів у пацієнтів із СГСМ необхідно враховувати вихідний рівень холестерину і його фракцій. Гіполіпідемічні препарати безпечні й ефективні в зниженні ризику серцево-судинних захворювань у осіб з компенсованим захворюванням печінки. При виборі конкретних гіполіпідемічних препаратів необхідно враховувати взаємодії з іншими препаратами. Тільки у пацієнтів з декомпенсованим цирозом і у людей з документованим медикаментозним пошкодженням печінки, викликаним гіполіпідемічними медикаментозними засобами, ці препарати не повинні використовуватися [3]. У пацієнтів із СГСМ на тлі цирозу печінки з тригерним фактором інфекцій HCV / HBV низькі концентрації холестерину і його фракцій можуть служити передумовою успішного лікування вірусних гепатитів прямими противірусними засобами [17].

Таким чином, при знижених концентраціях ліпідних фракцій не показана терапія гіполіпідемічними препаратами, тоді як при підвищених концентраціях ліпідних фракцій вона показана з метою «погіршення умов» для функціонування віріонів і таким чином підвищення ефективності противірусних засобів.

При виявленні ліпідного обміну у пацієнтів із СГСМ на тлі автоімунного гепатиту з тригерним фактором герпесвірусних інфекцій VEB / CMV, що характеризується як нормоліпідемія, застосування гіполіпідемічної терапії не показано.

При виявленні гепатоза і порушення ліпідного обміну за п'ятим типом гіперліпідемії показана терапія гіполіпідемічними препаратами.

Висновки

1. У пацієнтів із СГСМ спостерігали різнонаправлені зміни синтезу ліпідних фракцій, пов'язані також із порушеннями білкового обміну, а саме:

- при СГСМ на тлі вірусних гепатитів В і С спостерігали гіпохолестеринемію і гіпобетахолестеринемію у зв'язку зі зниженням синтезу холестерину в гепатоцитах; зни-

ження концентрації ЛПВЩ також може бути пов'язано з порушенням процесу естерифікації холестерину в зв'язку з дефіцитом ферменту лецитінхолестерін-ацилтрансферази, а підвищення концентрації ЛПНЩ — з дефіцитом ферменту ліпопротеїнази при вірусному ураженні гепаточитів.

- при СГСМ на тлі автоімунних гепатитів не спостерігали значних змін в синтезі ліпідних фракцій;
- при гепатозах (ферментопатіях) виявлена гіперліпідемія п'ятого типу з гіперхолестеринемією і гіпотрігліцеридемією, що є наслідком порушення утворення і виведення

ліпідів з печінки, ймовірно, в результаті зниження синтезу апопротейнів і свідчить про накопичення жиру в гепатоцитах і формування гепатоза.

2. Хірургічне або ендоваскулярне лікування СГСМ на тлі цирозу печінки або гепатоза потребує доповнення індивідуалізованої медикamentозної метаболічною, в тому числі гіполіпідемічною терапією.

