

ЛД-16

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра Биологическая химия

**ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ПЕЧЕНИ.**

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по дисциплине Биохимические исследования в клинике

основной профессиональной образовательной программы высшего образования -
программы специалитета по специальности 31.05.01 Лечебное дело,
утвержденной 26.02.2021 г.

Владикавказ, 2021

учебно-методические рекомендации предназначены для обучения работы
студентов
6 курса (12 семестр) лечебного факультета
ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

по дисциплине Биохимические исследования в клинике

Составители:

Зав. кафедрой, доцент, к.м.н. Гурина А.Е.

доцент, к.м.н. Дзюцьева Л.Х.

Рецензенты:

Джигоев И.Г. д.м.н., зав. кафедрой патологической физиологии, профессор ФГБОУ
ВО СОГМА Минздрава России

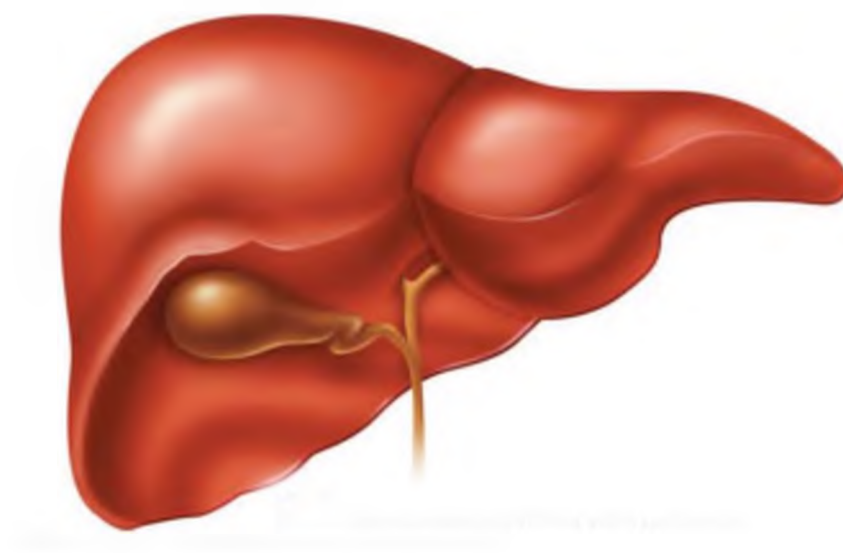
Дзагуров Г.К. к.м.н., руководитель ООО «Клинико-диагностическая лаборатория
Дзагуров Г.К.»

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

Учебное пособие



Владикавказ, 2017

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПЕЧЕНИ: Учебное пособие /А.Е. Гурина, Л.Х. Дзоциева. – Владикавказ, 2017. – 95 с.

Авторы:

А.Е.Гурина - к.м.н., доцент, зав. кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России;

Л.Х.Дзоциева - к.м.н., ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Рецензенты:

А.Б.Иванов - д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университете им. Х.М.Бербекова»

А.А.Байгильдина - д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В учебном пособии с современных позиций освещены основные разделы биохимии и патобиохимии печени: анатомо-функциональные особенности, методы биохимической диагностики, патобиохимические механизмы нарушения функции печени. Детально описаны синдромы печени и дифференциальная диагностика желтух. Для самостоятельной работы студентов и контроля знаний в пособии приводятся тестовые задания и ситуационные задачи, что облегчает усвоение программы дисциплины, обеспечивает систематизацию знаний и дает возможность оценить уровень самоподготовки. Пособие иллюстрировано оригинальными таблицами и схемами.

Предназначено студентам, обучающимся в образовательных организациях высшего образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», по дисциплине «Клиническая биохимия».

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ПРЕДИСЛОВИЕ.	6
АНАТОМО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ	8
Строение печени	8
Структура печени	9
Ферменты печени	17
Основные функции печени	21
Биохимические исследования	24
Пигментный обмен	42
Дифференциальная диагностика желтух	47
Наследственные гипербилирубинемии	52
Основные синдромы при заболеваниях печени	56
ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	66
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	66
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	71
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ	88
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ	89
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	95

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

C1, C2, C3	- компоненты системы комплемента 1, 2, 3
ICAM	- intercellular adhesion molecule - внутриклеточная молекула адгезии эндотелия и лейкоцитов
PG	- prostaglandins - простагландины
TNF	- tumor necrosis factor - фактор некроза опухолей
Аг	- антиген (ы)
АДФ	- аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфаты
цАМФ	- циклический аденозин-3',5'-монофосфат
АлАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспартатаминотрансфераза
апоЛП	- аполипопротеин(ы)
АТ	- антитело, антитела
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота, аденозинтрифосфаты
АТФаза	- аденозинтрифосфатаза
ГлДГ	- глутаматдегидрогеназа
ГЛП	- гиперлипопротеинемия
ГГТП	- гамма-глутамилтранспептидаза
ГФ	- гликогенфосфорилаза
ИЛ	- интерлейкин(ы)
ИФА	- иммуноферментный анализ
ЛАП	- лейцинаминопептидаза
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ЛП	- липопротеин (ы)
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	- липопротеины промежуточной плотности

МГ	- миоглобин
НАД	- никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	- никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ПТ	- протромбиновый тест
ТВ	- тромбиновое время
ТГ	- триглицериды
ХМ	- хиломикроны
ХЭ	- холинэстераза
ЩФ	- щелочная фосфатаза
УДФГК	- уридиндифосфоглюкуронилтрансфераза

ПРЕДИСЛОВИЕ

В данном учебном пособии представлены современные данные об анато-биохимических особенностях печени, функциях и методах их оценки, патогенетические механизмы развития патологических процессов в печени, представлены алгоритмы биохимической диагностики основных синдромов. Пособие позволяет получить дополнительные знания по обмену билирубина и дифференциальной диагностики желтух, использовать их в клинической практике. В пособии излагаются основные алгоритмы биохимической диагностики различных расстройств с указанием нормативных показателей, которые могут быть учтены студентами при решении ситуационных задач. Для самоконтроля представлен комплект тестовых заданий и ситуационных задач.

Ситуационные задачи являются необходимым инструментом закрепления и систематизации знаний, развивают аналитическое и ассоциативное мышление. Некоторые из них базируются на конкретных клинических примерах, что приближает образовательный процесс к практической медицине.

Пособие содержит наглядные материалы - таблицы, рисунки. Содержащаяся в таблицах и рисунках информация формирует целостное представление об этиологии и механизмах формирования и развития патологических реакций, процессов, компенсаторных явлениях, факторах декомпенсации и причинно-следственных связях в патологии.

Данное пособие поможет обучающимся приобрести знания в понимании биохимических механизмов развития патологических процессов в печени и использовать их в клинической практике.

Предназначено студентам медицинских вузов, обучающихся по специальности «Лечебное дело» и «Педиатрия» по дисциплине «Клиническая биохимия».

ТЕМА: «ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПЕЧЕНИ»

ЦЕЛЬ изучения темы: ознакомить студентов с современными методами биохимических исследований и их интерпретацией, научить оценивать и использовать данные биохимического анализа в диагностических и прогностических целях при патологических процессах в печени.

В результате изучения темы обучающийся должен

знать:

- анатомо-биохимические особенности печени;
- функции печени и методы их оценки;
- зависимость между нарушением структуры, функций печени и биохимическими показателями в плазме крови;
- основные закономерности нарушений обмена веществ (белков, липидов, углеводов и др.) при патологических процессах в печени;
- печеночные синдромы;
- обмен билирубина в норме и при патологии;
- дифференциальную диагностику желтух;
- биохимические маркеры заболеваний печени;

уметь:

- определить концентрацию общего, свободного и связанного билирубина;
- определить активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и др;
- интерпретировать полученные данные.

АНАТОМО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ.

Строение печени.

Печень - один из наиболее крупных и уникальных органов человеческого организма, выполняющий разнообразные функции, играющий важную роль в процессах пищеварения, обмена веществ, детоксикации. Масса печени взрослого человека составляет 1300-1800 г. Расположена печень в правом верхнем квадранте живота и прикрыта рёбрами. Анатомически в печени выделяют две доли - правую и левую. Правая доля почти в 6 раз крупнее левой; в ней выделяют два небольших сегмента: *хвостатую долю* на задней поверхности и *квадратную долю* на нижней поверхности. Правая и левая доли разделяются: спереди - складкой брюшины, так называемой серповидной связкой; сзади - бороздой, в которой проходит венозная связка, и снизу - бороздой, в которой находится круглая связка.

Кровоснабжение печени осуществляется из двух источников: *воротная вена* несёт венозную кровь из кишечника и селезёнки, а *печёночная артерия*, отходящая от чревного ствола, обеспечивает поступление артериальной крови. Сосуды входят в печень через углубление, называемое *воротами печени*, которое располагается на нижней поверхности правой доли ближе к её заднему краю. Воротная вена и печёночная артерия в воротах печени дают ветви к правой и левой долям, а правый и левый желчные протоки соединяются и образуют общий желчный проток. Иннервация печени осуществляется волокнами седьмого - десятого грудных симпатических ганглиев, которые прерываются в синапсах чревного сплетения, а также волокнами правого и левого блуждающих и правого диафрагмального нервов.

Структура печени.

Структурной единицей печени является ацинус или *печеночная долька*. Она имеет пирамидальную форму, состоящую из центрально расположенной печёночной вены и периферически расположенных портальных трактов, содержащих жёлчный проток, ветви воротной вены и печёночной артерии. Между этими двумя системами располагаются балки гепатоцитов и содержащие кровь синусоиды.

Ткань печени представлена двумя системами каналов - портальными трактами и печёночными центральными каналами, которые расположены таким образом, что не касаются друг друга; расстояние между ними составляет 0,5 мм. Эти системы каналов расположены перпендикулярно друг другу. Кровь из терминальных ветвей воротной вены попадает в синусоиды; при этом направление кровотока определяется более высоким давлением в воротной вене по сравнению с центральной.

Рис.1 Строение печеночной дольки (источник life4well.ru)



Центральные печёночные каналы окружены пограничной пластинкой печёночных клеток.

Портальные тракты содержат терминальные ветви воротной вены, печёночную артериолу и жёлчный проток с небольшим количеством круглых клеток и соединительной ткани. Они окружены пограничной пластинкой печёночных клеток.

Различают ряд функциональных зон ацинусов, в центре каждого из которых лежит портальная триада с терминальными ветвями портальной вены, печёночной артерии и жёлчного протока - зона 1. Ацинусы расположены в основном перпендикулярно по отношению к терминальным печёчным венам соседних ацинусов. Периферические, хуже кровоснабжаемые отделы ацинусов, прилежащие к терминальным печёчным венам (зона 3), наиболее страдают от повреждения (вирусного, токсического или аноксического). Зоны, расположенные ближе к оси, образованные приносящими сосудами и жёлчными протоками более жизнеспособны, и позднее в них может начаться регенерация печёчных клеток

Гепатоциты - клетки печени, составляют около 60% массы печени. Они имеют полигональную форму и диаметр, равный приблизительно 30 мкм. Гепатоцит граничит с синусоидом и пространством Диссе, с жёлчным канальцем и соседними гепатоцитами. Базальной мембраны у гепатоцитов нет.

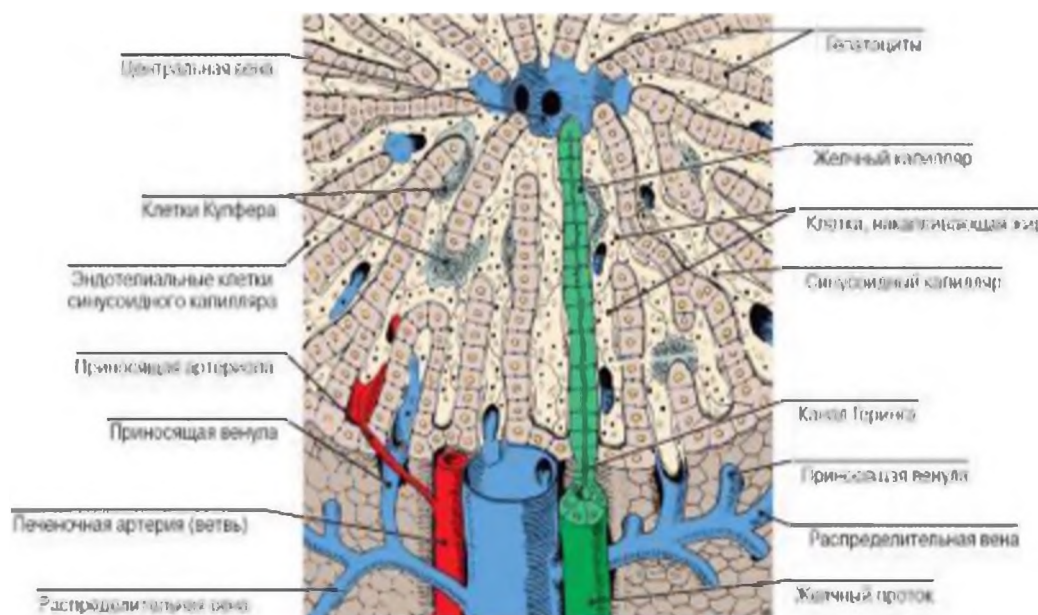
Синусоиды выстланы эндотелиальными клетками. К синусоидам относятся фагоцитирующие клетки ретикулоэндотелиальной системы (клетки Купфера), звёздчатые клетки, также называемые жирозапасующими, клетками Ито или липоцитами.

Тканевое пространство между гепатоцитами и синусоидальными эндотелиальными клетками называется пространством Диссе. В перисинусоидальной соединительной ткани проходят лимфатические сосуды, которые на всём протяжении выстланы эндотелием. Тканевая жидкость просачивается через эндотелий в лимфатические сосуды.

Ветви *печёночной артериолы* образуют сплетение вокруг жёлчных протоков и впадают в синусоидальную сеть на различных её уровнях. Они снабжают кровью структуры, расположенные в портальных трактах. Прямых анастомозов между печёночной артерией и воротной веной нет.

С жёлчных канальцев начинается экскреторная система печени. Плазматическая мембрана пронизана микрофиламентами, образующими поддерживающий цитоскелет. Поверхность канальцев отделена от остальной межклеточной поверхности соединительными комплексами, состоящими из плотных контактов, щелевых контактов и десмосом. Внутريدольковая сеть канальцев дренируется в тонкостенные терминальные жёлчные протоки или дуктулы (холангиолы, канальцы Геринга), они заканчиваются в более крупных (междольковых) жёлчных протоках, расположенных в портальных трактах. Последние разделяются на мелкие (диаметром менее 100 мкм), средние (± 100 мкм) и крупные (более 100 мкм).

Рис. 2 Строение желчных протоков (источник myslide.ru)



Компартментализация метаболических путей и некоторых важных энзимов в гепатоците.

Поверхность гепатоцитов ровная, за исключением нескольких участков прикрепления (десмосом). Из них в просвет жёлчных канальцев выдаются равномерно расположенные микроворсинки одинаковых размеров. На поверхности, обращённой к синусоиду, располагаются микроворсинки разной

длины и диаметра, проникающие в перисинусоидальное тканевое пространство. Наличие микроворсинок свидетельствует об активной секреции или абсорбции (в основном жидкости).

Ядерный аппарат клетки содержит дезоксирибонуклеопротеин. В хроматиновой сети обнаруживаются одно или два ядрышка. Ядро имеет двойной контур и содержит поры, обеспечивающие обмен с окружающей цитоплазмой. Считается, что повышенная полиплоидность, свидетельствует о предраковом состоянии..

Митохондрии - клеточные органеллы, окруженные двойной мембраной внутренний слой которой образует складки, или кристы, содержащие собственную ДНК. У митохондрий большое число разнообразных функций, из которых основная - синтез АТФ путем окислительного фосфорилирования.

В митохондриях содержится много ферментов, в том числе участвующих в цикле лимонной кислоты и бета-окислении жирных кислот. Энергия, высвобождающаяся в этих циклах, затем запасается в виде АТФ. Здесь протекает также синтез гема.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум в нем синтезируются специфические белки, особенно альбумин, белки свёртывающей системы крови и ферменты, глюкозо-6-фосфатаза. Из свободных жирных кислот синтезируются триглицериды, которые в виде липопротеидных комплексов секретируются путём экзоцитоза. ШЭР может участвовать в глюконеогенезе.

Гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР) содержит микросомы и является местом конъюгации билирубина, детоксикации многих лекарств и других токсичных веществ (система Р450). Здесь синтезируются стероиды, в том числе холестерин и первичные жёлчные кислоты, которые конъюгируют с аминокислотами глицином и таурином.

Пероксисомы располагаются поблизости от гладкого ЭПС и гранул гликогена. В них проявляют активность - оксидаза уратов, оксидаза Д-аминокислот, каталаза, лактатоксидаза.

Лизосомы - плотные тельца, примыкающие к жёлчным канальцам. Они содержат гидролитические ферменты, при выделении которых клетка разрушается. В них откладываются ферритин, липофусцин, жёлчный пигмент и медь.

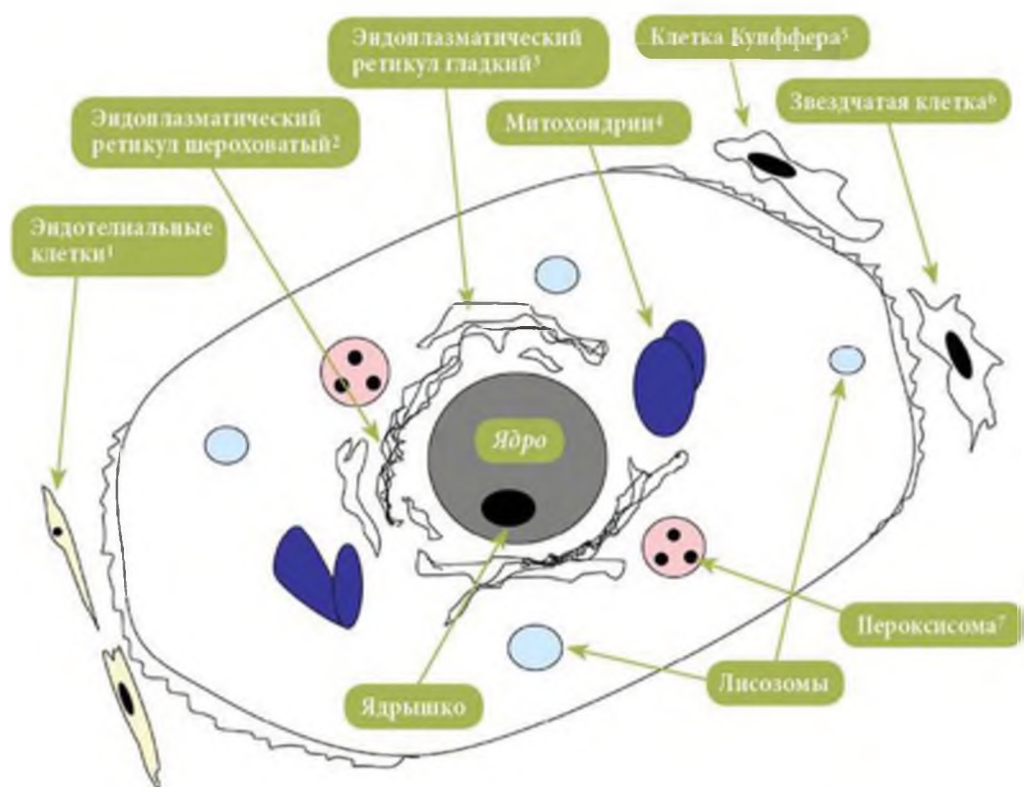
Аппарат Гольджи состоит из системы цистерн и пузырьков, которые также лежат около канальцев. Его можно назвать «складом веществ», предназначенных для экскреции в жёлчь. Аппарат Гольджи, лизосомы и канальцы подвергаются особенно выраженным изменениям при холестазе.

