**Методические рекомендации к занятию № 2**

**по дисциплине «Клиническая (био)химия»**

**Тема: Клинико-биохимические констеляции при заболеваниях печени**

Печень – центральный орган химического гомеостаза, где чрезвычайно интенсивно протекают все обменные процессы и где они тесно переплетаются между собой (табл.1). В настоящее время считают, что клетки органа выполняют более 500 функций. Это одновременно и экзо-, и эндокринная железа.

**Участие печени в углеводном обмене**

Печень – главный орган, регулирующий гомеостаз глюкозы крови за счёт создания динамического равновесия между скоростью синтеза и распада глюкозо-6-фосфата и интенсивностью генеза и расщепления гликогена.

Печень служит «диспетчером» для всосавшихся и доставленных по воротной вене простых углеводов. Часть их отправится в печёночную вену, чтобы поддержать гомеостаз, в первую очередь, глюкозы крови и обеспечить нужды органов. Часть печень использует для собственных нужд. Оставшиеся моносахариды будут депонироваться или в виде гликогена (его накопление ограничено из-за солидной молекулярной массы), или же в виде нейтральных жиров.

Поступившие с пищей моносахариды (галактоза, манноза, фруктоза и др.) только в печени с помощью специфических ферментных систем преобразуются в глюкозо-6-фосфат (лишь в такой форме глюкоза используется клетками). Всего в двух органах (печени, в меньшей степени, в почках) регистрируется активность энзимов *глюконеогенеза* – процесса, осуществляющего синтез глюкозы из продуктов неуглеводного происхождения (аминокислот, пирувата, лактата, глицерина и др.).

В печени синтезируется УДФ-глюкуроновая кислота, которая, как вышеназванные соединения, может включаться в ГАГи, такие как гиалуроновая кислота, хондроитин-сульфаты А, С, гепарин, гепаран-сульфат. Специфической же функцией УДФ-глюкуроната является участие в инактивации (биотрансформации) различных биологически активных веществ (БАВ): стероидных гормонов, билирубина, лекарственных средств (см. ниже).

Только в печени регистрируется активность сорбитол-дегидрогеназы (сорбитол-ДГ), с помощью которой многоатомный спирт – сорбит(ол), окисляется в моносахарид фруктозу. Последняя под действием фруктокиназы или гексокиназы фосфорилируется, что позволяет получившемуся соединению вступить в *гликолиз* (распад глюкозы). Обнаружение активности сорбитол-ДГ в плазме крови служит своеобразным маркёром патологии печени.

**Роль печени в метаболизме липидов**

В печени образуется *жёлчь*. Компонентами жёлчи, кроме воды, явля-ются соли жёлчных кислот, холестерин, фосфолипиды, билирубин-глюкурониды, муцин, немного белков (альбумины, 5’-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза, ГГТП, иммуноглобулин А), различных ионов (Na+, Cl-, HCO3-, Cu++, Fe+++, Se++ и др.), микроколичества липовитаминов, стероидных гормонов и т.д.

Основные функции жёлчи: а) *пищеварительная*– соли жёлчных кислот эмульгируют липиды в тонком кишечнике, активируют липазы, создают оптимум рН для их действия, служат основными компонентами холеиновых комплексов – специфических частиц, в составе которых происходит всасывание ВЖК, ХС, липовитаминов; б) *выделительная*– попадая в просвет кишечника, некоторые из составных компонентов жёлчи выделяются с калом из организма; правда, часть из них преобразуется микрофлорой кишечника: билирубин в уробилин (стеркобилин).

Печень являеися центральным местом обмена *ВЖК*. Сюда они поступают из кишечника, жировых депо в составе альбуминов плазмы крови. Здесь часть жирных кислот синтезируется из ацетил-КоА.

3.В митохондриях печени синтезируются из ацетил-КоА (при дефиците оксалоацетата) β-гидроксимасляная, ацетоуксусная кислоты, которые, легко преодолевая мембраны, оказываются в общем кровотоке (клинический термин – ***кетоновые тела***).

В печени из метаболитов гликолиза образуется *глицерол-1фосфат*, необходимый в синтезе фосфатидата – соединения, из которого в зависимости от обстоятельств могут синтезироваться нейтральные жиры или глицерофосфатиды.