3. При виявленні в першій групі гіпохолестеринемії і гіпобетахолестеринемії ліпідзнижувальна терапія не показана, тоді як при виявленні гіперліпідемії п'ятого типу з гіперхолестеринемією і гіпотрігліцеридемією в групі пацієнтів з жировим гепатозом необхідна.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Клімова ОМ., Кордон ТІ, Смачило РМ, Белозьоров ІВ, Биченко КО, Мережко ОС, та ін. Диференціальна діагностика і корекція метаболічних та імунологічних порушень у хворих з цирозом печінки, ускладненим гепатоспленомегалією та портальною гіпертензією. Вісник ХНМУ «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2019;(4):31-41.
2. Grove J., Nielsen S., Zhong J., Bassendine M.F., Drummer H.E., Balfé P. et al. Identification of a residue in hepatitis C virus E2 glycoprotein that determines scavenger receptor BI and CD81 receptor dependency and sensitivity to neutralizing antibodies. *J. Virol.* 2008;(82):12020–12029. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829747/>. doi: 10.1128/JVI.01569-08. Epub 2008 Oct 1.
3. Prentoe J., Jensen T.B., Meuleman P., Serre S.B., Scheel T.K., Leroux-Roels G. et al. Hypervariable region 1 differentially impacts viability of hepatitis C virus strains of genotypes 1 to 6 and impairs virus neutralization. *J. Virol.* 2011;(85):2224–2234. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123377/>. doi: 10.1128/JVI.01594-10. Epub 2010 Dec 1.
4. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L., Baumert T.F., Schuster C. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. *Viruses.* 2013;(5):1292-1324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712309/>. PMID: 23698400. doi: 10.3390/v5051292.
5. Klimova O., Grechikhin G., Drozdova L., Kordon T. Features of immunity in patients with hypersplenism caused by liver cirrhosis. *Norwegian Journal of development of the International Sciences.* 2018;(2(18)):3 – 7. https://issuu.com/njd-iscience/docs/njd_18_2.
6. Камышников В.С. Техника лабораторных работ в медицинской практике — 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 344 с.
7. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С. Архивъ внутренней медицины. 2015;(6(26)):50 – 56. <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/473>. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-50-56>.
8. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гурницкая М.В., Первушин Ю.В. Вирус-ассоциированные нарушения липидного обмена при хроническом гепатите С. Клиническая гепатология. 2007.(3(4)):25-28.
9. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *J. Hepatol.* 2003.(38(1)):75-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12829989/>. doi: 10.1053/jhep.2003.50267.
10. Serfaty L., Andreani T., Giral P., Carbonell N., Chazouilleres O., Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001;(34):428-434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807145/>. doi: 10.1016/S0168-8278(00)00036-2. [PubMed] [Google Scholar].
11. Соломенник А.О., Анцыферова Н.В., Бондарь А.Е., Могиленец Е.И., Юрко Е.В., Гаврилов А.В. Состояние показателей липидного обмена у больных хроническим гепатитом С. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2012;(12(3(39))):94 – 97. http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/2163/1/%D0%A3%D0%9C%D0%A1%D0%90_2012_2.pdf.
12. Макаров В.К., Чайникова Е.А. Возрастные особенности липидного спектра сыворотки крови у больных острым вирусным гепатитом А. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007;(1):34-37. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive>.
13. Marzouk D., Sass J., Bakr I., El Hosseiny M., Abdel-Hamid M., Rekacewicz C. et al. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut.* 2007;(56):1105–1110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956918/>. doi: 10.1136/gut.2006.091983. Epub 2006 Sep 6.
14. Klimova E.M., Sushkov S.V., Timchenko M.E., Riabtsev R.S., Kordon T.I., Bychenko E.A. et al. Immunoreactivity changes in patients with gastrointestinal pathology against the background of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Surgery (Azerbaijan).* 2019;(4):29-37.
15. Климова Е.М., Калашникова Ю.В., Кордон Т.И., Лавинская Е.В., Агаркова А.Н., Османов Р.Р. и др. Предикторы геморагических и тромботических осложнений синдрома гепатоспленомегалии. Харківська хірургічна школа. 2020;1(100):148 – 154. <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/82>. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2020.25>.
16. Фадеенко Г.Д., Кушнир И.Э., Никифорова Я.В. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени: возможности и перспективы. Сучасна гастроент-

терологія. 2017;(6):79-91. http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_6_13.

17. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, et al. Associations between serum

lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*. 2010;(52):854–863. <https://europepmc.org/article/med/20690192>. doi: 10.1002/hep.23796. PMID: 20690192 PMCID: PMC2938827.