Цитоплазма содержит гранулы гликогена, липиды и тонкие волокна. Здесь протекают реакции гликолиза, многие реакции глюконеогенеза, пентозо-фосфатного цикла, синтез высших жирных кислот, активация аминокислот, синтез гликогена, гликогенолиз и большинство реакций синтеза мочевины.

Синусоидальные клетки (эндотелиальные клетки, клетки Купфера, звёздчатые и ямочные клетки) вместе с обращённым в просвет синусоида участком гепатоцитов образуют функциональную и гистологическую единицу. Они выстилают синусоиды и содержат фенестры, образующие ступенчатый барьер между синусоидом и пространством Диссе. Клетки Купфера прикреплены к эндотелию.

Звёздчатые клетки печени располагаются в пространстве Диссе между гепатоцитами и эндотелиальными клетками. Пространство Диссе содержит тканевую жидкость, оттекающую далее в лимфатические сосуды портальных зон. При нарастании синусоидального давления выработка лимфы в пространстве Диссе увеличивается, что играет роль в образовании асцита при нарушении венозного оттока из печени.

Рис.3 Структура гепатоцита (источник umedp.ru)



- ¹ Осуществляют рецепторно-опосредованный апоптоз, транспорт в пространство Диссе макромолекул, насыщенных ретинолом и ХС, связывают и поглощают ЛП.
- ² Синтез специфических белков в белки свертывающей системы крови, синтез триглицеридов из СЖК, липопротеидных комплексов, гликогенез.
- ³ Активация системы цитохрома Р 450, синтез стероидов: холестерина, первичных ЖК.
- ⁴ β -окисление жирных кислот.
- ⁵ Захват и метаболизм ЛПНП, эндотоксин-опосредованная функция ФНО- α цитокинов, имеет специфические рецепторы к инсулину, ЛП.
- ⁶ Хранят ретиноиды, вырабатывают коллаген.
- ⁷ Стимуляция ядерных рецепторов.

Купферовские клетки печени - это очень подвижные макрофаги, связанные с эндотелием, которые окрашиваются пероксидазой и имеют ядерную оболочку. Они фагоцитируют крупные частицы и содержат вакуоли и лизосомы. Эти клетки образуются из моноцитов крови и имеют лишь ограниченную способность к делению.

Они фагоцитируют по механизму эндоцитоза (пиноцитоза или фагоцитоза), который может опосредоваться рецепторами (абсорбционный) или происходить без участия рецепторов (жидкофазный).

Функциональные особенности клеток Купфера:

1. поглощают состарившиеся клетки, инородные частицы, опухолевые клетки, бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов;
2. захватывают и перерабатывают окисленные липопротеины низкой плотности (которые считаются атерогенными) и удаляют денатурированные белки и фибрин при диссеминированном внутрисосудистом свёртывании крови;
3. содержат специфические мембранные рецепторы для лигандов, включая фрагмент Fc иммуноглобулина и компонент C3 комплемента, которые играют важную роль в представлении антигена;
4. активируются при генерализованных инфекциях или травмах. Они специфически поглощают эндотоксин и в ответ вырабатывают ряд факторов, например фактор некроза опухоли, интерлейкины, коллагеназу и лизосомальные гидролазы. Токсическое действие эндотоксина, таким образом, обусловлено продуктами секреции клеток Купфера, поскольку сам по себе он нетоксичен;
5. секретируют также метаболиты арахидоновой кислоты, в том числе простагландины;
6. имеют специфические мембранные рецепторы к инсулину, глюкагону и липопротеинам. Углеводный рецептор N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы может служить посредником в пиноцитозе некоторых гликопротеинов, особенно лизосомальных гидролаз. Кроме того, он опосредует поглощение иммунных комплексов, содержащих IgM;
7. выполняют эритробластоидную функцию в печени плода. Распознавание и скорость эндоцитоза клетками Купфера зависят от опсонинов, фибронектина плазмы, иммуноглобулинов.

Эндотелиальные клетки - клетки образуют стенку синусоидов. Фенестрированные участки эндотелиальных клеток (фенестры) имеют диаметр 0,1 мкм и образуют ситовидные пластинки, которые служат биологическим

фильтром между синусоидальной кровью и плазмой, заполняющей пространство Диссе. Эндотелиальные клетки имеют подвижный цитоскелет, который поддерживает и регулирует их размеры. Эти «печёночные сита» фильтруют макромолекулы различного размера. Через них не проходят крупные, насыщенные триглицеридами хиломикроны, а более мелкие, бедные триглицеридами, но насыщенные холестерином и ретинолом остатки могут проникать в пространство Диссе. Синусоидальные эндотелиальные клетки активно удаляют из кровообращения макромолекулы и мелкие частицы с помощью рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Они несут поверхностные рецепторы к гиалуроновой кислоте (главный полисахаридный компонент соединительной ткани), хондроитинсульфату и гликопротеину, содержащему на конце маннозу, а также рецепторы типа II и III к фрагментам Fc IgG и рецептор к белку, связывающему липополисахариды. Эндотелиальные клетки выполняют очистительную функцию, удаляя ферменты, повреждающие ткани, и патогенные факторы (в том числе микроорганизмы). Кроме того, они очищают кровь от разрушенного коллагена и связывают и поглощают липопротеины.

Клетки Ито расположены в субэндотелиальном пространстве Диссе. Они содержат длинные выросты цитоплазмы, некоторые из которых тесно контактируют с паренхиматозными клетками, а другие достигают нескольких синусоидов, где могут участвовать в регуляции кровотока и влияющие на портальную гипертензию. В нормальной печени эти клетки являются местом хранения ретиноидов. Они содержат актин и миозин и сокращаются при воздействии эндотелина-1. При повреждении гепатоцитов звёздчатые клетки утрачивают жировые капли, пролиферируют, мигрируют в зону 3, приобретают фенотип, напоминающий фенотип миофибробластов, и вырабатывают коллаген типа I, III и IV, а также ламинин. Кроме того, они выделяют протеиназы клеточного матрикса и их ингибиторы, например тканевый ингибитор металлопротеина. Коллагенизация пространства Диссе приводит к снижению поступления в гепатоцит субстратов, связанных с белком.

Естественные киллеры или ямочные клетки - это лимфоциты, прикреплённые к обращённой в просвет синусоида поверхности эндотелия. Их псевдоподии проникают сквозь эндотелиальную выстилку, соединяясь с микроворсинками паренхиматозных клеток в пространстве Диссе. Эти клетки живут недолго и обновляются за счёт лимфоцитов циркулирующей крови, дифференцирующихся в синусоидах. Ямочные клетки обладают спонтанной цитотоксичностью по отношению к опухолевым и инфицированным вирусом гепатоцитам.

Ферменты печени

Наиболее часто в качестве объекта для исследования используют сыворотку крови, ферментный состав которой относительно постоянен. Нормальная активность ферментов в сыворотке крови отражает соотношение между биосинтезом и высвобождением ферментов (при обычном обновлении клеток), а также их клиренсом из кровотока. Повышение скорости обновления ферментов, повреждения клеток обычно приводят к повышению активности ферментов в сыворотке крови.

По активности сывороточных ферментов печени можно установить вариант поражения печени (паренхиматозный или холестатический).

Локализация ферментных систем в печени следующее:

Цитоплазма клетки содержит следующий ряд ферментов:

1. аланинаминотрансферазу (АлАТ),
2. часть аспартатаминотрансферазы (АсАТ),
3. лактатдегидрогеназу (ЛДГ),
4. часть гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)
5. другие ферменты.

Митохондриальная фракция, в ней сосредоточены:

1. большая часть АсАТ (около 70%),

2. глутаматдегидрогеназа (ГлДГ),
3. алкогольдегидрогеназа и много других.

Щероховатый *эндоплазматическая ретикулум* содержит холинэстеразу (ХЭ) и др.

В гладком эндоплазматическом ретикулуме находятся:

1. глюкозо-6-фосфатаза,
2. УДФ-глюкуронилтрансфераза,
3. гемсодержащий мембраносвязанный цитохром Р-450 и др.

Лизосомы содержат кислые гидролазы (кислая фосфатаза, рибонуклеаза и др.), которые активируются при снижении рН клетки.

Билиарный полюс содержит мембранозависимые ферменты, такие как щелочная фосфатаза (ЩФ), 5-нуклеотидаза, часть ГГТП, лейцинаминопептидаза (ЛАП). Распределение ферментов внутри клетки объясняет неодинаковое повышение активности ферментов при различных патологических процессах. Например, при поражении центральных отделов долек (острый алкогольный гепатит, острый венозный застой и др.), повышается активность митохондриальной глутаматдегидрогеназы, как следствие недостатка кислорода и повреждение митохондрий, а при поражении портальных трактов (острый вирусный гепатит, хронический активный гепатит - ХАГ), повышается активность цитоплазматических трансаминаз.

Функции клеток, расположенных в периферической зоне кровообращения ацинуса, примыкающей к терминальным печёночным венам (зона 3), отличаются от функции клеток, примыкающих к терминальным печёночным артериям и портальным венам (зона 1).

Очевидно, что эти зоны различаются по снабжению кислородом: клетки зоны 3 получают кислород в последнюю очередь и особенно склонны к аноксическому повреждению.

Ферменты цитохрома P₄₅₀, участвующие в метаболизме лекарств, в основном сосредоточены в зоне 3. Наиболее высокие концентрации токсичных продуктов метаболизма лекарств обнаруживаются в гепатоцитах зоны 3. Кроме того, в них снижена концентрация глутатиона, поэтому гепатоциты зоны 3 оказываются особенно восприимчивыми к лекарственным повреждениям печени.

Таблица 1.

Метаболизм гепатоцитов в зависимости от их расположения в зоне 3 (центральной) или в зоне 1 (перипортальной)(по Шерлок Ш., Дули Дж).

	Зона 1	Зона 3
Углеводы	Глюконеогенез	Гликолиз
Белки	Синтез альбумина и фибриногена	Синтез альбумина и фибриногена
Цитохром P450	+	++
Глутатион	++	-
Снабжение кислородом	+++	+
Образование жёлчи, зависящее от желчных кислот	++	-
Образование желчи, не зависящее от жёлчных кислот	-	++
Синусоиды	Мелкие Много анастомозов	Прямые Радиальные

Гепатоциты зоны 1 получают кровь с более высокой концентрацией желчных кислот и поэтому играют особенно важную роль в образовании желчи, зависящем от желчных кислот. Гепатоциты зоны 3 участвуют в образовании желчи, не зависящем от желчных кислот.

Причины метаболических различий между зонами различны. Одни функции (глюконеогенез, гликолиз, кетогенез) зависят от направления дви-

жения крови по синусоидам, другие (осуществляемые цитохромом P₄₅₀) - от скорости транскрипции генов, которая неодинакова в перивенулярных и перипортальных гепатоцитах. Например, при алкогольном поражении, может нарушаться микроциркуляция печени из-за коллагенизации пространства Диссе, образования базальной мембраны под эндотелием и изменения его фенестрированности. Все эти процессы наиболее выражены в зоне 3. Они приводят к потере питательных веществ, предназначенных для гепатоцитов, и к развитию портальной гипертензии.

При патологических процессах в печени обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация. Рецепторы на поверхности лимфоцитов, антиген, ассоциированный с функцией лейкоцитов (LFA-1), и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 и ICAM-2) взаимодействуют между собой. В норме ICAM-1 экспрессируется в основном на клетках, выстилающих синусоиды, и в незначительной степени на портальном и печёночном эндотелии.

Синусоидальная мембрана гепатоцита представляет собой домен, который содержит большое количество рецепторов и обладает высокой метаболической активностью. Он отделён от жёлчного канальца латеральным доменом, который участвует в межклеточном взаимодействии. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз обеспечивает перенос крупных молекул, таких, как гликопротеины, факторы роста и белки-переносчики (трансферрин). Эти лиганды связываются с рецепторами синусоидальной мембраны, которые образуют окаймлённые клатрином ямки, обеспечивающие начало эндоцитоза. Судьба лиганда внутри клетки различна. Многие лиганды переносятся в лизосомы, где разрушаются, а рецепторы возвращаются на синусоидальную мембрану для повторного использования. Некоторые лиганды переносятся в составе пузырьков через клетку и выделяются в просвет жёлчных канальцев.

Основные функции печени

Печень является важнейшим органом, принимающим участие в обмене веществ, как образующихся в организме, так и поступающих в него. По многообразию метаболических реакций она превосходит все другие органы. Некоторые обменные процессы (например, синтез мочевины) протекают только в печени, поскольку лишь печень располагает для них необходимыми ферментными системами. Обмен веществ в печени необходим не только для поддержания структуры и функции данного органа, но и для выработки определенных субстанций, поступающих затем в кровь и участвующих в осуществлении важных функций других органов. Гомеостаз ряда веществ, являющихся субстратами метаболизма (например, глюкозы), обеспечивается также печенью.

1. Синтетическая. Печень осуществляет синтез белков, ферментов, факторов свертывания крови, холестерина, фосфолипидов и др. В печени происходит основное образование кетоновых тел.

2. Детоксицирующая для эндогенных и экзогенных веществ. Детоксикация лекарственных препаратов включает 2 фазы: 1 - модификация лекарств в окислительно-восстановительных реакциях с помощью цитохрома P₄₅₀, 2 фаза - конъюгация лекарств водорастворимыми веществами путем присоединения глюкуроновой, серной кислот, глутатиона и др. При заболеваниях печени реакции первой фазы снижены или отсутствуют.

3. Секреторная. Желчесекретирующий аппарат включает желчные каналцы, микроворсинки, прилегающие к ним лизосомы и комплекс Гольджи. Механизм секреции желчи включает выделение холестерина, желчных кислот, пигментов, фосфолипидов в виде специфического макромолекулярного комплекса - желчной мицеллы. Образовавшиеся в печени первичные желчные кислоты поступают в кишечник, где под действием кишечной флоры превращаются во вторичные желчные кислоты. Последние всасываются в кишечнике и вновь поступают в печень (кишечно-печеночная циркуляция). Пе-

чень их конъюгирует с глицином и таурином, превращая в амфифильные соединения, обладающие высокой способностью к эмульгированию гидрофобных веществ. Любые процессы, вызывающие нарушение соотношения компонентов в желчи (гормональные, воспалительные и др.), приводят к нарушению желчеотделения - холестазу.

4. Экскреторная - выделение с желчью различных, в том числе твердых, веществ.

Участие печени в различных видах обмена.

1. Белоксинтетическая функция.

1. альбумины 100%,
2. α_1 -глобулины 90%,
3. α_2 -глобулины 75%,
4. β -глобулины 50%,
5. γ -глобулины - небольшое количество,
6. фибриноген,
7. факторы свертывания крови (в т.ч. витамин К-зависимые)
8. псевдохолинэстераза (ХЭ)

Альбумин относится к самым легким белкам крови, ОММ 65-70 кДа, и синтезируется исключительно печенью. Альбумины поддерживают онкотическое давление, снижение содержания приводит к отекам. Если снижение концентрации альбумина не связано с неполноценным питанием, нарушением всасывания в кишечнике или большой потерей белка, оно обусловлено выраженным снижением функции печени. Альбумины играют важную роль в транспортировке веществ, плохо растворимых в воде (гидрофобных). К таким веществам относятся билирубин, холестерин, жирные кислоты, ряд гормонов и лекарств. Нарушение транспортной функции альбумина приводит ко многим патологическим изменениям.

Печень поддерживает уровень аминокислот, в т.ч. циклических (тирозин, триптофан, фенилаланин), нейтрализует аммиак, превращая его в моче-

вину. Синтез мочевины - одна из самых стабильных функций печени.

2. Обмен липидов. Синтез холестерина на 90% осуществляется печенью и кишечником. Значительная часть холестерина в печени превращается в желчные кислоты, стероидные гормоны, витамин D. Печень преобразует токсичные для мозга жирные кислоты с короткой цепью (4-8 атомов углерода - капроновая, изовалериановая и др.) в жирные кислоты с длинной цепью (16-18 атомов углерода).

3. Углеводный обмен. Печень является центральным органом гомеостаза глюкозы, путем гликогенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза. Печень вырабатывает инсулиназы - ферменты, расщепляющие инсулин, поддерживает уровень молочной и пировиноградной кислот.

4. Пигментный обмен включает превращение в гепатоците путем конъюгации с глюкуроновой кислотой токсичного жирорастворимого непрямого билирубина, в нетоксичный водорастворимый прямой. Выделение билирубинглюкуронида может происходить либо путем прямой секреции в желчный капилляр, либо включением в желчную мицеллу.

5. Обмен порфиринов включает синтез гема, состоящего из комплекса протопорфирина с железом. Гем необходим для синтеза гемсодержащих ферментов печени (цитохромы и др.). Врожденное нарушение синтеза гема в печени приводит к заболеваниям - печеночным порфириям.

6. Обмен гормонов. При заболеваниях печени наблюдается повышение уровня гормонов, связанное с нарушением их секреции с желчью или искажением нормального обмена гормона (недостаточного разрушения). Повышается уровень адреналина и норадреналина (медиаторов симпатической нервной системы), минералокортикоида альдостерона, половых гормонов, особенно эстрогенов, тканевых гормонов серотонина и гистамина.

7. Обмен микроэлементов. Печень синтезирует белки для транспорта и депонирования железа, она также является основным депо железа. Печень играет важную роль в обмене меди: она синтезирует церулоплазмин - глико-

протеид, связывающий до 90% меди крови, а также поглощает из плазмы крови медь, непрочно связанную с альбумином, и экскретирует избыток меди при помощи лизосом с желчью в кишечник.

Биохимические исследования.

Биохимические исследования играют важную роль в диагностике и определении тяжести, прогноза и течения заболеваний печени. В большинстве случаев эта оценка становится возможной не по результатам отдельного теста, а на основании интерпретации данных, полученных при применении нескольких тестов. Для более удобной оценки целесообразно сгруппировать применяемые тесты в зависимости от исследуемой функции печени. С помощью биохимических тестов можно охарактеризовать:

- целостность гепатоцитов;
- экскрецию желчи;
- синтетическую функцию печени;
- другие специальные функции.