Если в плазме крови происходит хотя бы временное увеличение уровня ВЖК, они, поступая в гепатоциты, взаимодействуют с фосфатидной кислотой с образованием *нейтральных жиров*.

При достаточном количестве в гепатоцитах холина, этаноламина, серина, инозитола, последние могут включаться в фосфатидную кислоту, что заканчивается синтезом соответствующих глицерофосфатидов (*липотропных веществ*).

В печени образуется часть *апопротеинов* – белковых компонентов ЛП, в первую очередь, ЛПОНП, ЛПНП.

.В гепатоцитах синтезируется *ЛПОНП* – основные транспортные формы эндогенных нейтральных жиров. Под влиянием липопротеинлипазы, локализующейся обычно на стенках капилляров и высвобождающейся в кровяное русло при участии гепарина, происходит постадийный гидролиз жиров ЛПОНП.

Часть высвободившихся ВЖК связывается сывороточным альбумином, другая же, преодолевая цитолеммы, попадает в ткани, а ЛПОНП, теряя их, преобразуются постепенно в ЛПНП.

Печень, в меньшей степени кишечник, – наиболее активные продуценты *холестерина*, который поступает в общий кровоток в составе ЛПНП или ЛПОНП (реже). Именно ЛПНП распознаются рецепторами клеток периферических тканей и поглощаются ими путём эндоцитоза, снабжая их остатками ТАГ-ов и холестерином.

В гепатоцитах образуются и *ЛПВП* - дископодобные структуры, включающие апобелки, фосфолипиды и относительно малые количества ХС и нейтральных жиров. В периферических тканях они обогащаются холестерином, причём обычно гидроксил этого спирта экспонирован в водное окружение ЛПВП и доступен для этерификации. Чтобы амфипатичный холестерин стал полностью гидрофобным и был способен мигрировать с периферии ЛП к центру, тем самым снизив атерогенность частицы, требуется работа ЛХАТ.

*Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза* (ЛХАТ) – фермент, синтезируемый печенью, но катализирующий перенос ВЖК от фосфатидилхолина (старое название – лецитин) на холестерин в ЛПНП плазмы крови (схема 3).

Таким образом, печень служит главным органом в метаболизме *холестерина*. В ней он синтезируется, этерифицируется, включается в соответствующий ЛП, отправляющийся к периферическим тканям, сюда же холестерин возвращается, чтобы экскретироваться в свободном виде в составе жёлчи или же предварительно преобразовавшись в жёлчные кислоты.

**6.2.3. Печень и обмен азотсодержащих соединений**

Для аминокислот, поступающих из кишечника или высвободившихся при гидролизе тканевых белков, печень исполняет роль *диспетчера*. С её помощью поддерживается аминокислотный гомеостаз плазмы крови. Часть пула этих соединений орган использует для собственных нужд. И естественно, что некоторую невостребованную долю аминокислот печень стремится отложить про запас. Но так как данные вещества, являясь низкомолекулярными, при своём накоплении грозят ростом осмотического давления, гепатоциты находят следующий выход. Используя аналогию с накоплением гликогена с помощью полимеризации глюкозы, клетки синтезируют из аминокислот белки; правда, они их не удерживают в цитоплазме как вышеуказанный гомополисахарид, а отправляют в плазму крови. При потребности (например, при полном или белковом голодании) эти протеины служат источниками необходимых аминокислот. К слову, белки самой печени в норме обновляются полностью каждые 20 суток.

Все *альбумины*, 75-90% *α-глобулинов*, 50% *β-глобулинов* плазмы синтезируются гепатоцитами, лишь γ-глобулины производятся системой макрофагов, в том числе и клетками Купфера.

Печень – единственный орган, способный к генезу белковых *факторов свертывания крови* (протромбина, фибриногена, проконвертина, акцелератора глобулина, фактора Кристмаса, фактора Стюарта-Прауэра). Часть естественных основных *антикоагулянтов* (антитромбин III, протеин С и др.) также синтезируется в печени. Гепатоциты также как эндотелий, моноциты, фибробласты и другие клетки участвуют в образовании некоторых *ингибиторов фибринолиза*.

Регуляторы эритропоэза – *эритропоэтины* – образуются в печени.

Гликопротеин *гаптоглобин*, вступающий в комплекс с гемоглобином для предупреждения его выделения почками (с возможным провоцированием острой почечной недостаточности), тоже имеет печёночное происхождение. Данное соединение принадлежит к белкам острой фазы воспаления, обладает пероксидазной активностью.