REFERENCES

1. Klimova OM., Kordon TI, Smachilo RM, Beloz'orov IV, Bichenko KO, Merezko OS, et al. Diferencial'na diagnostika i korekciya metabolichnih ta imunologichnih porushen' u hvorih z cirozom pechinki, uskladnenim gepatosplenomegalieyu ta portal'noyu gipertenzieyu. *Visnik HNMU «Aktual'ni problemi suchasnoi medicini»*. 2019;(4):31-41 [In Ukr.].
2. Grove J., Nielsen S., Zhong J., Bassendine M.F., Drummer H.E., Balfe P. et al. Identification of a residue in hepatitis C virus E2 glycoprotein that determines scavenger receptor BI and CD81 receptor dependency and sensitivity to neutralizing antibodies. *J. Virol.* 2008;(82):12020–12029. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829747/>. doi: 10.1128/JVI.01569-08. Epub 2008 Oct 1.
3. Prentoe J., Jensen T.B., Meuleman P., Serre S.B., Scheel T.K., Leroux-Roels G. et al. Hypervariable region 1 differentially impacts viability of hepatitis C virus strains of genotypes 1 to 6 and impairs virus neutralization. *J. Virol.* 2011;(85):2224–2234. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123377/>. doi: 10.1128/JVI.01594-10. Epub 2010 Dec 1.
4. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L., Baumert T.F., Schuster C. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. *Viruses*. 2013;(5):1292-1324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712309/>. PMID: 23698400. doi: 10.3390/v5051292.
5. Klimova O., Grechikhin G., Drozdova L., Kordon T. Features of immunity in patients with hypersplenism caused by liver cirrhosis. *Norwegian Journal of development of the International Sciences*. 2018;(2(18)):3 – 7. https://issuu.com/njd-iscience/docs/njd_18_2 [In Ukr.].
6. Kamyshnikov V.S. *Tekhnika laboratornyh rabot v meditsinskoj praktike — 4-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2016. 344 s* [In Rus.].
7. Tkachenko L.I., Maleev V.V., Sarieva D.M. Narushenie lipidnogo obmena u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S. *Arhiv" vnutrennej mediciny*. 2015;(6(26)):50 – 56. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-6-50-56>. [In Rus.].
8. Gejvandova N.I., YAgoda A.V., Gurnickaya M.V., Perushin YU.V. Virus-associrovannye narusheniya lipidnogo obmena pri hronicheskom gepatite S. *Klinicheskaya gepatologiya*. 2007;(3(4)):25-28 [In Rus.].
9. Poynard T., Ratzu V., McHutchison J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *J. Hepatol.* 2003;(38(1)):75-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12829989/>. doi: 10.1053/jhep.2003.50267.
10. Serfaty L., Andreani T., Giral P. Carbonell N., Chazouilleres O., Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2001;(34):428-434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807145/>. doi: 10.1016/S0168-8278(00)00036-2. [PubMed] [Google Scholar].
11. Solomennik A.O., Ancyferova N.V., Bondar' A.E., Mogilenec E.I., YUrko E.V., Gavrilov A.V. Sostoyanie pokazatelej lipidnogo obmena u bol'nyh hronicheskim gepatitom S. *Visnik VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»*. 2012;(12(3(39))):94 – 97. http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/2163/1/%D0%A3%D0%9C%D0%A1%D0%90_2012_2.pdf [In Ukr.].
12. Makarov V.K., CHajnikova E.A. Vozrastnye osobennosti lipidnogo spektra syvorotki krovi u bol'nyh ostrym virusnym gepatitom A. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2007;(1):34-37. <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive>. [In Rus.].
13. Marzouk D., Sass J., Bakr I., El Hosseiny M., Abdel-Hamid M., Rekecewicz C. et al. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut*. 2007;(56):1105–1110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16956918/>. doi: 10.1136/gut.2006.091983. Epub 2006 Sep 6.
14. Marzouk E.M., Sushkov S.V., Timchenko M.E., Riabtsev R.S., Kordon T.I., Bychenko E.A. et al. Immunoreactivity changes in patients with gastrointestinal pathology against the background of chronic *Helicobacter pylori* infection. *Surgery (Azerbaijan)*. 2019;(4):29-37 [In Azer.].
15. Klimova E.M., Kalashnikova YU.V., Kordon T.I., Lavinskaya E.V., Agarkova A.N., Osmanov R.R. i dr. Prediktory gemorragicheskikh i tromboticheskikh oslozhnenij sindroma gepatosplenomegalii. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2020;1(100):148 – 154. <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/82>. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2020.25> [In Ukr.].
16. Fadeenko G.D., Kushnir I.E., Nikiforova YA.V. Diagnostika nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: vozmozhnosti i perspektivy. *Suchasna gastroenterologiya*. 2017;(6):79-91. http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_6_13 [In Ukr.].
17. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*. 2010;(52):854–863. <https://europepmc.org/article/med/20690192>. doi: 10.1002/hep.23796. PMID: 20690192 PMCID: PMC2938827.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ
КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ ГЕПАТО-
СПЛЕНОМЕГАЛИИ С
УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЛИПИДНОГО И
БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

*Е. М. Климова,
Ю. В. Калашиникова,
О. С. Мережко, Т. И. Кордон*

Реферат. *Цель:* выявление особенностей липидного обмена у пациентов с синдромом гепатоспленомегалии (СГСМ) различного генеза для разработки индивидуализированного подхода к лечению пациентов с указанной патологией.