Оценка целостности гепатоцитов, нарушения которой в легких случаях проявляются повышенной проницаемостью клеточной мембраны, а в тяжелых случаях - некрозом клеток, проводится на основании обнаружения ферментов печеночных клеток в плазме крови. Чаще всего с этой целью используют определение активности трансаминаз - аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). Чувствительность трансаминаз является высокой. Глутаматдегидрогеназа (ГЛДГ) содержится исключительно в митохондриях и характеризуется наибольшей активностью в перивенозных гепатоцитах ацинуса. Это объясняет, почему наибольший подъем активности данного фермента отмечается при венозном застое в печени и при шоке. Для оценки экскреции желчи применяется прежде всего определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма - глутамилтранспептидазы (ГГТП). Увеличение активности этих ферментов в плазме крови при холестазах объясняется их усиленным освобождением из каналикулярных мембран

гепатоцитов и их повышенным синтезом. Повышение активности ГГТП не считается специфичным для холестаза, поскольку может встречаться также при нарушении целостности гепатоцитов. Этот фермент является в настоящее время наиболее чувствительным клинико-биохимическим маркером заболеваний гепатобилиарной системы; его повышение наступает сравнительно рано и бывает очень выраженным при алкогольном поражении печени.

Гипербилирубинемии как симптом холестаза характеризуются достаточно низкой чувствительностью и специфичностью. Однако определение фракций билирубина имеет важное дифференциально - диагностическое значение, поскольку позволяет разграничить конъюгированную и неконъюгированную гипербилирубинемии. Исследование уровня билирубина помогает также в оценке прогноза при некоторых хронических заболеваниях печени.

Для оценки синтетической функции печени применяется в первую очередь исследование уровня факторов свертывания крови, которые вырабатываются только в печени и имеют короткий период полураспада в плазме (например, фактор VII). Чаще всего определяется протромбиновое время по Квику, которое зависит от факторов свертывания I, II, V, VII и X, синтезируемых в печени. Поскольку для некоторых из этих факторов (II, VII и X) необходимо еще и присутствие витамина К, увеличение протромбинового времени может обуславливаться не только снижением синтетической функции печени, но и уменьшением всасывания витамина К вследствие холестаза. Активность холинэстеразы в сыворотке также отражает состояние синтетической функции печени. Этот фермент вырабатывается в печени, время его полураспада в крови составляет около 10 дней. Напротив, определение уровня альбумина в плазме как показателя, отражающего сниженную синтетическую функцию печени, характеризуется достаточно низкими чувствительностью и специфичностью. Хотя альбумин вырабатывается исключительно в печени, ее резервные способности в этом плане настолько высоки, что уровень альбумина в плазме начинает снижаться только при выраженном поражении па-

ренхимы печени. Кроме того, снижение синтеза альбумина может компенсироваться уменьшением его распада. Другими причинами, приводящими к гипоальбуминемии, могут служить заболевания, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции.

Клинико-биохимические методы оценки специальных функций печени применяются с целью диагностики определенных заболеваний. Так, поликлональная гипергаммаглобулинемия индуцируется при хронических заболеваниях печени антигенами желудочно-кишечного тракта, которые в результате сниженной функции печени или вследствие формирования портокавальных анастомозов недостаточно удаляются из крови. Эти антигены стимулируют образование антител плазматическими клетками, происходящими из В-лимфоцитов.

Наличие фиброза можно установить, определив уровень в сыворотке пептида проколлагена типа III.

Таблица 2.

Биохимические показатели при заболеваниях печени

Показатель	Референсные значения	Диагностическая ценность
Общий билирубин	5-21 мкмоль/л*	Выявление желтухи, оценка тяжести
Связанный билирубин	0,0-5,1 мкмоль/л	Болезнь Жильбера, гемолиз
Щелочная фосфатаза	98-280 МЕ/л	Диагностика холестаза, инфильтрации печени
АсАТ	0-37 МЕ/л	Ранняя диагностика печёчно-клеточного поражения, контроль за динамикой заболевания
АлАТ	0-40 МЕ/л	При алкоголизме активность АлАТ ниже, чем активность АсАТ
ГГТП	10-61 МЕ/л	Диагностика алкогольного поражения и билиарного холестаза
Альбумин	35-50 г/л	Оценка тяжести поражения печени
γ-Глобулин	5-15 г/л	Диагностика хронического гепатита и цирроза, контроль за динамикой заболевания
Протромбиновое время	12-16 с	Оценка тяжести поражения печени

Показатели пигментного обмена.

Общий билирубин в сыворотке.

Содержание общего билирубина в сыворотке в норме составляет 3,4 - 20,5 мкмоль/л.

Уровень билирубина в сыворотке повышается как при холестатических, так и при печёчно-клеточных поражениях и сопровождается повышением активности печёчных ферментов. При этом билирубин находится преимущественно в связанном состоянии. Изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке (без повышения активности ферментов) может носить семейный характер или быть следствием гемолиза.

Важно исследовать больных с желтухой. Обесцвеченный кал свидетельствует о холестатическом варианте желтухи, но может также встречаться при паренхиматозных поражениях. При гемолитической желтухе окраска кала нормальная. Изредка обесцвеченный кал наблюдается при тяжёлом дефиците УДФ-глюкуронилтрансферазы.

У больных с холестатическим поражением печени небольшое количество связанного билирубина плазмы фильтруется почечными клубочками. В почечных канальцах часть его реабсорбируется, а оставшаяся часть выводится с мочой, придавая ей тёмный цвет.

Клинико-диагностическое значение билирубинурии. При остром вирусном гепатите билирубин обнаруживается в моче до появления уробилиногена или развития желтухи. При лихорадке неясной этиологии наличие билирубинурии свидетельствует в пользу гепатита.

Уробилиноген

Под влиянием бактерий билирубин в кишечнике превращается в бесцветные тетрапиррольные соединения, которые называют общим термином «уробилиноген». Приблизительно 20% от его общего количества абсорбируется в кишечнике и затем вновь экскретируется печенью с жёлчью. Небольшая часть уробилиногена выделяется с мочой. Содержание уробилиногена в

моче используют в дифференциальном диагнозе заболеваний печени и жёлчных путей. При полной обструкции жёлчного протока, когда билирубин не поступает в кишечник, уробилиноген в моче может отсутствовать.

Прямой билирубин в сыворотке

Содержание прямого билирубина в сыворотке в норме составляет 0,00-5,1 мкмоль/л. Исследование обычно проводят в целях дифференциальной диагностики желтух.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печеночных клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубинглюкурониды; вследствие этого количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено желчевыделение, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Несколько повышается в крови и концентрация непрямого билирубина. При гемолитической желтухе содержание прямого билирубина в крови не изменяется.

Непрямой билирубин в сыворотке

Содержание непрямого билирубина в сыворотке в норме составляет 3,4-13,7 мкмоль/л. Исследование непрямого билирубина играет важнейшую роль в диагностике гемолитических анемий. В норме в крови 75 % общего билирубина приходится на долю непрямого (свободного) билирубина к 25 % на долю прямого (связанного) билирубина.

Непрямой билирубин повышается при гемолитических анемиях, пернициозной анемии, при желтухе новорожденных, синдроме Жильбера, синдроме Криглера-Найяра. Повышение непрямого билирубина при гемолитической анемии обусловлено интенсивным образованием его вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества билирубин-глюкуронидов. При перечисленных син-

дромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Определение активности сывороточных ферментов.

Щелочная фосфатаза

Активность ЩФ повышается при холестазах и в меньшей степени при поражении гепатоцитов. Увеличение синтеза ЩФ гепатоцитами связано с повышенным образованием белка и РНК. Выделение фермента в сыворотку может быть обусловлено его проникновением из канальцев в синусоиды через разрыхлённые плотные контакты. Повышение активности ЩФ связано также с повышенным выделением ЩФ в синусоиды из плазматических мембран гепатоцитов.

Изолированное повышение активности ЩФ может быть обусловлено кишечной фракцией фермента. В пользу гепатобилиарного происхождения ЩФ свидетельствует одновременное повышение активности ГГТП. Повышение активности ЩФ наблюдается иногда при первичных или метастатических опухолях печени, даже при отсутствии желтухи или поражения костей. Повышение активности ЩФ при нормальном уровне билирубина в сыворотке отмечается и при других очаговых и инфильтративных поражениях печени, например при амилоидозе, абсцессах, лейкозах или гранулёмах.

Гамма-глутамилтранспептидаза

Уровень активности гамма-глутамилтранспептидазы в норме составляет у мужчин 8-61 МЕ/л; у женщин – 5-36 МЕ/л.

Активность ГГТП повышается при холестатических и паренхиматозных поражениях. При холестазах это повышение происходит параллельно с повышением активности ЩФ и служит подтверждением гепатобилиарного происхождения ЩФ. Концентрация ГГТП повышается при метастатических опухолях печени. Это повышение хотя и непостоянно, но наблюдается чаще, чем повышение активности ЩФ.

Изолированное повышение активности ГГТП в сыворотке отмечается у людей, злоупотребляющих алкоголем, даже при отсутствии грубых изменений печени. Это, возможно, является следствием индукции активности микросомальных ферментов.

Трансаминазы

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ) - митохондриальный фермент, присутствующий в больших количествах в сердце, печени, скелетной мускулатуре и почках. Уровень активности АсАТ в норме 10-38 МЕ/л. Активность этого фермента в сыворотке повышается при любом остром повреждении тканей, по-видимому, вследствие его выхода из повреждённых клеток.

Аланинаминотрансфераза (АлАТ) - цитоплазматический фермент, также присутствующий в печени. Уровень активности АлАТ в норме 7 - 41 МЕ/л. Абсолютное количество этого фермента меньше, чем АсАТ; при этом в печени его содержится больше, чем в миокарде и скелетных мышцах. Таким образом, по сравнению с АсАТ повышение активности сывороточной АлАТ более специфично для поражения печени.

Определение активности трансаминаз играет роль в ранней диагностике вирусного гепатита. Её следует определять как можно раньше, так как уже через неделю после начала заболевания она снижается до нормы. Важно определение активности трансаминаз в динамике.

Особенно высокая активность ферментов этой группы может отмечаться на ранних стадиях острого холестаза, в частности при холедохолитиазе и недостаточности кровообращения.

Более редкая причина повышения активности трансаминаз - дефицит α 1-антитрипсина.

При циррозе активность трансаминаз может быть различной. Особенно высокая активность ферментов выявляется при хроническом гепатите с активным воспалительным процессом. Для алкогольного поражения печени значительное повышение активности трансаминаз нехарактерно. Коэффици-

ент де Ритиса - отношение АсАТ/АлАТ, в норме 1,33, при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца - выше.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - относительно нечувствительный показатель паренхиматозного поражения. Уровень активности ЛДГ в норме 240-480 МЕ/л. При остром вирусном гепатите активность ЛДГ повышена в первые дни желтушного периода и при легкой и среднетяжелой формах заболевания быстро возвращается к норме. При механической желтухе на первых стадиях закупорки желчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдается подъем активности вследствие вторичных повреждений печени. Значительное повышение активности ЛДГ отмечается у больных с различными опухолями, особенно при вовлечении печени.

Липидный обмен

Печень - орган, в котором активно протекают процессы метаболизма липидов (холестерин, фосфолипиды, триглицериды) и липопротеинов (ЛП).

Холестерин (ХС) компонент клеточных мембранах и является предшественником жёлчных кислот и стероидных гормонов. Он синтезируется в печени, тонкой кишке и других органах. Часть холестерина абсорбируется в кишечнике и достигает печени в связанном состоянии с хиломикронами. Он образуется в основном из ацетил-КоА в микросомальной фракции и в цитозоле. В биосинтезе холестерина ключевой реакцией является превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) в мевалонат с участием фермента ГМГ-КоА-редуктазы. ХС, содержащийся в мембранах и в жёлчи, представлен преимущественно свободной фракцией. Основной путь выведения холестерина - его экскреция с жёлчью. В плазме и некоторых органах, например в печени, надпочечниках и коже, также обнаруживают эфиры холестерина (холестерин, этерифицированный жирными кислотами с длинной цепью). Эфиры ХС являются менее полярными, чем свободный холестерин, и поэтому ещё менее растворимыми в воде. Этерификация происходит в

плазме под действием синтезируемого в печени фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ).

Фосфолипиды - гетерогенная группа веществ. Они состоят из одного или более остатков фосфорной кислоты и другой полярной группы. Полярная группа представлена разными основаниями, например холином или этаноламином. Кроме того, в состав фосфолипидов входят остатки жирных кислот с длинной цепью.

Фосфолипиды химически более активны, чем холестерин и его эфиры и являются важной составной частью клеточных мембран, участвующих во многих химических реакциях. Из фосфолипидов плазмы и клеточных мембран наибольшая часть приходится на фосфатидилхолин.

Нейтральные жиры (ТАГ) - основной составной частью молекулы ТАГ является глицерин, гидроксильные группы которого этерифицированы жирными кислотами. ТАГ служат энергетическим депо и средством переноса энергии от кишечника и печени к тканям.

Липопroteины

Липопroteины - транспортная форма липидов. Они различные по плотности частицы, разделяющиеся при ультрацентрифугировании на отдельные фракции. Поверхностные слои состоят из нескольких типов аполипопротеинов, свободного ХС и фосфолипидов. Внутренняя часть представлена эфирами ХС, ТАГ и жирорастворимыми витаминами.

Таблица.3

Свойства липопroteинов (Шевченко О.П., Долгов В.В., 2006 г.)

Липопroteины	Аполипопротеины	Место образования	Функции
ХМ	В-48, А-I, С-II, Е	Кишечник	Экзогенные ТАГ
ЛПОНП	В-100, С-II, Е	Печень	Эндогенных ТАГ и ХС
ЛПНП	В-100	Образуются из ЛПОНП	ХС
ЛПВП	А-I, А-II	Ткани	Эфиров ХС

Экзогенные жиры всасываются в тонком кишечнике и включаются в состав хиломикронов. Последние проникают в кровоток (через грудной лим-

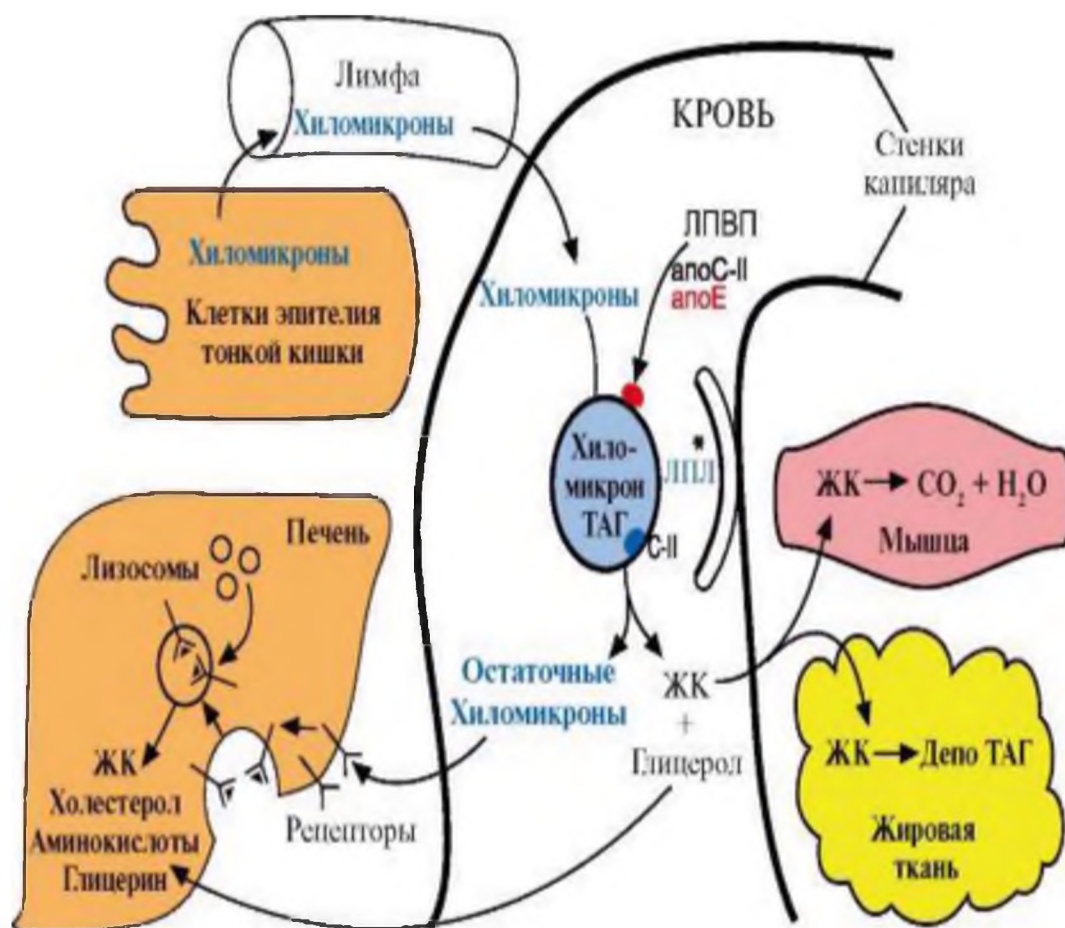
фатический проток), где ТАГ удаляются при участии фермента липопротеинлипазы. ТАГ утилизируются или накапливаются в тканях. Остатки хиломикронов захватываются печенью, а ХС метаболизируется, включается в состав плазматических мембран либо выводится с жёлчью.

Триглицериды включаются в синтезируемые в печени липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), в крови под действием липопротеинлипазы триглицериды отщепляются от ЛПОНП. При этом частицы ЛПОНП уменьшаются в размерах и образуют ЛП промежуточной плотности (ЛППП), а затем - ЛП низкой плотности (ЛПНП), являющиеся основными переносчиками эндогенного ХС. ЛПНП преимущественно удаляются посредством специфических рецепторов на поверхности гепатоцитов.

ЛП высокой плотности (ЛПВП) «счищают» ХС из тканей, при этом ХС содержащийся в ЛПВП, захватывается печенью либо включается в состав ЛППП, приводя к образованию зрелых ЛПНП. Высокий уровень ХС ЛПВП в крови предотвращает развитие ишемической болезни сердца.

Аполипопротеины в большинстве случаев образуются в печени, а часть из них синтезируются в кишечнике. Некоторые аполипопротеины, будучи структурным компонентом ЛП, выполняют также и другие функции: апо А-I активирует ЛХАТ в плазме, С-II активирует липопротеинлипазу.

Рис.4 Метаболизм липидов и ЛП (источник myholesterin.ru)



Изменения показателей липидов при патологических процессах в печени

При холестазах повышается уровень общего и свободного ХС в сыворотке. Механизм этого повышения неизвестен. По-видимому, в повышении уровня холестерина в сыворотке участвуют 4 фактора: заброс ХС из жёлчи в кровотоки, повышение образования ХС в печени, снижение активности ЛХАТ, регургитация содержащегося в жёлчи лецитина, что способствует переходу в плазму тканевого холестерина. В то время как при остром холестазах иногда отмечается незначительное (в 1,5-2 раза) повышение уровня ХС, при хронических заболеваниях, особенно при послеоперационных стриктурах и первичном билиарном циррозе, этот показатель достигает очень больших значений. Недостаточное питание приводит к снижению уровня ХС в сыво-

ротке, что объясняет нормальное содержание ХС у части больных с механической обструкцией жёлчных путей злокачественной опухолью.