*Церулоплазмин*, также являющийся гликопротеином, синтезируемым печенью, можно считать внеклеточной супероксиддисмутазой, что позволяет защищать мембраны клеток; мало того, он стимулирует продукцию антител. Подобным действием, только на клеточный иммунитет, обладает *трансферрин*, полимеризация которого осуществляется гепатоцитами.

Ещё один углеводсодержащий белок, но с иммуносупрессивными свойствами, способен синтезироваться печенью – *α-фетопротеин*, рост концентрации которого в плазме крови служит ценным маркёром некоторых опухолей печени, яичек и яичников.

Среди α-глобулинов, синтезируемых печенью, следует выделить α1-антитрипсин, α2-макроглобулин – *ингибиторы протеаз*, белки острой фазы воспаления.

Источниками большей части протеинов *системы комплемента* являются не только макрофаги, моноциты, но и гепатоциты.

В печени активно протекает *метаболизм аминокислот*. Основная масса поступающих или образовавшихся с помощью транс-аминирования и других реакций (в которых участвует тетрагидрофолиевая кислота - ТГФК) аминокислот затрачивается на синтез различных специфических и неспецифических.

Другая часть идет на синтез самых разных низкомолекулярных соединений. Так, гликогенные аминокислоты могут служить источниками не только глюкозо-6-фосфата, но и глицеральдегид-3-фосфата, судьба которого имеет несколько направлений, в том числе может закончиться образованием глицерол-1-фосфата. ***Из кетогенных аминокислот, как отмечено выше, синтезируются кетоновые тела***.

Но в гепатоцитах отдельные аминокислоты подвергаются специфическим преобразованиям:

А) из серосодержащих аминокислот образуется *таурин*, который позднее включается в парные жёлчные кислоты (таурохолевая, тауродезоксихолевая), а также может служить антиоксидантом, связывая гипохлорит анион, стабилизировать мембраны клеток;

Б) в гепатоцитах происходит активация метионина, который в виде *S-аденозилметионина* служит источником метильных групп в следующих реакциях:

а) окончание генеза креатина:

б) синтез холина для холинфосфатидов (липотропных веществ):

По наличию *гема* (субстраты для его синтеза - сукцинил КоА и аминокислота глицин) печень занимает 2 место за эритроцитами, так как это соединение является облигатным компонентом цитохрома Р450 (гидроксилирующего ксенобиотики, см. ниже).

В печени завершается катаболизм многих азотсодержащих соединений. Все они служат источником аммиака (из –NH2), который при растворении дает сильную щёлочь – гидроксид аммония. Поэтому во всех клетках организма, где он образуется, в ответ начинают работать различные буферные системы, альфа-кетокислоты, которые его нейтрализуют. Но этот промежуточный процесс должен закончиться в печени инактивацией полученных соединений. Подобное химическое явление получило название ***орнитинового цикла синтеза мочевины*** (или цикла Кребса I по имени исследователя, описавшего его ключевые звенья).

Ароматические азотсодержащие соединения, в первую очередь пуриновые основания, являясь конденсированными гетероциклами, не способны подвергаться распаду. Поэтому после неоднократных гидроксилирований преобразуются в ***мочевую кислоту*** (точнее в её соли – ***ураты***). Этот процесс, как и предыдущий, описан только в гепатоцитах.

Как известно, разрушение старых и больных эритроцитов осуществляется клетками РЭС, в том числе печени. При этом деградация гема завершается образованием *билирубина* – потенциально токсического соединения. Где бы ни синтезировался, он должен быть доставлен в гепатоциты для окончательной инактивации. Ключевую роль в этой ситуации играет фермент УДФ-глюкуронилтрансфераза (УДФГ-трансфераза), с помощью которой и получаются относительно растворимые билирубинмоно- и билирубиндиглюкурониды (*связанный билирубин*), выделяющиеся из организма в составе жёлчи.

При подавляющем большинстве заболеваний внутренних органов, сопровождающихся сдвигами в белковом обмене, обнаруживается ***гипопротеинемия****,* носящая обычно *вторичный*, приобретённыйхарактер. ***Абсолютную гипопротеинемию***, возникающую, как правило, из-за снижения величин альбуминов, обусловливают многочисленные причины (недостаточное поступление белков с пищей, их повышенный распад в организме, потеря с кровью и мочой, перемещение в другие ткани при формировании экссудатов и отёков, генетически детерминированные нарушения в генезе ферментов), а также подавление *протеосинтетической* функции печени. Последнее наблюдается при паренхиматозных гепатитах и циррозах.