Материалы и методы: сыворотка крови 73 пациентов с СГСМ на фоне цирроза печени, осложненного портальной гипертензией, разделенных на 3 группы 1) с этиологическим фактором вирусов гепатитов HCV / HBV, 2) с аутоиммунным гепатитом с этиологическим фактором вирусов герпетической группы CMV/VEB, 3) на фоне гепатоза печени и ферментопатий.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с СГСМ наблюдали разнонаправленные изменения синтеза липидных фракций, связанные также с нарушениями белкового обмена, а именно:

- при СГСМ на фоне вирусных гепатитов В и С наблюдали гипохолестеринемию и гипобетахолестеринемию в связи со снижением синтеза холестерина в гепатоцитах; снижение концентрации ЛПВП также связанное с нарушением процесса эстерификации холестерина в связи с дефицитом фермента лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, а повышение концентрации ЛПНП — с дефицитом фермента липопротеинлипазы при вирусном поражении гепатоцитов.

- при СГСМ на фоне аутоиммунных гепатитов не наблюдали значительные изменения в синтезе липидных фракций;

- при гепатозах (ферментопатиях) обнаружена гиперлипидемия пятого типа с гиперхолестеринемией и гипотриглицеридемией, которые являются следствием нарушения образования и выведения липидов из печени, вероятно, в результате снижения синтеза апопротеинов и свидетельствуют о накоплении жира в гепатоцитах и формировании гепатоза.

Выводы. 1. Хирургическое или эндоваскулярное лечение СГСМ на фоне цирроза печени или гепатоза нуждается в дополнении индивидуализированной медикаментозной терапии метаболической, в том числе гиполипидемической терапией.

2. При выявлении в первой группе гипохолестеринемии и гипобетахолестеринемии липидоснижающая терапия не показана, тогда как при выявлении гиперлипидемии пятого типа с гиперхолестеринемией и гипотриглицеридемией в группе пациентов с жировым гепатозом необходима.

Ключевые слова: *гепатоспленомегалия, цирроз печени, гепатоз, липидный обмен, ферменты.*

INDIVIDUAL CORRECTION
OF THE TREATMENT
OF PATIENTS WITH
HEPATOSPLENOMEGALY
SYNDROME, TAKING
INTO ACCOUNT THE
PARAMETERS OF
LIPID AND PROTEIN
METABOLISM

*E. M. Klimova,
Yu. V. Kalashnikova,
O. S. Merezko, T. I. Kordon*

Summary. *Purpose:* to identify the features of lipid metabolism in patients with hepatosplenomegaly syndrome (HSS) of various origins to develop an individualized approach to the treatment of patients with this pathology.

Materials and methods: blood serum of 73 patients with HSS on the background of liver cirrhosis complicated by portal hypertension, divided into 3 groups 1) with the etiological factor of hepatitis viruses HCV/HBV, 2) with autoimmune hepatitis with the etiological factor of the herpes group viruses CMV/VEB, 3) against the background of liver hepatitis and fermentopathies.

Results and its discussion. In patients with HSS, multidirectional changes in the synthesis of lipid fractions were observed, also associated with impaired protein metabolism, namely:

– with HSS against the background of viral hepatitis B and C, hypocholesterolemia and hypobetacholesterolemia were observed due to a decrease in cholesterol synthesis in hepatocytes; a decrease in the concentration of HDL is also associated with a violation of the process of cholesterol esterification due to a deficiency of the enzyme lecithin cholesterol acyltransferase, and an increase in the concentration of LDL is associated with a deficiency of the enzyme lipoprotein lipase in viral damage to hepatocytes.

– with HSS against the background of autoimmune hepatitis, no significant changes were observed in the synthesis of lipid fractions;

– in hepatitis (fermentopathies), type 5 hyperlipidemia with hypercholesterolemia and hypotriglyceridemia was found, which are a consequence of impaired formation and excretion of lipids from the liver, probably as a result of a decrease in the synthesis of apoproteins and indicate the accumulation of fat in hepatocytes and the formation of hepatitis.

Conclusion: 1. Surgical or endovascular treatment of HSS against the background of liver cirrhosis or hepatitis needs to be supplemented with individualized metabolic drug therapy, including lipid-lowering therapy.

2. When detecting hypocholesterolemia and hypobetacholesterolemia in the first group, lipid-lowering therapy is not indicated, whereas if type 5 hyperlipidemia with hypercholesterolemia and hypotriglyceridemia is detected in the group of patients with fatty hepatitis, lipid-lowering therapy is necessary.

Key words: *hepatosplenomegaly, liver cirrhosis, hepatitis, lipid metabolism, enzymes.*