Содержание эфиров ХС при холестазах снижается вследствие дефицита ЛХАТ. Уровень ТАГ повышается. В сыворотке выявляется аномальный липопротеин, который содержит большое количество свободного ХС и лецитина. Изменения эритроцитов при холестазах связаны с нарушением содержания ХС и ЛП.

Гепато-целлюлярное поражение. При повреждении гепатоцитов уровень ТАГ в сыворотке повышается в связи с накоплением ЛПНП, которые богаты ТАГ. Концентрация эфиров ХС снижена вследствие низкой активности фермента ЛХАТ. При циррозе печени уровень общего ХС в сыворотке обычно нормальный. Его снижение свидетельствует о нарушении питания или декомпенсации цирроза. При жировой печени алкогольной этиологии наряду с увеличением содержания ТАГ повышается уровень ЛПОНП. При поражении печени гепатотоксичными препаратами нарушение синтеза апопротеинов приводит к нарушению выведения ТАГ с ЛПОНП и развитию в последующем жирового перерождения.

Жёлчные кислоты

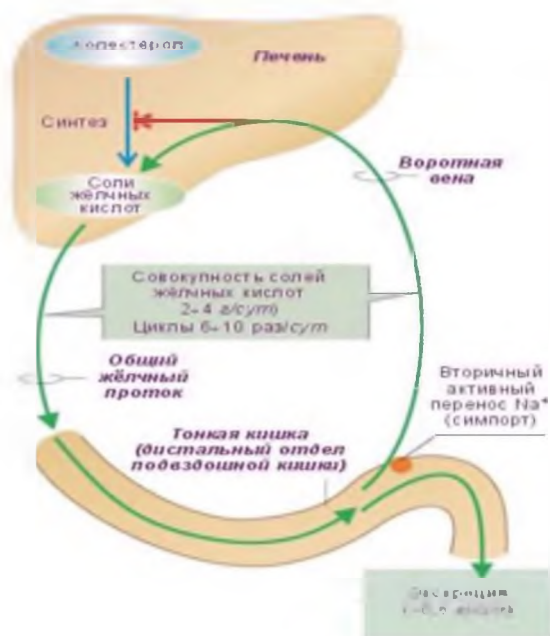
Жёлчные кислоты (ЖК) образуются в печени. Ежедневно 250 - 500 мг ЖК синтезируется и теряется с калом. Из ХС синтезируются первичные ЖК: холевая и хенодезоксихолевая. Синтез регулируется количеством ЖК, которые возвращаются в печень в процессе энтерогепатической циркуляции. Под действием бактерий кишечника первичные ЖК подвергаются дегидроксилированию с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой и очень незначительного количества литохолевой. Третичные ЖК, в основном урсodeзоксихолевая, образуются в печени путём изомеризации вторичных ЖК. В жёлчи человека количество тригидроксикислоты (холевой кислоты) приблизительно равно сумме концентраций двухдигидроксикислот - хенодезоксихолевой и дезоксихолевой.

ЖК соединяются в печени с аминокислотами глицином или таурином. Это предотвращает их всасывание в жёлчных путях и тонкой кишке, однако не предотвращает всасывания в терминальном отделе подвздошной кишки. Соли ЖК экскретируются в жёлчные каналцы против большого градиента концентрации между гепатоцитами и жёлчью. Экскреция частично зависит от величины внутриклеточного отрицательного потенциала, который приблизительно равен 35 мВ и обеспечивает потенциалзависимую ускоренную диффузию, а также от опосредованного переносчиком (гликопротеином с молекулярной массой 100 кДа) процесса диффузии. Соли ЖК проникают в мицеллы и пузырьки, соединяясь с ХС и фосфолипидами. В верхних отделах тонкой кишки мицеллы солей ЖК, довольно крупные по размеру, обладают гидрофильными свойствами, что препятствует их абсорбции. Они участвуют в переваривании и всасывании липидов. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальной части толстой кишки происходит всасывание ЖК, причём в подвздошной кишке всасывание происходит путём активного транспорта. Пассивная диффузия неионизированных ЖК происходит на всём протяжении кишечника и является наиболее эффективной в отношении неконъюгированных дигидрокси-ЖК. Пероральный приём урсодезоксихолевой кислоты нарушает всасывание хенодезоксихолевой и холевой кислот в тонкой кишке.

Абсорбированные соли ЖК попадают в систему воротной вены и в печень, где интенсивно захватываются гепатоцитами. Процесс происходит функционированию системы транспорта молекул через синусоидальную мембрану, основанной на градиенте натрия. В этом процессе участвуют также ионы хлора. Наиболее гидрофобные ЖК (несвязанные моно- и дигидрокси жёлчные кислоты), проникают в гепатоцит путём простой диффузии (по механизму «флип-флоп») через липидную мембрану. Остаётся неясным механизм транспорта ЖК через гепатоцит от синусоидов к жёлчным канальцам.

В этом процессе участвуют связывающие ЖК цитоплазматические белки. ЖК повторно конъюгируются и вновь выделяются в жёлчь.

Рис.5. Схема энтерогепатической циркуляции желчных кислот (источник lololo.otzari.ru)



При холестазах ЖК экскретируются с мочой путём активного транспорта и пассивной диффузии. ЖК сульфатируются, образующиеся конъюгаты активно секретируются почечными канальцами.

При патологических процессах в печени ЖК усиливают экскрецию с жёлчью воды, лецитина, ХС и связанной фракции билирубина.

Важную роль в образовании камней жёлчного пузыря играют нарушение экскреции жёлчи и дефект образования жёлчных мицелл. Это также приводит к стеаторее при холестазах.

ЖК, соединяясь с ХС и фосфолипидами, образуют взвесь мицелл, способствуют эмульгированию пищевых жиров, участвуя параллельно в процессе всасывания через слизистые оболочки. Снижение секреции ЖК вызывает стеаторею. ЖК способствуют липолизу ферментами поджелудочной железы и стимулируют образование гормонов желудочно-кишечного тракта.

Нарушение внутрипеченочного метаболизма ЖК может играть важную роль в патогенезе холестаза.

Попадание ЖК в кровь у больных с желтухой приводит к образованию мишеневидных клеток в периферической крови и выведению конъюгированного билирубина с мочой. Если ЖК деконъюгируются бактериями тонкой кишки, образующиеся при этом свободные ЖК всасываются. Нарушается образование мицелл и всасывание жиров. Этим частично объясняется синдром мальабсорбции, осложняющий течение заболеваний, которые сопровождаются стазом кишечного содержимого и усиленным ростом бактерий в тонком кишечнике.

Удаление терминального отдела подвздошной кишки прерывает энтерогепатическую печёночную циркуляцию и способствует тому, что большое количество первичных ЖК достигает толстой кишки и дегидроксилируется бактериями, тем самым снижая пул ЖК в организме. Увеличение количества ЖК в толстой кишке вызывает диарею со значительной потерей воды и электролитов.

Обмен аминокислот

Аминокислоты, поступающие в организм с пищей, метаболизируются в печени. Часть из них подвергается трансаминированию или дезаминированию. Другая часть аминокислот превращается в аммиак и мочевины (орнитиновый цикл). При хронических заболеваниях печени максимальная скорость образования мочевины существенно снижается. Повышение концентрации аммиака в крови также свидетельствует о нарушении синтеза мочевины и сопровождается развитием печёночной энцефалопатии.

Диагностическое значение изменения уровня аминокислот

Аминоацидурия - поражения паренхимы печени. У больных с тяжёлым заболеванием печени характерным признаком является повышение уровня метионина и ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина в плазме

и снижение уровня аминокислот с разветвлённой цепью валина, лейцина и изолейцина. Эти изменения можно объяснить нарушением функции печени, портосистемным шунтированием крови и повышением концентрации в крови инсулина и глюкагона. У больных с минимальным поражением печени также отмечаются изменения уровня аминокислот, в частности снижение уровня пролина в плазме, что, возможно, свидетельствует о повышении синтеза коллагена. Наличие или отсутствие печёночной энцефалопатии не влияет на соотношение аминокислот с разветвлённой цепью и ароматических аминокислот.

Определение уровня белков в плазме

На полирибосомах шероховатой эндоплазматической сети гепатоцитов, синтезируются белки плазмы откуда они затем попадают в плазму. Снижение их уровня обычно отражает нарушение синтеза белков в печени, хотя может быть вызвано уменьшением объёма циркулирующей плазмы и потерей белка через кишечник или с мочой.

Гепатоциты синтезируют альбумин, фибриноген, $\alpha 1$ -антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, трансферрин и протромбин и др. Некоторые образующиеся в печени белки относят к белкам острой фазы. Их уровень в плазме повышается в ответ на повреждение ткани, например при воспалительных процессах. К этим белкам относят фибриноген, гаптоглобин, $\alpha 1$ -антитрипсин, компонент С3 комплемента и церулоплазмин. Ответ острой фазы может обусловить повышение уровня этих белков в сыворотке даже при сопутствующем поражении ткани печени.

Механизм ответа острой фазы сложный; показана роль в его реализации цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли. Интерлейкин-6 связывается с рецептором на поверхности гепатоцита, что стимулирует передачу сигнала от мембраны гепатоцита к ядру. В ядре происходит индукция синтеза специфических ядерных факторов с промоторными локусами на 5'-конце генов некоторых белков острой фазы. Существуют

также посттранскрипционные и транскрипционные механизмы регуляции. Цитокины не только стимулируют синтез белков острой фазы, но также подавляют образование альбумина, трансферрина и ряда других белков

Таблица 4 .

Белки, синтезирующиеся в печени

Белок	Референсные значения
Альбумин	40-50 г/л
α 1-антитрипсин	2-4 г/л
α -фетопротеин	менее 10 мкг/л
α 2-макроглобулин	2,2-3,8 г/л
Церулоплазмин	0,2-0,4 г/л
Трансферрин	2-3 г/л
Фибриноген	2-4 г/л
Гемопексин	0,8-1,0 г/л

Дефицит *α 1-антитрипсина* относится к генетическим наследственным заболеваниям.

Гаптоглобин представляет собой гликопротеин, состоящий из полипептидных цепей α и β , которые ковалентно соединены между собой дисульфидными связями. Гаптоглобин образуется преимущественно в гепатоцитах. Низкий уровень гаптоглобина наблюдается при тяжёлом хроническом заболевании печени и гемолитическом кризе.

Церулоплазмин (ферро-О₂-оксидоредуктаза) представляет собой мультифункциональный медьсодержащий белок, осуществляющий неспецифическую антиоксидантную защиту организма. При болезни Вильсона уровень церулоплазмина снижен. Низкая концентрация церулоплазмина наблюдается при тяжёлом декомпенсированном циррозе печени другой этиологии (не связанной с болезнью Вильсона). Высокий уровень церулоплазмина можно выявить у беременных, при лечении эстрогенами и при обструкции крупных жёлчных протоков.

Уровень *компонента С3 комплемента* при циррозе печени снижен, при хроническом гепатите в пределах нормы, а при компенсированном били-

арном циррозе повышен. Снижение содержания компонента С3 комплемента объясняется также повышенным потреблением белков системы комплемента вследствие её активации. Преходящее снижение уровня компонента С3 комплемента обнаруживают на ранней иммунокомплексной стадии острого гепатита В.

Альфа-фетопrotein (АФП) – белок сыворотки крови развивающегося эмбриона человека. У взрослых он почти полностью исчезает из крови вскоре после рождения, но появляется при развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), а также раке яичка и яичников. Экспрессия гена АФП в печени происходит при процессах некроза и воспаления в печени, сопровождающихся нарушением межклеточного взаимодействия гепатоцитов.

В наибольшей степени клеточно-матриксные взаимодействия в печени нарушаются при ГЦК, что подтверждается тем, что самые высокие сывороточные уровни АФП регистрируются именно при этой патологии, а его концентрация зависит от объема и темпов роста опухоли. Кроме этого, повышенные уровни АФП являются фактором риска развития ГЦК у больных циррозом печени. Повышение уровня АФП характерно и для ЦП, поскольку при этом заболевании также нарушаются клеточно-матриксные взаимодействия гепатоцитов вследствие усиления фиброобразования в печени.

Углеводный обмен.

Печень играет основную роль в обмене углеводов. Механизмы его нарушения при циррозе сложны и раскрыты не полностью.

У больных циррозом печени при исследовании натошак уменьшается роль углеводов как источника энергии и увеличивается доля жиров. Это может быть обусловлено уменьшением образования глюкозы печенью или снижением запаса гликогена в печёночной ткани. После приёма пищи у больных циррозом печени, как и у здоровых людей, отмечается быстрая утилизация пищевых углеводов, которая выражена даже в большей степени из-

за нарушения способности печени к их депонированию. Это сопровождается мобилизацией триглицеридов в качестве источника энергии

Пигментный обмен.

Обмен билирубина

Билирубин - тетрапиррольный пигмент с молекулярной формулой $C_{33}H_{56}N_4O_6$ и молекулярной массой 584,65 Д. Он образуется в процессе катаболизма геминовой части гемоглобина (протопорфирина IX) эритроцитов, закончивших свой жизненный цикл. Кроме того, билирубин может образоваться при катаболизме других гемсодержащих белков (миоглобин, каталаза, пероксидаза), правда, в значительно меньших количествах. При средней продолжительности жизни эритроцитов 120 дней в сутки в организме формируется билирубин в количестве $3,8 \pm 0,6$ мг/кг массы тела.

Эритроцит подвергается разрушению главным образом в клетках РЭС печени и селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. При старении эритроцитов снижается содержание сиаловых кислот в составе гликопротеинов цитоплазматической мембраны. Измененные углеводные компоненты гликопротеинов мембран эритроцитов связываются с рецепторами клеток РЭС, и эритроциты поглощаются клетками путем эндоцитоза. Процессу распада подвергается содержащийся в эритроцитах гемоглобин. Вначале происходит разрыв метанового мостика между I и II пиррольными ядрами порфиринового кольца с одновременным окислением Fe^{2+} в Fe^{3+} при участии ферментативного комплекса *гемоксигеназы*. Образовавшийся таким образом пигмент получил название *вердоглобин*. Дальнейшие превращения приводят к потере вердоглобином железа и глобина. Железо при этом пополняет запасы депо, глобин гидролизует ферментами лизосом с образованием свободных аминокислот, используемых организмом для синтеза белка. Порфириновое же кольцо гема разворачивается в цепь с формированием желчного пигмента зеленого цвета - биливердина. Биливердин восстанавливается при

участии фермента *биливердинредуктазы* в основной и важнейший красно-желтый пигмент желчи - *билирубин*. При распаде 1 г гемоглобина образуется 35 мг билирубина.

Этот образовавшийся в клетках РЭС билирубин:

Нерастворим в воде, поэтому не проходит через почечный фильтр;

1. Хорошо растворим в липидах, поэтому:

- легко проникает через липидный слой мембран клеток;
- способен накапливаться в тканях, богатых липидами (особенно в нервной ткани);

2. Обладает выраженной токсичностью, так как нарушает процессы окислительного фосфорилирования в клетках, нарушает синтез белка, поток ионов калия через мембраны клеток.

3. Непрямой, так как дает реакцию с диазореактивом только после перехода в растворимое соединение при добавлении акселератора (кофеина).

Билирубин, образовавшийся вне печени, циркулирует в крови в нековалентной связи с альбумином. Это препятствует обратной диффузии билирубина в ткани и, возможно, способствует его целенаправленному поступлению в печень. Некоторые эндогенные и экзогенные вещества способны вытеснять билирубин из его связи с альбумином.

Билирубин, связанный с альбумином, попадает в печени через поры эндотелиальных клеток в пространство Диссе и непосредственно контактирует с синусоидальной мембраной гепатоцитов. В мембрану встроены транспортные белки для билирубина, которые облегчают его поступление в клетку путем диффузии. Транспортная функция самого важного в количественном отношении транспортного белка зависит как от ионов натрия, так и от ионов хлора. Для данного белка характерна кинетика насыщения, и он обеспечивает транспорт как непрямого, так и прямого билирубина. За этот транспортный белок конкурируют лекарственные препараты и другие экзогенные вещества.

Билирубин, поступивший внутрь клетки, связывается с белками. Таким образом может обеспечиваться его накопление в нетоксичной форме и предотвращаться его обратная диффузия в кровь. Самым важным внутриклеточным белком связывания является лигандин - изофермент или субъединица глутатиона-S-трансферазы. Конъюгация билирубина в печеночных клетках представляет собой главный этап в обмене билирубина и служит предпосылкой его последующей экскреции с желчью. При конъюгации оба остатка пропионовой кислоты билирубина подвергаются этерификации с глюкуроновой кислотой. При этом вначале возникает моноглюкуронид, а затем - билирубин-диглюкуронид.

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое вещество) и может благодаря этому выделяться в желчь. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина. УДФГТ является одной из нескольких изоформ фермента, обеспечивающих конъюгацию эндогенных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров.

Ген УДФГТ билирубина находится на 2-й паре хромосом. Структура гена сложная. У всех изоформ УДФГТ постоянными компонентами являются экзоны 2 - 5 на 3'-конце ДНК гена. Для экспрессии гена необходимо вовлечение одного из нескольких первых экзонов.

Детали строения гена важны для понимания патогенеза неконъюгированной гипербилирубинемии (синдромы Жильбера и Криглера-Найяра), когда в печени содержание ферментов, ответственных за конъюгацию, снижено или они отсутствуют.

Активность УДФГТ при печёчно-клеточной желтухе поддерживается на достаточном уровне, а при холестазе даже увеличивается. У новорождённых активность УДФГТ низкая.

У человека в жёлчи билирубин представлен в основном диглюкуронидом. Превращение билирубина в моноглюкуронид, а также в диглюкуронид происходит в одной и той же микросомальной системе глюкуронилтрансферазы. При перегрузке билирубином, например при гемолизе, образуется преимущественно моноглюкуронид, а при уменьшении поступления билирубина или при индукции фермента возрастает содержание диглюкуронида.

Наиболее важное значение имеет конъюгация с глюкуроновой кислотой, однако небольшое количество билирубина конъюгируется с сульфатами, ксилозой и глюкозой; при холестазе эти процессы усиливаются.

В поздних стадиях холестатической или печёчно-клеточной желтухи, несмотря на высокое содержание в плазме, билирубин в моче не выявляется. Очевидно, причиной этого является образование билирубина типа III, моноконъюгированного, который ковалентно связан с альбумином. Он не фильтруется в клубочках и, следовательно, не появляется в моче. Это снижает практическую значимость проб, применяемых для определения содержания билирубина в моче.

Экскреция билирубина в каналцы происходит с помощью семейства АТФ-зависимых мультиспецифичных транспортных белков для органических анионов. Скорость транспорта билирубина из плазмы в жёлчь определяется этапом экскреции глюкуронида билирубина.