Более половины всего количества белков плазмы (35-55 г/л) приходится на долю альбуминов, которые обновляются достаточно быстро: в течение суток образуется и разрушается 10-16 г подобных соединений. Благодаря значительной концентрации, высокой гидрофильности и небольшим размерам молекул они выполняют важную функцию по поддержанию коллоидоосмотического давления плазмы, тем самым участвуя в обмене воды между кровью и межтканевым пространством.

При содержании указанной фракции протеинов в плазме крови ниже 30 г/л онкотическое давление уменьшается настолько, что вода переходит из внутри- во внесосудистый сектор, что может обусловить возникновение отёков. Определение уровня альбуминов в сыворотке крови играет существенную роль для оценки тяжести течения заболеваний, сопровождающихся ***гипоальбуминемией,***одной из причин которойявляется распад гепатоцитов*.*

***Вторичная гипоальбуминемия*** наблюдается при альтерациях печени, портальном циррозе, длительной механической желтухе. Снижение цифр данных белков крови при хронических поражениях органа (тяжёлом длительном вирусном гепатите, циррозах печени) имеет прогностическое значение и служит неблагоприятным признаком. При острых повреждениях гепатоцитов определение содержания альбуминов в биологических жидкостях особого значения не имеет.

**Лабораторная диагностика заболеваний печени**

Острая и хроническая патология печени многообразна.

Проблема хронических поражений органа является одной из основных и сложных в гастроэнтерологии. Хронические гепатиты включают широкий спектр нозологически самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Их основными этиологическими факторами признаны инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков и, в первую очередь, алкоголя и лекарств.

В ряде случаев не удаётся установить причину поражения, например, при аутоиммунном гепатите. Кроме того, некоторые недуги органа на определённом этапе их развития имеют ряд общих клинических и морфологических признаков, свойственных гепатитам, что требует проведения дифференциальной диагностики между ними. К последним относятся первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, α1-антитрипсиновая недостаточность, ряд наследственных заболеваний, включая тезаурисмозы (болезни накопления), патология органа при беременности, системных и инфекционных поражениях. Основные звенья патогенеза вышеперечисленных патологий указаны в таблице 1.

Клиническая лабораторная диагностика имеет ведущее значение в гепатологии. Биохимические тесты не являются строго специфичными, но по их результатам можно сделать заключение о функциональном состоянии органа, подтвердить повреждение печени, а также судить об активности и тяжести процесса.

В комплексе биохимических исследований остаётся важным изучение ферментного статуса, пигментного обмена, белкового состава сыворотки, осадочных проб и выделительной функции печени.

Доминирующее значение в лабораторной диагностике заболеваний гепатобилиарной системы имеет определение активности энзимов, генез которых осуществляется гепатоцитами и клетками эпителия жёлчных протоков. В клинической практике их условно подразделяют на секреторные, экскреторные и индикаторные.

*Секреторные -* синтезируются гепатоцитами и у здоровых людей выделяются в плазму, выполняя в ней определённые функции. К ним относят холинэстеразу (ХЭ), церулоплазмин, про- и частично антикоагулянты.

*Экскреторные -* образуются в печени и частично в других тканях, в том числе, в жёлчных выводных протоках, и в обычных условиях выделяются с жёлчью (щелочная фосфатаза (ЩФ), γ-глутамилтранспептидаза, лейцинаминопептидаза, 5′-нуклеотидаза, β-глюкуронидаза).