Жёлчные кислоты переносятся в жёлчь с помощью другого транспортного белка. Наличие разных механизмов транспорта билирубина и жёлчных кислот можно проиллюстрировать на примере синдрома Дубина-Джонсона, при котором нарушается экскреция конъюгированного билирубина, но сохраняется нормальная экскреция жёлчных кислот. Большая часть конъюгированного билирубина в жёлчи находится в смешанных мицеллах, содержа-

щих холестерин, фосфолипиды и жёлчные кислоты. Значение аппарата Гольджи и микрофиламентов цитоскелета гепатоцитов для внутриклеточного транспорта конъюгированного билирубина пока не установлено.

Далее конъюгированный билирубин вместе с другими компонентами желчи поступает в тонкий кишечник, поступившие билирубинглюкурониды гидролизуются специфическими бактериальными ферментами (β -глюкуронидазами, которые гидролизуют связь между билирубином и остатком глюкуроновой кислоты). Освободившийся в ходе этой реакции билирубин под действием кишечной микрофлоры восстанавливается с образованием бесцветных тетрапиррольных соединений - *уробилиногенов*. В тонком кишечнике часть уробилиногена (мезобилиноген -15-20%) вновь всасывается и с кровью воротной вены поступает в печень, где окисляется с образованием *пирролов*, которые выводятся далее с желчью в кишечник. Поэтому в физиологических условиях уробилиногена нет ни в общей системе кровотока, ни в моче.

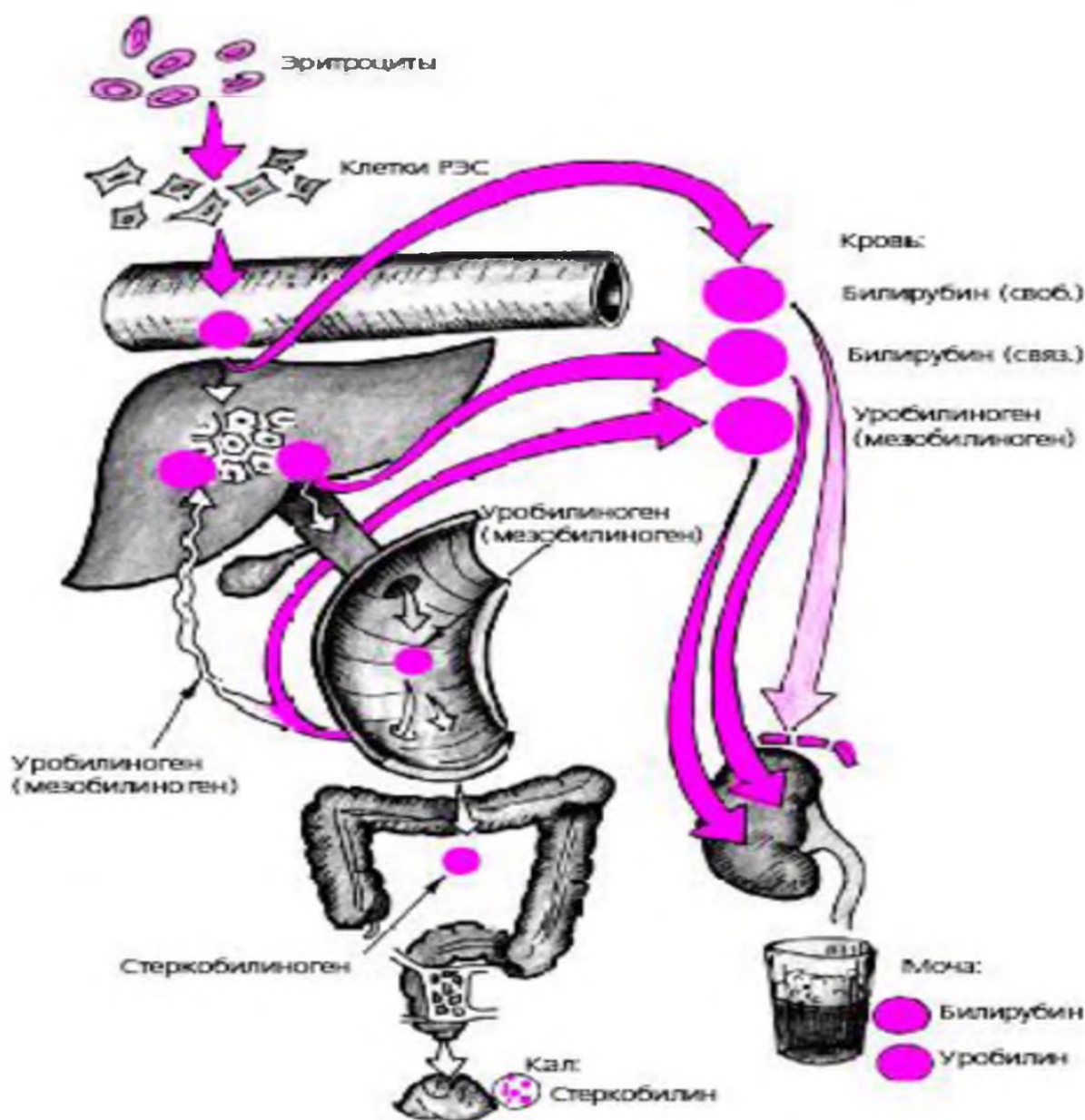
В толстом кишечнике уробилиноген под действием ферментов микрофлоры кишечника переходит в *стеркобилиноген*.

В нижних отделах толстого кишечника часть стеркобилиногена всасывается стенкой кишечника и по системе геморроидальных вен попадает в общую систему кровотока и оттуда в мочу.

Так называемый *уробилин* мочи, в сущности, представляет собой преимущественно окисленный стеркобилиноген, а при заболеваниях печени к последнему добавляется уробилиноген из-за неспособности печени к его утилизации. На воздухе оба соединения быстро окисляются, переходя в окрашенные в красно-коричневый цвет продукты, обозначаемые общим термином - *уробилиновые тела* (уробилиноиды).

В толстом кишечнике большая часть стеркобилиногена окисляется до *стеркобилина*, обуславливающего нормальную окраску кала.

Рис.6. Обмен билирубина в норме (источник gepatit5neo.ru)



Дифференциальная диагностика желтух.

Возрастание уровня общего билирубина в сыворотке крови до уровня выше 20,5 мкмоль/л называется *гипербилирубинемией*. Это состояние может быть следствием образования билирубина в большем количестве, чем то, которое нормальная печень может экскретировать; повреждений печени, нарушающих экскрецию билирубина в нормальных количествах, а также вследствие закупорки желчевыводящих протоков печени, что препятствует выведению билирубина. Во всех этих случаях билирубин накапливается в крови и

по достижении определенных концентраций диффундирует ткани, окрашивая их в желтый цвет. Это состояние называется желтухой. В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови - неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой), гипербилирубинемия классифицируется как неконъюгированная I и регургитационная (конъюгированная) соответственно. В клинической практике наиболее широкое распространение получило деление желтух на гемолитические, паренхиматозные и обтурационные. Гемолитические и паренхиматозные желтухи - это неконъюгированная, а обтурационные конъюгированная гипербилирубинемия. В некоторых случаях желтуха может быть смешанной по патогенезу.

Увеличение содержания билирубина в крови может обуславливаться следующими причинами:

1. увеличение интенсивности гемолиза эритроцитов;
2. поражение паренхимы печени с нарушением ее билирубинвыделительной функции;
3. нарушение оттока желчи из желчных путей в кишечник;
4. выявление ферментного звена, обеспечивающего биосинтез глюкуронидов билирубина.
5. нарушение печеночной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в желчь.

Гемолитическая желтуха. Увеличение интенсивности гемолиза наблюдается при гемолитических анемиях. Гемолиз также может быть усилен при В₁₂-дефицитных анемиях, малярии, массивных кровоизлияниях в ткани, легочных инфарктах, при синдроме размозжения (неконъюгированная гипербилирубинемия). В результате усиленного гемолиза происходит интенсивное образование в ретикулоэндотелиальных клетках свободного билирубина из гемоглобина. В то же время печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества билирубинглюкуронидов, что и приводит к накоплению свободного билирубина (непрямого) в крови и тканях. Одна-

ко даже при значительном гемолизе неконъюгированная гипербилирубинемия обычно незначительна (менее 68,4 мкмоль/л) вследствие большой способности печени к конъюгированию билирубина. Помимо увеличения уровня общего билирубина, при гемолитической желтухе повышается выделение уробилиногена с мочой и калом, так как он образуется в кишечнике в большом количестве.

Наиболее частой формой неконъюгированной гипербилирубинемии является «физиологическая желтуха» у новорожденных. Причинами ее являются гемолиз эритроцитов и незрелое состояние печеночной системы поглощения, конъюгации (сниженная активность УДФ-глюкуронилтрансферазы) и секрети билирубина.

В связи с тем, что билирубин, накапливающийся в крови находится в неконъюгированном (свободном) состоянии, когда его концентрация в крови превышает уровень насыщения альбумина (34,2-42,75 мкмоль/л), он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Это может привести к гипербилирубинемической токсической энцефалопатии.

При *гепатоцеллюлярной (паренхиматозной) желтухе*, наступает деструкция гепатоцитов, нарушается экскреция прямого (конъюгированного) билирубина в желчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды, вследствие чего количество непрямого билирубина также увеличивается. Повышение концентрации в крови прямого билирубина приводит к его появлению в моче вследствие фильтрации через мембрану почечных клубочков. Непрямой билирубин, несмотря на увеличение концентрации в крови в мочу не поступает. Поражение гепатоцитов сопровождается нарушением их способности разрушать до ди- и трипирролов всосавшийся из тонкого кишечника мезобилиноген (уробилиноген). Повышение содержания уробилиногена в моче может наблюдаться еще в дожелтушный период. В разгар вирусного гепати-

та возможно снижение и даже исчезновение уробилиногена в моче. Это объясняется тем, что увеличивающийся застой желчи в печеночных клетках ведет к уменьшению выделения билирубина и, следовательно, к уменьшению образования уробилиногена в желчевыводящих путях. В дальнейшем, когда функция печеночных клеток начинает восстанавливаться, желчь выделяется в большом количестве, при этом снова появляется уробилиноген в больших количествах, что в данной ситуации расценивается как благоприятный прогностический признак. Стеркобилиноген попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Основными причинами паренхиматозных желтух являются острые и хронические гепатиты, циррозы печени, токсичные вещества (хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетаминофен), массивное распространение в печени раковой опухоли, альвеолярный эхинококк и множественные абсцессы печени.

При вирусных гепатитах степень билирубинемии в какой-то мере коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при гепатите В при легкой форме течения заболевания содержание билирубина не выше 90 мкмоль/л (5 мг%), при среднетяжелой - в пределах 90-170 мкмоль/л (5-10 мг%), при тяжелой - свыше 170 мкмоль/л (выше 10 мг%). При развитии печеночной комы билирубин может повышаться до 300 мкмоль/л и более. Однако следует иметь в виду, что степень повышения билирубина в крови не всегда зависит от тяжести патологического процесса, а может быть обусловлена темпами развития вирусного гепатита и печеночной недостаточности.

Обтурационная (обструктивная, подпеченочная) желтуха обусловлена обструкцией вне- или внутripеченочных желчных путей, которая вызывает частичное или полное прекращение оттока желчи. При обтурации общего желчного протока (камень, воспаление, опухоль и т. д) из-за скопления

Таблица 5.

Основные показатели при заболеваниях, проявляющихся желтухой

	ЖКБ	Рак дуоденального сосочка	Вирусный гепатит острая фаза	Лекарственная желтуха Холестатическая
Зуд	+	+	Преходящий	+
Скорость развития желтухи	Развивается медленно	Развивается медленно	Развивается быстро	Развивается быстро
Особенности желтухи	«Флуктуирующая» или постоянная	Развивается в большинстве случаев, но не всегда	Развивается быстро, медленно уменьшается по мере выздоровления	Выражена в различной степени, обычно мягкая
Выраженность желтухи	Умеренная	Значительная	Различная	Различная, иногда сопровождается высыпаниями
Кал (цвет)	Периодически светлый	Светлый	Различный, от белого до темного	Светлый
Скрытая кровь	-	+	-	-
Моча: уробилиноген или уробилин	+	Нет	Отсутствует в начале заболевания, появляется в дальнейшем	Отсутствует в начале заболевания
Уровень билирубина в сыворотке, мкмоль/л	Обычно 50 - 170	Неуклонное повышение до 250 - 500	Зависит от тяжести болезни	Различный
Активность ЩФ	Более чем в 3 раза выше нормы	Более чем в 3 раза выше нормы	Менее чем в 3 раза выше нормы	Более чем в 3 раза выше нормы
Активность АсАТ	Менее чем в 5 раз выше нормы	Менее чем в 5 раз выше нормы	Более чем в 10 раз выше нормы	Более чем в 5 раз выше нормы

желчи в печеночных капиллярах желчь (прямой, конъюгированный билирубин) проходит в кровеносные капилляры между оболочками печеночных клеток (гепатоцитов). Уровень конъюгированного билирубина в плазме крови нарастает, а затем превышает почечный порог. Почечный фильтр свободно пропускает прямой билирубин. Билирубинурия при обтурационных желтухах - явление постоянное. Снижение содержания билирубина в моче или его полное исчезновение указывает на частичное или полное восстановление проходимости желчных путей. Желтуха прогрессирует, в сыворотке повышаются уровень конъюгированного билирубина, активность печёночной фракции ЩФ, ГГТП, а также уровень общего холестерина и конъюгирован-

ных жёлчных кислот. Вследствие стеатореи уменьшается масса тела и нарушается всасывание витаминов А, Д, Е, К, а также кальция.

Наследственные гипербилирубинемии.

Хотя обычно за верхнюю границу нормального уровня билирубина в сыворотке принимают 20 мкмоль/л (0,8 мг%), почти у 5% здоровых доноров крови выявляются более высокие концентрации (22-50 мкмоль/л). Если исключить пациентов с гемолизом или заболеванием печени, остаются лица с наследственными нарушениями обмена билирубина. Наиболее распространенное из них синдром Жильбера. Выделяют также другие синдромы. Прогноз при этих нарушениях обмена билирубина благоприятный. Диагноз основывается на данных семейного анамнеза, продолжительности заболевания, отсутствии стигм печёчно-клеточного поражения и спленомегалии, гемолиза, нормальной активности сывороточных трансаминаз и при необходимости - на данных биопсии печени.

Синдром Жильбера

Синдром определяют как доброкачественную семейную неконъюгированную гипербилирубинемия умеренной выраженности (концентрация билирубина в сыворотке в пределах 17-85 мкмоль), не связанную с гемолизом и имеющую доброкачественное течение. Гипербилирубинемия носит семейный характер и не сопровождается нарушением биохимических показателей функции печени. Прогноз благоприятный. Желтуха выражена умеренно и имеет интермиттирующий характер.

При синдроме Жильбера снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В жёлчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени диглюкуронида.

Таблица 6.

Изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке

Тип билирубина	Диагностические критерии
<i>Неконъюгированный</i>	
Гемолиз	Спленомегалия. Ретикулоцитоз. Проба Кумбса
Синдром Жильбера	Уровень билирубина в сыворотке повышается при голодании и снижается при приёме фенобарбитала. Активность трансаминаз нормальная
Синдром Криглера - Найяра: тип 1	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию. Смерть обычно наступает в раннем возрасте на фоне ядерной желтухи
Синдром Криглера - Найяра: тип 2	Отсутствие в печени ферментов, осуществляющих конъюгацию, или снижение их содержания.
<i>Конъюгированный</i>	
Синдром Дубина-Джонсона	Повышение уровня преимущественно конъюгированного билирубина активность ЩФ и уровень жёлчных кислот в сыворотке сохраняются в пределах нормальных значений.
Синдром Ротора	При биопсии печени патологические изменения не выявляются. Холецистографическая картина нормальная. При бромсульфалеиновой пробе краситель не захватывается

В основе синдрома Жильбера лежит генетический дефект наличие на промоторном участке гена, кодирующего УДФГТ 1*1, дополнительного ди-нуклеотида. Этот дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому для развития заболевания больной должен быть гомозиготным по данному аллелю. Удлинение промоторной последовательности нарушает связывание фактора транскрипции, а это приводит в свою очередь к уменьшению образования фермента УДФГТ 1, но одного только снижения синтеза ферментов недостаточно для развития синдрома Жильбера; необходимо наличие других факторов, например, скрытого гемолиза и нарушения транспорта билирубина в печени.

Синдром Жильбера может сочетаться с повышением активности ЩФ кишечного происхождения.

Если парацетамол не связывается с глюкуроновой кислотой, он катаболизируется в системе цитохрома Р450 с образованием токсичного метаболита. При синдроме Жильбера наследственная недостаточность УДФГТ предрасполагает к проявлению токсического действия парацетамола, особенно при приёме его больших доз.

Синдром Криглера-Найяра

При этой форме семейной негемолитической желтухи уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке очень высок. В печени можно выявить недостаточность конъюгирующего фермента.

Тип 1

Синдром Криглера-Найяра типа 1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В печени отсутствует активность конъюгирующего фермента, в жёлчи конъюгированный билирубин. В сыворотке не обнаруживаются глюкурониды билирубина. Поскольку уровень билирубина в сыворотке со временем стабилизируется, следует предположить существование альтернативного пути метаболизма билирубина.

Обычно, хотя и не всегда, больные погибают в течение первого года жизни на фоне ядерной желтухи. Приём фенobarбитала неэффективен.

Тип 2

Синдром Криглера-Найяра типа 2 также наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Активность фермента, осуществляющего конъюгацию билирубина в печени, значительно снижается и не определяется обычными методами. Назначение фенobarбитала приводит к выраженному эффекту, и больные доживают до взрослого возраста.

У некоторых родственников больных с синдромом Криглера-Найяра выявляется повышение уровня билирубина в сыворотке, которое хотя и не столь высокое, как у больных, но превышает его уровень при синдроме Жильбера. Синдром Криглера-Найяра типа 2 не всегда протекает доброкачественно, и для обеспечения уровня билирубина ниже 450 мкмоль/л (26 мг%)

Синдром Дубина - Джонсона

Хроническое доброкачественное заболевание, проявляющееся непостоянной желтухой с повышением уровня преимущественно конъюгированного билирубина и билирубинурией. Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В основе синдрома лежит ухудшение транспорта в жёлчь

многих органических анионов, не относящихся к жёлчным кислотам, которое обусловлено дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев. Синдром Дубина - Джонсона не сопровождается зудом; активность ЩФ и уровень жёлчных кислот в сыворотке сохраняются в пределах нормальных значений.

Экскреция органических анионов в жёлчь нарушается. Их поглощение печенью не страдает. Заболевание может впервые проявиться желтухой при беременности или на фоне приёма пероральных контрацептивов (оба эти состояния вызывают ухудшение экскреторной функции печени). Прогноз благоприятный.

Синдром Ротора

Синдром Ротора (хроническая семейная негемолитическая желтуха с конъюгированной гипербилирубинемией и нормальной гистологией печени без неидентифицированного пигмента в гепатоцитах) имеет наследственную природу, передается аутосомно-рецессивным путем. Патогенез синдрома Ротора аналогичен патогенезу синдрома Дубина - Джонсона, но дефект экскреции билирубина выражен меньше.

Основные синдромы при заболеваниях печени.

Различают следующие основные синдромы:

1. **Цитолитический синдром (цитоллиз)** возникает вследствие нарушения структуры клеток печени, увеличения проницаемости мембран, как правило, за счет усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выхода

ферментов в кровь. При цитолитическом синдроме в кровь попадают как цитоплазматические, так и митохондриальные компоненты ферментов, однако основной уровень активности определяют цитоплазматические изоферменты. Цитолиз сопровождается, в основном, острыми заболеваниями печени и увеличивается при обострении хронических. Выделяют следующие основные механизмы цитолиза:

1. токсический цитолиз (вирусный, алкогольный, лекарственный);
2. иммунный цитолиз, в т.ч. аутоиммунный;
3. гидростатический;
4. гипоксический (“шоковая печень” и др.);
5. опухолевый цитолиз;
6. цитолиз, связанный с недостатком питания и неполноценностью пищи.

Основными доступными маркерами цитолиза при остром гепатите являются аланиновая (АлАТ) и аспарагиновая (АсАТ) трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Повышение активности АлАТ и АсАТ наблюдается у 88-97% пациентов в зависимости от вида гепатита. Максимум активности характерен для 2-3-ей недели заболевания, и возвращение к норме на 5-6 неделе. Превышение сроков нормализации активности является неблагоприятным фактором. Активность АлАТ > АсАТ, что связано с распределением АсАТ между цитоплазмой и митохондриями. Преимущественное повышение АсАТ связано с повреждением митохондрий и наблюдается при более тяжелых повреждениях печени, особенно алкогольных. Активность трансаминаз повышается умеренно (в 2-5 раз) при хронических заболеваниях печени, чаще в фазе обострения, и опухолях печени. Для циррозов печени повышение активности трансаминаз, как правило, не характерно.

АсАТ повышается при остром гепатите и других тяжелых поражениях гепатоцитов. Умеренное увеличение наблюдается при механической желтухе, у больных с метастазами в печень и циррозом. *Коэффициент де Ритиса*,

то есть отношение АсАТ/АлАТ(в норме равен 1,33) при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца - выше.

Уровень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в норме 7-41 МЕ\л.

При заболеваниях печени в первую очередь и наиболее значительно по сравнению с АсАТ изменяется активность АлАТ. При остром гепатите, независимо от его этиологии, активность аминотрансфераз повышается у всех больных. Особенно изменяется активность АлАТ, содержащейся в цитоплазме, что способствует быстрому выходу ее из клетки и поступлению в кровяное русло, поэтому АлАТ является более чувствительным тестом ранней диагностики острого гепатита, чем АсАТ. Период полураспада около 20 часов, реагирует на более тяжелые повреждения гепатоцита. При остром вирусном гепатите АлАТ и АсАТ повышаются за 10-15 дней до появления желтухе при гепатите А, и за много недель при гепатите В, причем повышаются они одновременно, но АлАТ - значительно больше. При типичном течении вирусного гепатита активность АлАТ достигает максимума на 2-3 неделе заболевания. При благоприятном его течении активность АлАТ нормализуется через 30-40 суток, активность АсАТ - через 25-35 суток. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о новом некрозе или рецидиве болезни. Удлинение периода повышенной активности аминотрансфераз часто является неблагоприятным признаком, т.к. может свидетельствовать о переходе острого процесса в хронический.

Для хронических гепатитов характерна умеренная и средняя гиперферментемия.

При латентных формах цирроза печени активность фермента, как правило, не повышена. При активных формах стойкий, хотя и незначительный, подъем активности аминотрансфераз встречается в 74-77% случаев.

Повышение активности АлАТ и АсАТ может быть выявлено и у практически здоровых носителей поверхностного антигена гепатита В, что указывает на наличие внешне бессимптомных активных процессов в печени.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ, ГГТП, γ -ГТ) содержится в цитоплазме (низкомолекулярная изоформа) и связана с мембранами билиарного полюса (высокомолекулярная изоформа). Повышение ее активности может быть связано с цитолизом, холестазом, интоксикацией алкоголем или лекарствами, опухолевым ростом, поэтому повышение активности ГГТП не является специфическим для того или иного заболевания, но в определенной мере универсальным или скрининговым для заболеваний печени, хотя предполагает дополнительные поиски причины заболевания. Фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, сукцинатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа и т.д.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) повышается при многих заболеваниях. Диагностическое значение суммарной активности невелико и ограничивается определением для исключения опухолевого и гемолитического процессов, а также для дифференциальной диагностики синдрома Жильбера (нормальная) и хронического гемолиза (повышена). Для диагностики заболеваний печени более значима оценка печеночного изофермента ЛДГ - ЛДГ₅.

При остром вирусном гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови увеличена в первые дни желтушного периода, и при легкой и среднетяжелой формах заболевания довольно быстро возвращается к нормальному уровню. Тяжелые формы вирусного гепатита, и особенно развитие печеночной недостаточности, сопровождаются выраженным и более длительным повышением ЛДГ.

При механической желтухе на первых стадиях закупорки желчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдается подъем активности вследствие вторичных повреждений печени.

При карциномах печени или метастазах рака в печень может иметь место подъем активности ЛДГ.

2. Холестатический синдром (холестаз) характеризуется нарушением секреции желчи. Некоторые авторы выделяют редкую безжелтушную форму

холестаза, связанную с изменением нормальных соотношений компонентов желчи (гормональные сдвиги, нарушения кишечно-печеночной циркуляции холестерина). Выделяют внутрипеченочной холестаза, связанный с нарушением секреции желчи гепатоцитом или нарушением формирования желчи в желчных ходах, и внепеченочный холестаза, обусловленный обтурацией желчных протоков камнем, опухолью, или введением лекарств, вызывающих холестаза. При холестазе в плазму крови попадают и накапливаются вещества, которые у здоровых людей выводятся с желчью, а также повышается активность так называемых индикаторных ферментов холестаза. Типичная желтушная форма холестаза характеризуется кожным зудом и желтухой.

При холестазе повышается содержание желчных кислот; билирубина с преимущественным увеличением конъюгированного, входящего в состав желчи (холебилирубина); холестерина и β - липопротеидов; активности ферментов ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) проявляет свою активность при pH 9-10, содержится в печени, кишечнике, костной ткани, однако главным выделительным органом является печень. В гепатоците ЩФ связана с мембранами билиарного полюса и микроворсинками эпителия желчных ходов. Причинами гиперферментемии являются задержка выведения фермента в желчь и индукция синтеза фермента, зависящая от блока кишечно-печеночной циркуляции. Повышение активности при заболеваниях печени чаще всего указывает на холестаза, при котором активность фермента повышается на 4-10 день до 3-х и более раз, а также на опухоли печени. При повышении активности ЩФ следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями костей.

5-нуклеотидаза относится к группе щелочных фосфатаз, изменяется параллельно с ними, но повышение ее активности связано исключительно с холестазом.

ГГТП также является мембраносвязанным ферментом и при холестазе повышается за счет активации синтеза. Исследование ГГТП при холестазе

считается обязательным.

Нарушение экскреции желчи приводит к нарушению эмульгирования жиров и снижению всасывания жирорастворимых веществ в кишечнике, в том числе витамина К. Снижение содержания витамина К в организме приводит к уменьшению синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови и снижению протромбинового индекса (ПТИ).

3. Гепатодепрессивный синдром включает любые нарушения функции печени, не сопровождающиеся энцефалопатией. Синдром наблюдается при многих заболеваниях печени, но наиболее выражен при хронических процессах. Наименее устойчивой при заболеваниях печени является синтетическая функция, и в первую очередь снижается синтез тех веществ, которые образуются преимущественно в печени. Доступными и информативными индикаторами гепатодепрессии могут быть следующие:

1. *Альбумин* практически полностью синтезируется печенью. Снижение его концентрации наблюдается у половины больных с острыми и у 80-90% больных с ХАГ и циррозом печени. Развивается гипоальбуминемия постепенно, результатом может быть снижение онкотического давления крови и отеки, а также снижение связывания гидрофобных и амфифильных соединений эндогенной и экзогенной природы (билирубина, свободных жирных кислот, лекарств и др.), что может вызвать явления интоксикации. Информативно параллельное определение альбумина и общего белка. Снижение альбумина до 30 г/л и менее свидетельствует о хронизации процесса.

2. *α 1-Антитрипсин* - гликопротеид, составляющий 80-90% фракции α ₁-глобулинов, белок острой фазы, синтезируется в печени, является чувствительным индикатором воспаления паренхиматозных клеток. Исключительное диагностическое значение связано с врожденной недостаточностью белка, приводящей к тяжелым формам поражения печени и других органов у детей.

3. *Холинэстераза* (псевдохолинэстераза, бутирилхолинэстераза - ХЭ, БХЭ) сыворотки крови, синтезируется печенью, относится к β ₂-глобулинам. При

хронических процессах, особенно циррозе печени, активность фермента снижается, причем степень снижения имеет прогностическое значение. Другая причина снижения активности - отравление фосфорорганическими соединениями.

4. *Фибриноген*, I фактор свертывания крови, белок острой фазы, относится к β_2 -глобулинам. Уровень фибриногена закономерно снижается при тяжелых хронических и острых заболеваниях печени.

5. *ПТИ* снижается в связи с нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). В отличие от холестаза, уровень ПТИ не нормализуется при внутримышечном введении витамина К. ПТИ является маркером тяжести острой дисфункции печени.

6. *Холестерин* в крови снижается у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени, чаще при подостром варианте течения. При жировой дистрофии печени уровень холестерина может повышаться.

Для хронических заболеваний печени в стадии компенсации нехарактерно повышение активности ферментов. Однако умеренное повышение (в 1,5 - 3 раза) активности трансаминаз с более высоким уровнем АсАТ свидетельствует о повреждении субклеточных структур, в частности, митохондрий.

4. Мезенхимально-воспалительный синдром обусловлен повреждением мезенхимы и стромы печени, является иммунным ответом на антигенную стимуляцию кишечного происхождения. Данный синдром сопровождает как острые, так и хронические заболевания печени. Маркерами синдрома являются γ -глобулины, иммуноглобулины, тимоловая проба, антитела к клеточным элементам и др.

Определение *γ -глобулинов* относится к обязательным тестам для печени. Подъем γ -глобулинов, по сути являющихся иммуноглобулинами, характерен для большинства заболеваний печени, но наиболее выражен при ХАГ и

циррозе печени. В последнее время показано, что γ -глобулины могут вырабатываться купферовскими клетками и плазматическими клетками воспалительных инфильтратов печени. При циррозах печени на фоне низкой концентрации альбумина из-за нарушения синтетической функции печени наблюдается значительный рост γ -глобулинов, при этом концентрация общего белка может оставаться нормальной или повышенной.

Иммуноглобулины (Ig) представляют собой белки, входящие во фракцию γ -глобулинов и обладающие свойствами антител. Известно 5 основных классов Ig: IgA, IgM, IgG, IgD, IgE, однако для диагностики используются первые три. При хронических заболеваниях печени увеличивается содержание всех классов Ig, однако наиболее выражен рост IgM. При алкогольных поражениях печени наблюдается повышение IgA.

Тимоловая проба - неспецифичный, но доступный метод исследования, результат которого зависит от содержания IgM, IgG и липопротеидов в сыворотке крови. Проба бывает положительной у 70-80% больных острым вирусным гепатитом в первые 5 дней желтушного периода, у 70-80% больных с ХАГ, у 60% - с циррозом печени. Проба нормальна при механической желтухе у 95% пациентов.

Антитела к тканевым и клеточным антигенам (нуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные) позволяют выявить аутоиммунные компоненты при заболеваниях печени.

Таблица 7.

Синдромы при заболеваниях печени

Синдром	Биохимические показатели
1.Цитолиз некроз	АлАТ↑, АсАТ↑, ЛДГ↑, ГГТП↑ АСТ↑, ГлДГ↑, ЛДГ ₅ ↑
2.Холестаз	желчные кислоты↑, ЩФ↑, ГГТП↑,

	билирубин ↑, холестерин ↑, ПТИ ↓
3.Гепатодепрессия	альбумин↓, холестерин↓, фибриноген ↓, ПТИ↓, ХЭ↓, (снижение синтетической функции), АсАТ>АлАТ
4.Мезенхимально-воспалительный	γ-глобулины (Ig)↑, тимоловая проба: отрицат., - холестаз (95%) + о.гепатит (80%), ХАГ (80%), цирроз (60%)
5.Печеночная недостаточность	NH ₃ ↑, фенолы↑, циклические аминокислоты↑, жирные кислоты с короткой цепью↑(масляная, валериановая, капроновая), синтетическая функция снижена)

5. Печеночная недостаточность обусловлена нарушением основных функций печени, а также поступлением в кровяное русло, минуя печень, токсических веществ из кишечника с последующим развитием энцефалопатии. К индикаторам шунтирования печени относятся аммиак и его производные, фенолы, циклические аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью.

Аммиак образуется при дезаминировании аминокислот и является исключительно токсичным для мозга соединением. Нейтрализация аммиака осуществляется печенью путем его превращения в мочевины.

Фенолы, представляющие собой циклические гидрофобные соединения, токсичные для мозга, резко повышаются при печеночной коме.

Циклические аминокислоты (тирозин, фенилаланин, триптофан) повышаются при тяжелых поражениях печени. У здоровых людей общий уровень аминокислот, а также соотношение их различных видов, поддерживает печень. При отсутствии регулирующей функции печени количество аминокислот непропорционально меняется, и некоторые из них, находясь в избытке, могут оказывать токсический эффект.

К жирным кислотам с короткой цепью (ЖККЦ) относятся масляная (C₄), валериановая (C₅), капроновая (C₆), которые образуются в кишечнике и нейтрализуются печенью. В норме жирные кислоты, как и все токсичные и активные гидрофобные соединения, связаны с альбумином. При печеночной недостаточности содержание кислот повышается, а альбумина - закономерно снижается, поэтому ЖККЦ могут беспрепятственно оказывать токсический

эффект на синапсы нервных клеток, замедляя проведение нервных импульсов.

Различают малую печеночную недостаточность и большую печеночную недостаточность, которая может быть обусловлена как поступлением токсичных веществ из кишечника (шунтирование печени), так и повреждением или разрушением печеночных клеток.

Таблица 8.

**Дифференциальная диагностика печеночной недостаточности
по признакам**

Признак	Малая	Большая
Гепатогенная энцефалопатия	Отсутствует	Имеется
Наличие гепатодепрессии	Обычно умеренное	Обычно выраженное
Повышение индикаторов шунтирования	Отсутствует или умеренное	Выраженное

Основные характеристики печеночной недостаточности.

Печеночно-клеточная недостаточность (истинная кома) связана с разрушением клеток или их замещением на другие клетки (соединительнотканые, опухолевые и др.). Заболевание характеризуется энцефалопатией, желтухой и геморрагическим синдромом. У больных выражен гепатодепрессивный синдром (снижение факторов свертывания крови, ПТИ, холестерина, ХЭ, альбумина), повышение обеих фракций билирубина в 10-20 раз, отеки, связанные преимущественно со снижением уровня альбумина, повышен уровень индикаторов шунтирования печени - аммиака, циклических аминокислот, жирных кислот с короткой цепью, могут быть повышены ферменты цитолиза. Уменьшение содержания ферментов на фоне комы является неблагоприятным признаком, что обусловлено снижением способности печени к синтезу ферментов.

Портально-печеночная недостаточность (шунтовая кома) обусловлена, в первую очередь, попаданием в общий кровоток веществ, которые в

норме обезвреживаются печенью и расцениваются как индикаторы шунтирования - аммиак, циклические аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью, меркаптаны. Ведущая роль в развитии комы отводится аммиаку, повышение которого нарушает энергетический метаболизм нервных клеток.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Структурно-функциональной единицей печени является:
 - 1) гепатоцит
 - 2) купферовская клетка

- 3) печеночная долька
- 4) эндотелий сосудов
- 2. В печени не образуется:
 - 1) альбумин
 - 2) факторы свертывания
 - 3) миоглобин
 - 4) желчные кислоты
- 3. Предшественником билирубина является
 - 1) миоглобин
 - 2) гемоглобин
 - 3) порфирин
 - 4) цитохром
 - 5) все перечисленное
- 4. Где в основном происходит метаболический распад гемоглобина:
 - 1) ретикулоэндотелиальная система
 - 2) эритроциты
 - 3) клетки печени
 - 4) почечные каналцы
 - 5) все перечисленное
- 5. Какую величину не должна превышать концентрация общего билирубина сыворотки крови в норме:
 - 1) 8,5 мкмоль/л
 - 2) 20,5 мкмоль/л
 - 3) 30,5 мкмоль/л
 - 4) 35,5 мкмоль/л
 - 5) 58,5 мкмоль/л
- 6. Конъюгированный билирубин в норме в крови составляет до:
 - 1) 5%
 - 2) 25%
 - 3) 50%
 - 4) 75%

- 5) 100%
7. Что используется для синтеза конъюгированного билирубина:
- 1) УДФ-глюкоза
 - 2) УДФ-глюкуронат
 - 3) глюкоза
 - 4) глюкуроновая кислота
 - 5) маннозамин
8. В дифференциальной диагностике паренхиматозной и гемолитической желтухи информативными являются тесты:
- 1) фракции билирубина
 - 2) ЛДГ-изоферменты
 - 3) аминотрансферазы
 - 4) ретикулоциты
 - 5) все перечисленное верно
9. В моче здорового человека содержится:
- 1) биливердин
 - 2) стеркобилиноген
 - 3) мезобилирубин
 - 4) билирубин
 - 5) все перечисленное
10. Появление уробилина в моче при обтурационной желтухе может свидетельствовать о:
- 1) восстановлении проходимости желчных путей
 - 2) закупорке желчных путей
 - 3) поражении желчного пузыря
 - 4) восстановлении функции печени
 - 5) увеличении неконъюгированного билирубина
11. Отсутствие уробилина в моче указывает на:
- 1) гемолитическую желтуху

- 2) обтурационную желтуху
- 3) паренхиматозную желтуху в продромальный период
- 4) болезнь Жильбера
- 5) все заболевания

12. Выберите характеристику, не имеющую отношения к непрямому билирубину:

- 1) образуется в печени из прямого билирубина
- 2) в крови находится в комплексе с белком альбумином
- 3) плохо растворим в воде и не фильтруется в мочу
- 4) токсичен, проходя через гематоэнцефалический барьер, вызывает энцефалопатию
- 5) медленно реагирует с диазореактивом Эрлиха

13. Отметьте характеристику, не имеющую отношения к гемолитической желтухе:

- 1) возникает вследствие массивного разрушения эритроцитов
- 2) общий билирубин крови возрастает за счет непрямого билирубина
- 3) билирубин в моче не выявляют, содержание уробилиногена повышено
- 4) кал окрашен нормально
- 5) понижена активность фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы

14. Отметьте характеристику, не имеющую отношения к механической желтухе:

- 1) возникает вследствие нарушения нормального оттока желчи в кишечник

- 2) в крови увеличено содержание как прямого, так и непрямого билирубина
 - 3) содержание общего билирубина не превышает 20 мкмоль/л
 - 4) каловые массы окрашены слабо, вплоть до обесцвечивания
 - 5) в моче резко повышено содержание билирубина, уробилиногена нет
15. Назовите один из отличительных признаков гемолитической (надпеченочной) желтухи от механической (подпеченочной) и печеночно-клеточной (печеночной) желтух:
- 1) желтушное окрашивание склер и кожи
 - 2) потемнение мочи
 - 3) повышение содержания в крови и неконъюгированного (непрямого), и конъюгированного (прямого) билирубина
 - 4) повышение содержания в крови конъюгированного (прямого) билирубина
 - 5) повышение содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина
16. Печеночно-клеточная желтуха обусловлена повреждением гепатоцитов и желчных капилляров, например, при острых вирусных инфекциях, хронических и токсических гепатитах. Назовите один из основных отличительных признаков печеночно-клеточной желтухи от гемолитической и механической желтух:
- 1) желтушное окрашивание склер и кожи
 - 2) потемнение кала
 - 3) повышение содержания в крови неконъюгированного и конъюгированного билирубина
 - 4) повышение содержания в крови неконъюгированного (непрямого) билирубина
17. Признаком обтурационных желтух является наличие в моче:
- 1) конъюгированного билирубина
 - 2) индикана
 - 3) белка

- 4) цилиндров
- 5) лактозы
- 18. На окраску кала влияют:
 - 1) примесь крови
 - 2) билирубин
 - 3) зеленые части овощей
 - 4) стеркобилин
 - 5) все перечисленное
- 19. Нормальную окраску кала определяет:
 - 1) углеводная пища
 - 2) жиры
 - 3) белковая пища
 - 4) стеркобилин
- 20. Появление билирубина в кале является признаком:
 - 1) гастрита
 - 2) острого энтерита
 - 3) дуоденита
 - 4) панкреатита
 - 5) дисбактериоза

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача №1

В больницу поступил пациент с заболеванием печени. Проведен биохимический анализ мочевины в крови.