*Таблица 1*

*Основные патогенетические механизмы развития острых и*

*хронических заболеваний печени*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заболевания | | Ведущий патогенетический механизм |
| 1.Вирусные гепатиты  (ВГ) | Острый и хро-нический вирусный гепатит В | Цитолиз гепатоцитов связан с активностью Т-киллеров (при наличии НВсоrAg и НВеАg) |
| Острый и хро-нический вирусный гепатит С | Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз |
| Острый и хро-нический вирусный гепатит Д | Прямой цитотоксический эффект вируса, иммунный цитолиз |
| 2.Аутоиммун-  ный гепатит  (АГ) | Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) | Аутоантитело-зависимая цитотоксич-ность – иммунно-опосредованные некрозы гепатоцитов при АГ или холангиоцитов при ПБЦ |
| 3.Лекарствен-ные и алко-гольные поражения печени | Жировая дистрофия печени без некрозов  Острый гепатит, стеатогепатит | Блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеинов, фосфолипидов и др. (дефицит липотропных факторов)  Усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран гепатоцитов с накоплением Н2О2 и свободных ионов кислорода  Блокада энзимов, участвующих в биотрансформационной функции печени (цитохрома Р450 и др. микросомальных ферментов) |
| 4.Болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз |  | Усиление ПОЛ  Активация фиброгенеза |
| 5.Циррозы печени |  | Соответствует этиологическому фактору  Активация фиброгенеза  Аутоантитело-зависимая цитотоксич-ность  Дефицит ферментов микросомального окисления |

Последние достижения клинической энзимологии позволяют условно разделить их по локализации на следующие группы:

1) *универсально-распространенные ферменты*, активность которых обнаруживается не только в печени, но и в других органах – аминотрансферазы, фруктозодифосфатальдолаза (ФДФА);

2) *печёночно-специфические (органоспецифические*) – энзимы, активность которых исключительно или в максимальной степени регистрируется в печени. К ним относятся уроканиназа, орнитинкарбамоилтрансфераза, аргиназа, фруктозо-1-фосфатальдолаза, сорбитолдегидрогеназа и другие;

3*) клеточно-специфические биокатализаторы* – преимущественно локализуются в гепатоцитах, в купферовских клетках или холангиоцитах (5′-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза, γ-глутамилтранспептидаза);

4) *органеллоспецифические* – являются маркёрами определённых компартментов гепатоцита: цитоплазматические, митохондриальные, митохондриально-цитоплазматические, лизосомальные (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), микросомальные (глюкозо-6-фосфатаза). Этим ферментам присущи внутриклеточные каталитические эффекты, и они являются наиболее диагностически важными. В физиологических условиях активность некоторых из них (ЛДГ, альдолазы, АлАТ, АсАТ) в плазме крови низкая, а при глубоких повреждениях печени - возрастает.

*Таблица 2*

*Энзимы печени и их компартментализация*

|  |  |
| --- | --- |
| Особенности ферментов | Название |
| Секреторные энзимы: | ХЭ, церулоплазмин, про- и частично антикоагулянты |
| Экскреторные: | ЩФ, ЛАП, ГГТП, 5'-нуклеотидаза, β-глюкуронидаза |
| 1) универсально-распространённые | Аминотрансферазы,  ФДФА |
| 2) печёночно-специфические  (органоспецифические) | Уроканиназа, орнитинкарбамоилтрансфераза, аргиназа, Ф-1-ФА, сорбитолДГ |
| 3) клеточно-специфические | ЩФ, ГГТП, 5'-нуклеотидаза |
| 4) органелло-специфические: | АлАТ, АсАТ, ЛДГ, альдолаза, кислая фосфатаза, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, глюкозо-6-фосфатаза |
| а) цитоплазматические | АлАТ, ГГТП, ЛДГ, сорбитолДГ, альдолаза, ЛАП |
| б) митохондриальные | ГлДГ, карбамоил-фосфатсинте-таза, АсАт |
| в) митохондриально-  цитоплазматические | АсАТ |

Очевидно, что спектр плазменных энзимов в нормальных условиях зависит от их клеточного набора в гепатоците и способности проникновения через клеточную и органоидные мембраны. В зависимости от расположения в клетке их условно можно разделить на *цитоплазматические*, *митохондриальные* и *митохондриально-цитоплазматические*. В таблицах 1, 3 перечислены энзимы и их компартментализация.

***Функциональные пробы печени***

*Под функциональными* *пробами* печени понимают в основном биохимические тесты, свидетельствующие о функции и целостности основных структур этого органа. Прежде всего, данный факт касается больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, как предполагаемыми, так и доказанными. Гепатоциты страдают при эстремальных состояниях, таких как инфаркт миокарда, инсульт, операции, обширные травмы, острые инфекции, отравления, ожоги. Появилась многочисленная группа носителей вирусов гепатита, привлекающая к себе большое внимание. Наконец, находят более широкое распространение массовые профилактические обследования здорового населения с помощью биохимических методов. Во всех случаях перед практическим врачом возникает несколько задач:

1) какие функциональные пробы назначить в данной ситуации;

2) однократно или повторно, и в какие сроки их необходимо выполнять;

3) как интерпретировать полученные результаты.