1. Целесообразно ли проведение этого анализа для оценки тяжести заболевания печени?
2. Какие дополнительные исследования нужно провести, чтобы исключить изменения экскреторной функции почек?

Ситуационная задача №2

При обследовании работников объединения «Химчистка» у одной работницы было обнаружено увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в крови в 5,7 раза, а аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – в 1,5 раза. Врач-практикант А предположил, что это - следствие увеличенного потребления мясных продуктов накануне, и причин для беспокойства нет. Врач-практикант Б предложил госпитализировать эту работницу, предполагая у нее поражение печени органическими растворителями.

1. Кто из них прав и почему?
2. Каково диагностическое значение определения активности аминотрансфераз в сыворотке крови?

Ситуационная задача № 3

При тяжелых вирусных гепатитах у больных может развиваться печёночная кома, обусловленная, в частности, токсическим действием аммиака на клетки мозга. Какова причина столь значительного накопления аммиака в крови?

Ситуационная задача № 4

У двух больных концентрация билирубина 100 мкмоль/л, но у первого преобладает свободный, а у второго - связанный. Состояние какого больного тяжелее и почему?

Ситуационная задача № 5

У новорожденного содержание билирубина в крови повышено (за счёт свободного), кал интенсивно окрашен, в моче билирубин не найден.

1. О какой желтухе идёт речь?
2. Какой лекарственный препарат можно использовать для предотвращения этого заболевания и почему?

Ситуационная задача № 6

У больного яркая желтушность кожи, склер, слизистых оболочек. Моча цвета тёмного пива, окраска кала ослаблена. В крови повышено содержание билирубина, в моче определяется билирубин. О каком типе желтухи идёт речь?

Ситуационная задача № 7

Почему применение в качестве лекарственных препаратов салицилатов, сульфаниламидов, антибиотиков в больших дозах может явиться причиной гемолитической желтухи новорожденных с возможной последующей энцефалопатией?

Ситуационная задача № 8

Больная Ф., 32 года, доставлена в инфекционную больницу без сознания, с резко выраженной желтухой. Ощущается «печеночный» запах изо рта. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При перкуссии грудной клетки легочный звук, при аускультации везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Пульс ритмичный, слабого наполнения, 120/мин., АД - 110/70

мм рт.ст. Печень и селезенка не пальпируются. При перкуссии нижний край печени определяется на 2,0 см выше реберной дуги по средне-ключичной линии справа. Корнеальные рефлексy сохранены.

Из анамнеза: 3 месяца назад больной произведена аппендэктомия. Желтуха появилась вчера; за неделю до поступления началось «простудное заболевание».

1. Ваш предполагаемый диагноз и его обоснование.
2. Какие биохимические исследования необходимо провести для определения этиологии заболевания?
3. Какой биохимический показатель указывает на печеночно-клеточную недостаточность?

Ситуационная задача № 9

Мужчина 29 лет состоит активным донором, последние 6 месяцев - донором плазмы. Направлен в гепатоцентр станцией переливания крови в связи с появившимся у него повышением трансаминаз: АлАТ - 250 мкмоль/л. Ранее подобного повышения ферментных тестов не регистрировалось. Жалоб не предъявляет. При обследовании отмечено небольшое увеличение печени. Из эпидемиологического анамнеза: повышение аминотрансфераз выявлено еще у 2х доноров этой станции. ИФА диагностика на маркеры к вирусным гепатитам В,С,D показала отрицательный результат.

1. Ваш предполагаемый диагноз.
2. Как подтвердить диагноз?

Ситуационная задача № 10

Больная К., 47 лет, обратилась к врачу с жалобами на частые приступы острой боли в правом подреберье, иррадиирующие в правую половину шеи, плечо, длящиеся до 3-х часов, сопровождающиеся повышением температуры тела до субфебрильных цифр, тошнотой, рвотой с примесью

желчи. Возникают, как правило, после приема острой и жирной пищи. Стул ежедневно, оформленный, коричневого цвета, без патологических примесей. Считает себя больной около 2 лет, когда впервые возникли боли в правом подреберье. С этого времени после погрешностей в диете подобные обострения, не обследовалась, самостоятельно принимала спазмолитики, пользовалась грелкой. Вчера после погрешностей в диете возобновились боли, присоединились тошнота и рвота с примесью желчи, сегодня повысилась температура тела до $37,7^{\circ}\text{C}$, вызвала скорую помощь, доставлена в сан. пропускник.

Профессиональный анамнез: домохозяйка, часто не регулярный прием пищи, употребление жирной и жареной пищи.

При поверхностной пальпации мягкий, болезненный в правом подреберье, перитонеальные симптомы отрицательные. Пузырные симптомы Кера, Мерфи, Ортнера - положительные.

Данные дополнительных методов исследования:

1. Общий анализ крови: эритроциты $-3,8-10^{12}/\text{л}$,
Hb-135 г/л., ЦП -1,0, СОЭ -18 мм/ч,
тромбоциты $-320-10^9/\text{л}$,
лейкоциты $-11,3-10^9/\text{л}$: э-1%, п-20%, с-58%, лф-12%, м-9%.

2. Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, рН кислая, удельный вес 1016; белок, сахар - нет, лейкоциты -1-2, эпителий -3-4 в поле зрения, эритроциты, цилиндры -нет, оксалаты -небольшое количество.

3. Биохимическое исследование крови:

глюкоза -4,3 ммоль/л,
фибриноген -3,4 г/л, протромбиновый индекс -90%, АсАТ -0,38 ммоль/л, АлАТ -0,36 ммоль/л, холестерин -5,5 ммоль/л, билирубин общий -59,0 мкмоль/л, прямой - 44,0 мкмоль/л, непрямой -15,0 мкмоль/л,

амилаза –5,7 г/лч, креатинин - 0,07 ммоль/л,
общий белок –75 г/л,
альбумины –54%, глобулины –46%: α_1 –5%, α_2 –10%, β –15%, γ –16%.

1. Выделите синдромы, выделите ведущий синдром.
2. Обоснуйте предварительный диагноз.
3. Объясните механизм развития желтухи.
4. Оцените данные биохимического анализа крови.

Ситуационная задача № 11

Больной К., 33 лет, обратился к врачу с жалобами на выраженную слабость, утомляемость, снижение трудоспособности. Стул ежедневно, оформленный, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочеиспускание 3-4 раза в день, безболезненное. Считает себя больным около года, когда без видимой причины появились вышеперечисленные жалобы, постепенно нарастали, что заставило обратиться к врачу. Ранее не обследовался, не лечился.

Профессиональный анамнез: стоматолог. Вредные привычки отрицает. Туберкулез, вирусные гепатиты отрицает.

Объективно: общее состояние ближе к удовлетворительному, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые с иктеричным оттенком, сухие, пальмарная эритема, на коже груди единичные телеангиэктазии диаметром до 5мм. Живот правильной формы, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. При пальпации мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье, симптомы Кера, Мерфи, Ортнера - положительные.

Данные дополнительных методов исследования:

1. Общий анализ крови:
эритроциты –3,8-10*12/л, лейкоциты –11,3-10*9/л: э-1%, п-20%, с-58%, лф-12%, м-9%, тромбоциты –320*109/л, Hb–135 г/л., ЦП –1,0, СОЭ –18 мм/ч

2.Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, pH кислая, удельный вес 1016; белок, сахар - нет, лейкоциты –1-2, эпителий –3-4 в поле зрения, эритроциты, цилиндры –нет, оксалаты -небольшое количество.

3.Биохимическое исследование крови:

глюкоза –4,3 ммоль/л,

фибриноген –3,4 г/л,

протромбиновый индекс –90%,

АсАТ –0,38 ммоль/л,

АлАТ –0,36 ммоль/л,

холестерин –5,5 ммоль/л,

билирубин общий -59,0 мкмоль/л,

прямой –44,0 мкмоль/л,

непрямой –15,0 мкмоль/л,

амилаза –5,7 г/лч, креатинин –0,07 ммоль/л,

общий белок –75 г/л, альбумины –54%,

глобулины –46%: α_1 –5%, α_2 –10%, β –15%, γ –16%.

5. УЗИ:

Желчный пузырь нормальных размеров, стенка 4мм, уплотнена, в просвете определяются множественные конкременты.

1. Выделите синдромы, отметьте ведущий синдром.
2. Каков предварительный диагноз, его обоснование
3. Оцените данные биохимического анализа крови.

Ситуационная задача № 12

Больная З., 43лет, жалуется на интенсивный зуд кожи преимущественно в вечернее время, незначительное увеличение живота в размерах, чувство тяжести в правом подреберье, выраженную слабость, утомляемость, снижение трудоспособности. Физиологические отправления в норме. Считает себя

больной около 3 лет, когда впервые появились слабость и зуд кистей и стоп в ночное время, по поводу которого длительное время лечилась у дерматолога без эффекта. Постепенно присоединилась тяжесть в правом подреберье, увеличился живот, усилилась слабость, зуд стал более интенсивным и распространенным. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния обратилась в поликлинику по месту жительства. Участковым врачом направлена на госпитализацию для обследования и подбора терапии.

Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ. Профессиональный анамнез: бухгалтер, профессиональные вредности отрицает. Диету соблюдает. Вредные привычки отрицает. Туберкулез, вирусные гепатиты отрицает.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые желтого цвета, сухие, на спине, животе, предплечьях и голени следы расчесов. Живот правильной формы, равномерно увеличен, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. При пальпации мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье. Печень при пальпации умеренно болезненна, плотная, край острый

Данные дополнительных методов исследования:

1. Общий анализ крови:

эритроциты $3,7-10 \times 10^{12}/л$, Hb $130 г/л$, СОЭ $32 мм/ч$, тромбоциты $250-10 \times 9/л$, лейкоциты $7,8-10 \times 9/л$: э-3%, п-2%, с-58%, лф-28%, м-9%.

2. Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, pH кислая, удельный вес 1017; белок, сахар - нет, лейкоциты $1-2$, эпителий 3 в поле зрения, эритроциты, цилиндры - нет, оксалаты - небольшое количество.

3. Биохимическое исследование крови:

глюкоза $4,1 ммоль/л$,

фибриноген –2,0 г/л, протромбиновый индекс –75%,
АсАТ –2,48 ммоль/л, АлАТ –3,67 ммоль/л,
холестерин –8,5 ммоль/л,
билирубин общий –149,0 мкмоль/л,
прямой –112,0 мкмоль/л., непрямой –37,0 мкмоль/л,
амилаза –6,7 г/лч, креатинин –0,06 ммоль/л,
общий белок –56 г/л, альбумины –44%, глобулины –56%: α_1 –5%, α_2 –15%, β –15%, γ –21%, ГГТП –460 ЕД/л.

4.Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

1. Выделите синдромы, выделите ведущий синдром.
2. Обоснуйте предварительный диагноз.
3. Оцените данные биохимического анализа крови.

Ситуационная задача № 13

Больной Г., 45 лет, жалуется на ноющие боли в правом подреберье, постоянные, уменьшаются после приема но-шпы через 30-40 минут, слабость, недомогание, снижение аппетита, сонливость днем и бессонницу ночью, снижение веса (на сколько и за какой период времени -уточнить не может), периодически кровотоочивость десен и геморроидальных узлов. Считает себя больным около 5 лет, когда стали возникать боли в правом подреберье, проходили самостоятельно. За медицинской помощью не обращалась. Около года назад присоединились слабость, недомогание, ухудшился аппетит, стал замечать снижение массы тела. Месяц назад присоединилась кровотоочивость десен и геморроидальных узлов.

В анамнезе :злоупотребление алкоголем.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, хронический бронхит курильщика.

Профессиональный анамнез: работает слесарем.

Питается не регулярно, диету не соблюдает.

Вредные привычки: курит в течение 15 лет по 1 пачке сигарет в день, часто употребляет крепкие алкогольные напитки.

Наследственность не отягощена.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые желтого цвета, нормальной влажности, тургор и эластичность снижены, на груди множественные телеангиэктазии до 0,5–1,0 см в диаметре, гиперемия тенора и гипотенора, обеих ладонных поверхностей. Подкожно жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно, гинекомастия. Живот увеличен в размерах, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания, по боковым поверхностям живота определяется расширенный венозный рисунок. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные, симптом флюктуации положительный. Пальпация всех отделов толстого и тонкого кишечника затруднена, область пальпации безболезненна.

При глубокой пальпации определяется болезненность при пальпации печени + 2см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии.

Данные дополнительных методов исследования:

1.Общий анализ крови:

эритроциты $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb –105 г/л., ЦП –1,0,

СОЭ –18 мм/ч,

тромбоциты $220 \cdot 10^9/л$,

лейкоциты $4,3 \cdot 10^9/л$: э-3%, п-4%, с-51%, лф-32%, м-10%.

2.Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, рН кислая, удельный вес 1008; белок, сахар – нет, лейкоциты –1-2, эпителий –2-4 в поле зрения, эритроциты, цилиндры –нет, оксалаты -небольшое количество.

3.Биохимическое исследование крови:

глюкоза –4,3 ммоль/л,
фибриноген –1,4 г/л, протромбиновый индекс –60%,
АсАТ –1,38 ммоль/л, АлАТ –1,36 ммоль/л, холестерин –2,5 ммоль/л,
билирубин общий –49,0 мкмоль/л,
прямой –14,0 мкмоль/л., непрямой –35,0 мкмоль/л,
амилаза –5,3 г/лч, креатинин –0,07 ммоль/л,
общий белок –55 г/л,
альбумины –34%, глобулины –66%: α_1 –6%, α_2 –20%, β –16%, γ –24%.

1. Выделите синдромы, отметьте ведущий синдром.
2. Обоснуйте предварительный диагноз.
3. Оцените данные биохимического анализа крови.

Ситуационная задача № 14

Больной Р., 29 лет, жалуется на слабость, недомогание, снижение аппетита, желтушность кожи и слизистых, подташнивание после еды, повышение температуры тела до 39°C, без озноба, в вечернее время, кожный зуд по всему телу, преимущественно в вечернее и ночное время. Считает себя больным около месяца, когда родственники отметили желтое окрашивание кожи и слизистых. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. Около недели назад присоединились слабость, недомогание, кожный зуд, ухудшился аппетит, усилилась интенсивность желтухи. Три дня назад отметил повышение температуры тела.

В анамнезе: злоупотребление алкоголем около 3 лет, в течение последнего месяца ежедневное употребление пива до 1 литра в сутки, периодически крепкие алкогольные напитки. У жены год назад стационарное лечение в инфекционной больнице по поводу вирусного гепатита С. Перенесенные заболевания: детские инфекции, ОРВИ, аппендэктомия в детстве.

Профессиональный анамнез: работает отделочником на стройке.

Питается не регулярно, диету не соблюдает.

Вредные привычки: курит в течение 9 лет по 1 пачке сигарет в день, часто употребляет крепкие алкогольные напитки.

Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые желтого цвета, нормальной влажности, тургор и эластичность снижены, на коже лица, груди и спины телеангиэктазии 0,5–1,0 см в диаметре, на лице множественные ксантомы до 3мм в диаметре, гиперемия тенора и гипотенора. Следы расчесов по всей поверхности тела.

Живот незначительно увеличен в размерах, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания.

При поверхностной пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные, симптом флюктуации отрицательный. При глубокой пальпации определяется болезненность при пальпации нижнего края печени + 2 из-под края реберной дуги по среднеключичной линии.

Данные дополнительных методов исследования:

1.Общий анализ крови:

эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb –135 г/л., ЦП –1,0, СОЭ –38 мм/ч,
тромбоциты $320 \cdot 10^9/л$,
лейкоциты $24,3 \cdot 10^9/л$: э-3%, п-22%, с-53%, лф-22%, м-1%.

2.Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, рН щелочная, удельный вес 1016; белок –0,033, сахар - нет, лейкоциты –1-2, эпителий –3-4 в поле зрения, эритроциты, цилиндры – нет, оксалаты -небольшое количество.

3.Биохимическое исследование крови:

глюкоза –4,3 ммоль/л,
фибриноген –2,4 г/л, протромбиновый индекс –70%,
АсАТ –4,38 ммоль/л, АлАТ –5,36 ммоль/л, холестерин –3,5 ммоль/л,
билирубин общий –349,0 мкмоль/л,

прямой –214,0 мкмоль/л., непрямой –135,0 мкмоль/л,
ЩФ –356 мкмоль/л., ГГТП -234 мкмоль/л.,
амилаза –5,3 г/лч, креатинин –0,07 ммоль/л,
общий белок –55 г/л, альбумины –44%,
глобулины –56%: α_1 –6%, α_2 –20%, β –16%, γ –24%.

- 1.Выделите синдромы, ответьте ведущий синдром.
- 2.Обоснуйте предварительный диагноз.
3. Оцените данные биохимического анализа крови.
- 4.Оцените данные общего анализа крови.

Ситуационная задача № 15

Больная О., 55 лет, жалуется на ноющие боли в правом подреберье, постоянные, уменьшаются после приема но-шпы через 30-40 мин., слабость, недомогание, снижение аппетита, желтушность кожи и слизистых. Стул ежедневно, однократно, коричневого цвета, без патологических примесей. Считает себя больной около 5 месяцев, когда во время лечения в неврологическом отделении по поводу поясничного остеохондроза на фоне приема диклофенака, найза стали возникать боли в правом подреберье, проходившие самостоятельно, кратковременная желтуха кожи и слизистых. После выписки чувствовала себя удовлетворительно. Около недели назад возобновились боли в поясничной области, в связи с чем принимала темпалгин, но-шпу, индометацин до 10 таблеток в день.. Три дня назад возникли боли в правом подреберье, без иррадиации, не связанные с приемом пищи, отметила желтушность кожи и слизистых, слабость, недомогание, ухудшение аппетита.

Перенесенные заболевания: аппендэктомия в детстве, поясничный остеохондроз.

Профессиональный анамнез: работает бухгалтером.

Питается не регулярно, диету не соблюдает. Вредные привычки отрицает. *Объективно*: общее состояние ближе к удовлетворительному, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, нормальной влажности, тургор и эластичность в норме. При глубокой пальпации определяется болезненность при пальпации нижнего края печени + 1 см. из-под края реберной дуги по среднеключичной линии.

Данные дополнительных методов исследования:

1.Общий анализ крови:

эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb –135 г/л., ЦП –1,0, СОЭ –10 мм/ч,

тромбоциты $320 \cdot 10^9/л$,

лейкоциты $4,3 \cdot 10^9/л$: э-3%, п-4%, с-51%, лф-32%, м-10%.

2.Общий анализ мочи:

светло-желтая, прозрачная, рН кислая, удельный вес 1014; белок, сахар – нет, лейкоциты –1-2, эпителий –2-3 в поле зрения, эритроциты, цилиндры –нет, оксалаты -небольшое количество.

3.Биохимическое исследование крови:

глюкоза $4,3$ ммоль/л,

фибриноген $3,4$ г/л, протромбиновый индекс –80%,

АсАТ $4,48$ ммоль/л, АлАТ $5,56$ ммоль/л, холестерин $2,5$ ммоль/л,

билирубин общий $29,0$ мкмоль/л,

прямой $14,0$ мкмоль/л., непрямой $15,0$ мкмоль/л,

ЩФ 45 мкмоль/л., ГГТП 67 мкмоль/л., амилаза $5,3$ г/лч,

креатинин $0,07$ ммоль/л,

общий белок 72 г/л, альбумины 44%

1.Выделите синдромы, отметьте ведущий синдром.

2.Обоснуйте предварительный диагноз.

3.Причины развития желтухи

4. Оцените данные биохимического анализа крови.

5.Оцените данные общего анализа крови.

Ситуационная задача №16

Больной - студент, 18 лет, жалуется на боли в правом подреберье, слабость, плохой аппетит, боли в суставах. 1,5 года назад перенес вирусный гепатит В. Диету не соблюдал, любитель пива.

При осмотре: на коже конечностей и туловище «синяки», которые, со слов больного, образуются при малейших ушибах. Кожа и склеры иктеричны. Печень увеличена, уплотнена, пальпируется селезенка.

Данные дополнительных методов исследования:

Билирубин - 30 ммоль/л, непрямой - 17 ммоль/л.

АлАТ - 0,5 ммоль/л, АсАТ - 0,6 ммоль/л,

протромбиновый индекс - 50 %,

тимоловая проба - 40 ед.

Обнаружены: HBsA, HBeA, анти-HBsJgM.

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие выявлены синдромы?
3. Оцените данные анализа крови

Ситуационная задача № 17

Больной, 17 лет. Со слов матери, болеет желтухой с раннего детства. В последние годы периодически беспокоит чувство тяжести в правом подреберье, сопровождающиеся усилением желтухи, после физической нагрузки, занятий спортом.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Склеры глаз и кожные покровы умеренно желтушны. Язык чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Анализ крови и мочи без изменений.

Билирубин - 32,1 ммоль/л, непрямой - 28,1 ммоль/л.

АсАТ - 0,3 ед., АлАТ - 0,4 ед.

1. Ваш предположительный диагноз?

2. Чем объясняется желтуха?
3. Какую желтуху необходимо исключить?

Ситуационная задача № 18

Больная Б., 28 лет, находилась под наблюдением в больнице в течение 2 месяцев. Жалобы на желтушное окрашивание кожи и слизистых, слабость, тошноту, зуд. Недомогание появилось вскоре после родов. Печень увеличена, болезненна.

Кровь – билирубин прямой 82 мкмоль/л, билирубин обнаружен в моче, уробилина нет, реакция на стеркобилин слабо положительна, эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb – 110 г/л.

Больной произведена операция, в результате которой из общего желчного протока извлечен камень, который полностью закрывал просвет.

1. Назвать синдром, который наблюдался у больной.
2. Назвать причину его развития.
3. Объяснить его механизм.
4. Пояснить, почему в крови обнаруживается прямой билирубин.
5. Пояснить, почему в моче при этом синдроме нет уробилина?

Ситуационная задача № 19

Больная Ш. 48 лет, медицинская сестра туберкулезного стационара, в течение недели отмечала общую слабость, боли в мышцах, суставах рук и ног, зуд кожи, постоянное подташнивание (однократно была рвота), снижение аппетита. В течение 4-х дней отмечалась лихорадка до $37,5 - 37,8^{\circ}C$. По рекомендации врача принимала антигриппин.

В гепатологический центр была госпитализирована после появления желтухи в состоянии средней тяжести. К прежним жалобам добавились упорный кожный зуд, плохой сон и головные боли.

При объективном обследовании: ярко выраженная желтуха кожи, склер и

слизистых оболочек. На коже видны единичные геморрагии. Язык обложен белым налетом. Печень на 3 см ниже реберной дуги, мягкая, чувствительная при пальпации и поколачивании. Селезенка не увеличена.

Данные дополнительных методов исследования:

1. Общий анализ крови:

Нв – 120 г/л, эритроциты – $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, СОЭ- 27мм/ч.

2. Биохимический анализ крови

Активность АлАТ в четыре раза превышает норму, повышена активность щелочной фосфатазы.

Общий билирубин – 156,9 мкмоль/л, билирубиновый показатель – 81%. Выявлен «австралийский» антиген и повышенное содержание IgG. Протромбиновый индекс – 73%, снижено содержание проакцелерина и проконвертина, снижен альбумино-глобулиновый коэффициент.

Содержание глюкозы в крови натошак колеблется от 2-х до 4,5 ммоль/л.

Желтуха и зуд держались около 45 дней.

Выписана через два месяца с показаниями АлАТ в два раза больше нормы.

1. Какой вид желтухи у больной?
2. Возможные причины её развития?
3. Дайте обоснование Вашего заключения.
4. Объясните механизм симптомов и изменений биохимических показателей.
5. Какие синдромы выявляются у больной?
6. Какие изменения можно обнаружить у больной в моче

Ситуационная задача № 20

Больная Р., 50 лет, обратилась к врачу с жалобами на кожный зуд, желтушность кожных покровов и склер, потемнение мочи, осветленный кал, снижение массы тела, кожный зуд и кровоточивость десен, метеоризм,

запоры, «жирный кал». Перечисленные симптомы впервые появились 2 месяца назад.

При фиброгастродуоденоскопии обнаружена опухоль в области большого дуоденального сосочка, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости - увеличение лимфатических узлов.

Объективно: больная пониженного питания, кожа и склеры желтушны, следы расчесов на коже, петехиальные высыпания, АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 52 мин⁻¹.

Данные дополнительных методов исследования:

1. Биохимический анализ крови:

общий белок 67 г/л, альбумин 57 %, глобулины 43 %

фибриноген 4 г/л

тимоловая проба 4 ед.

креатинин 52 мкмоль/л, мочевины 6,5 ммоль/л,

глюкоза (плазма) 5,3 ммоль/л,

общий холестерин 14,2 ммоль/л, общий билирубин 270,7 мкмоль/л

прямой билирубин 252,1 мкмоль/л, непрямой билирубин 18,6 мкмоль/л

гемоглобин 80 г/л

уробилин – нет, желчные кислоты +++

АсАТ 59 ед/л, АлАТ 47 ед/л, ЩФ 283 ед/л.

2. Общий анализ мочи:

цвет темного пива, белок – отсутствует, уробилин отсутствует,

глюкоза отсутствует, билирубин +++, желчные кислоты +++.

1. Укажите причину и вид желтухи, наблюдаемой у больного, обоснуйте свое заключение.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 - 3	6 - 5	11 - 2	16 - 3
2 – 3	7 - 2	12 - 1	17 - 1
3 – 5	8 - 5	13 - 5	18 -5
4 – 1	9 - 2	14 - 2	19 - 4
5 - 2	10 - 1	15 - 5	20 - 5

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ответ к задаче №1

Синтез мочевины происходит в печени. Ее содержание может служить для оценки синтезирующей способности печени, но для этого нужно исключить изменение экскреторной функции почек и определить остаточный азот, а также активность АлАТ в сыворотке крови.

Ответ к задаче №2

Прав врач – практикант Б. Фермент АлАТ имеет специфическую органную локализацию в печени и при разрушении клеток выходит в кровь, где его активность резко возрастает, что и наблюдается у больного.

Ответ к задаче №3

При вирусном гепатите нарушаются функции гепатоцитов. Синтез мочевины снижается, что приводит к накоплению аммиака.

Ответ к задаче № 4

У обоих больных гипербилирубинемия, но первый больной находится в более тяжёлом состоянии (у него можно предположить гемолитическую желтуху), чем второй (у него можно предположить механическую или паренхиматозную желтуху), так как свободный билирубин более токсичен (проникает через ГЭБ в головной мозг и поражает подкорковые ядра). Для дифференциальной диагностики вида желтух надо дополнительно исследовать мочу на билирубин, экскреты на стеркобилин (его отсутствие в кале говорит о механической желтухе) и провести энзимодиагностику (повышение активности ЛДГ₅, АлАТ > АсАТ - характерно для паренхиматозной желтухи, а ЩФ и ГГТП - для механической желтухи).

Ответ к задаче № 5

а) Гемолитическая желтуха новорожденных.

б) Фенобарбитал, индуктор транскрипции гена УДФ-глюкуронилтрансферазы.

Ответ к задаче №6

У больного вероятно механическая желтуха. Для уточнения диагноза необходимо провести энзимодиагностику; определить активность ЛДГ₅, АлАТ, ЩФ, ГГТП. При механической желтухе повышена активность ЩФ и ГГТ.

Ответ к задаче №7

1. Указанные лекарственные препараты могут конкурировать с БР за центры связывания на альбумине, в результате повышается токсическое действие свободного БР, главным образом на головной мозг.

2. Биохимический анализ крови в динамике, белок и его фракции, ПТИ, маркеры ВГВ (ИФА) - IgM к HBcor Ag, HBsAg, HBeAg; ПЦР - ДНК HBV.

Ответ к задаче №8

1. Острый вирусный гепатит В, фульминантная форма, осложненная ОПЭ, кома I ст.

Диагноз выставлен на основании острого начала, короткого продромального периода по гриппоподобному варианту, выраженной желтухи, резкого сокращения размеров печени, «печеночного» запаха изо рта, тахикардии, отсутствия сознания, сохранении корнеальных рефлексов, сведений эпиданамнеза (хирургическое вмешательство 3 месяца назад).

2. Маркеры на вирусный гепатит В, D (ИФА), ПЦР диагностика - ПЦР - ДНК HBV, ПЦР - РНК HD V.

3. Протромбиновый индекс (ПТИ), альбумины сыворотки крови.

Ответ к задаче №9

1. Острый вирусный гепатит С, безжелтушная форма, легкая степень тяжести. Диагноз выставлен на основании сведений эпидемиологического анамнеза (активный донор плазмы), субклинического течения заболевания, высокой активности АлАТ

2. ПЦР - диагностика с целью обнаружения РНК HCV, определение генотипа вируса.

Ответ к задаче №10

1. Холестатический синдром
2. Желчно-каменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит, в стадии обострения. С учетом характерного болевого абдоминального синдрома (боли в правом подреберье с иррадиацией вправо и вверх, возникают после погрешностей в диете, положительные пузырьные симптомы), наличия факторов риска (женский пол, возраст), признаков желтухи и повышения температуры тела.
3. Синдром желтухи развивается вследствие закупорки протоков конкрементом, что приводит к нарушению оттока желчи.
4. В биохимическом анализе крови признаки механической желтухи.

Ответ к задаче №11

1. Синдром цитолиза (астенический синдром, печечно-клеточной недостаточности, синдром желтухи.
2. Хронический вирусный гепатит С? На основании клинической картины (ведущий синдром цитолиза), профессионального анамнеза.
3. В биохимическом анализе крови признаки паренхиматозной желтухи (гипербилирубинемия за счет обеих фракций) и синдрома цитолиза (повышение трансаминаз).

Ответ к задаче №12

1. Синдром холестаза, синдром цитолиза (астенический синдром, печечно-клеточной недостаточности, гепатомегалии), синдром желтухи, синдром портальной гипертензии.
2. Первичный билиарный цирроз печени. Портальная гипертензия. Асцит. Холестаз.
3. В биохимическом анализе крови признаки подпеченочной желтухи (гипербилирубинемия за счет прямой фракции билирубина), синдрома цитолиза (повышение трансаминаз), печечно-клеточной (снижение белка,

альбуминов, фибриногена, протромбинового индекса), синдрома холестаза (увеличение холестерина и ГГТП).

Ответ к задаче №13

1. Синдром цитолиза (печечно-клеточной недостаточности), синдром паренхиматозной желтухи, печеночная недостаточность.

2. На основании вышеперечисленных синдромов, анамнеза – злоупотребление алкоголем, больше данных за поражение печени – хронический гепатит, цирроз печени.

3. В биохимическом анализе крови признаки синдрома цитолиза, печечно-клеточной недостаточности, паренхиматозной желтухи.

Ответ к задаче №14

1. Синдром цитолиза (гепатоспленомегалии, печечно-клеточной недостаточности), синдром паренхиматозной желтухи, синдром холестаза, синдром мезенхимального воспаления.

2. На основании вышеперечисленных синдромов, анамнеза - злоупотребление алкоголем, контакт с инфицированной вирусом гепатита С, можно предположить поражение печени – хронический гепатит, цирроз печени.

3. В биохимическом анализе крови признаки синдрома цитолиза, печечно-клеточной недостаточности, паренхиматозной желтухи, холестаза.

4. В общем анализе крови выявлены признаки синдрома мезенхимального воспаления: ускоренная СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Ответ к задаче №15

1. Синдром цитолиза (астенический, печечно-клеточной недостаточности, гепатомегалии, болевой), синдром желтухи.

2. На основании выделенных синдромов, анамнеза – прием гепатотоксичных препаратов, больше данных за токсическое поражение печени.

3. Желтуха развивается вследствие развития синдрома цитолиза – непосредственное разрушение гепатоцитов с выходом билирубина, а также из-за нарушения функции печени.

4. В биохимическом анализе крови имеются признаки синдрома цитолиза, паренхиматозной желтухи, печеночно-клеточной недостаточности.

5. Показатели общего анализа крови в пределах нормы.

Ответ к задаче № 16

1. Хронический активный гепатит, печеночно-клеточная недостаточность.

2. Выраженный синдром цитолиза.

3. В биохимическом анализе крови признаки синдрома цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности.

Ответ задача № 18

1. Доброкачественная гипербилирубинемия - болезнь Жильбера.

2. Нарушение захвата билирубина из плазмы гепатоцита, дефект конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой.

3. Гемолитическую (ретикулоцитоз, осмотическую стойкость, сывороточное железо).

Ответ к задаче №19

1. Желтуха.

2. Камень желчного протока

3. Препятствие в желчных путях приводит к застою и повышению давления желчи, расширению и разрыву желчных капилляров и поступлению желчи в кровь.

4. В кровь в составе желчи попадает прямой (конъюгированный) билирубин.

5. В моче нет уробилина при полном закрытии протока, т.к. желчь не поступает в кишечник и уробилин не образуется.

Ответ к задаче № 20

Печеночная (паренхиматозная) желтуха у больной с вирусным гепатитом типа В. Желтуха печеночная, т.к. на фоне высокой гипербилирубинемии имеются признаки значительного снижения функции печени: нарушен синтез альбуминов (снижен А/Г коэффициент) и прокоагулянтов (протромбина, проакцелерина, проконвертина), нарушен углеводный обмен (гипогликемия). Увеличение АлАТ (цитолитический фермент) свидетельствует о повреждении гепатоцитов.

Больная выписана в состоянии неполного выздоровления (увеличена АлАТ).

У больной выявляются синдромы: желтуха, холестаз (маркером является увеличение в крови ЩФ), холемия (зуд кожи связан с увеличением в крови ЖК), синдром печеночно-клеточной недостаточности.

Моча у больной должна быть темной из-за содержания в ней ПБ (т.к. количество его в крови превышает 34 мкмоль/л и он легко проходит почечный фильтр) и должна вспениваться при встряхивании из-за присутствия в ней ЖК, которые понижают поверхностное натяжение жидкости.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
2. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология (издание третье, перераб. и доп.) – М.: Медпрактика-М, 2003. - 160 с.
3. Заболевания печени и желчевыделительной системы. Вольфганг Герок • Хуберт Е. Блюм Перевод с немецкого Под общей редакцией акад. РАМН В.Т.Ивашкина, профессора А.А.Шептулина Москва «МЕДпресс-информ» 2009.
4. Клиническая биохимия: учебное пособие. 3-е издание / под ред. В.А.Ткачука. -2008
5. Под общей редакцией д.м.н., профессора С.Г.Щербака. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача .-СПб.: Издательство «Корона. Век», М.: Издательство «Бином», 2015.-464с.
6. В. В. Долгова, О. П. Шевченко. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков// М. Кафедра КЛД, 2002, 67 стр.
7. А. А. Кишкун. Современные технологии повышения качества клинической лабораторной диагностики. Москва, РАМЛД, 2005 Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. В. В. Меньшикова // М. 1999, Т 1-3
8. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н. У. Тица. // М. 1986. Лабораторная диагностика. Под ред. В. В. Долгова, О. П. Шевченко// М., "Реафарм", 2005, 440 стр.
9. Дати Ф.,Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение.М., Набора.,2
10. Внутренние болезни по Тинсли Р. Хариссону. Кн.вторая. Под ред. Э.Фаучи, Ю.Браунвальда, К.Киссельбахера и др. М., Практика.,2003.
11. W. F. Borron. Medical physiology / W. F. Borron, E. L. Boupaep. – Philadelphia : Saunders, 2004.