Объём проводимых анализов больных определяется конкретными задачами. Функциональные исследования гепатобилиарной системы выполняются по общепринятой программе, в которую включено обязательное изучение следующих компонентов сыворотки крови:

уровня билирубина;

цифр холестерина;

концентрации глюкозы;

активности трансаминаз,

γ-глутамилтрансферазы,

щелочной фосфатазы,

холинэстеразы.

**Основные клинико-лабораторные синдромы**

**при поражениях печени**

В большинстве случаев заболеваний печени этиологический фактор остаётся за рамками исследований, и клинические биохимики уточняют характер поражения, основываясь на принципах *синдромальной диагностики*. Основные патологические процессы объединяют в лабораторные синдромы с учётом индикаторных тестов:

1) *цитолиза;*

2) *холестаза (внутри- и внепечёночного);*

3) *гепатодепрессии (печёночно-клеточной недостаточности, малой недостаточности печени, недостаточности синтетических процессов);*

4) *воспаления;*

5) *шунтирования печени;*

6) *регенерации и опухолевого роста.*

При подозрении на конкретную патологию учитываются основные биохимические синдромы, характерные для данного заболевания. За основу берётся стандартная программа функционального обследования, но по каждому случаю исследуется не менее двух тестов.

**1. Синдром цитолиза**

Возникает при повреждении клеток печени и протекает на фоне выраженного нарушения целостности мембран гепатоцитов и их органелл, приводящих к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь. Подвергающаяся цитолизу клетка чаще сохраняет свою жизнеспособность; если же она погибает, то говорят о некрозе.

При патологии гепатоцитов ферменты, освобождающиеся из них, быстро оказываются в плазме крови, так как клетки печени имеют прямой контакт с интерстициальным и внутрисосудистым пространством, кроме того, проницаемость стенок капилляров в этом органе высока.

Главные биохимические сдвиги отмечаются в общих путях катаболизма. Страдает окислительное фосфорилирование, в результате падает уровень АТФ, изменяется концентрация электролитов. Дисбаланс последних отражается на степени проницаемости клеточных мембран. Длительное угнетение синтеза АТФ приводит к дефициту энергии, повреждению синтеза белка, мочевины и гиппуровой кислоты, наблюдаются изменения в липидном и углеводном обменах.

Важную роль в прогрессировании этого состояния играют лизосомы, которые разрушаются из-за распада мембранных структур, и в цитозоль выходят гидролитические ферменты.

Данный лабораторный синдром чаще встречается при остром вирусном гепатите и других острых повреждениях печени (лекарственных, токсических), хронических активных гепатитах, циррозах, при быстро развивающейся и длительной подпечёночной желтухе.

***Биохимическая лабораторная диагностика синдрома цитолиза***:

1. Повышение активности индикаторных ферментов: АсАТ, АлАТ, ЛДГ и её изоферментов ЛДГ4 и ЛДГ5; а также фруктозо-1-фосфат-альдолазы, сорбитолдегидрогеназы, орнитинкарбамоилтрансфера-зы, альдолазы, глутамат-ДГ, сукцинат-ДГ.

2. Гипербилирубинемия за счёт конъюгированной формы.

**2. Синдром холестаза**

Обусловлен сдвигами в жёлчевыделительной функции печёночных клеток с нарушением образования жёлчной мицеллы и поражением мельчайших жёлчных ходов при *внутрипечёночном холестазе*. *Внепечёночный холестаз* связан с механическими препятствиями для нормального оттока жёлчи во внепечёночных жёлчных путях.

***Биохимическая лабораторная диагностика синдрома холестаза***:

1. Повышение активности экскреторных ферментов:

ЩФ, ЛАП, 5′-нуклеотидазы, ГГТП.

2. Гиперхолестеринемия, рост величин фосфолипидов (ФЛ), ТАГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), солей жёлчных кислот.

3. Гипербилирубинемия за счёт связанной фракции.

4. Уменьшение концентрации альбуминов и умеренное увеличение содержания α-2-, β- и γ-глобулинов в сыворотке крови.

В таблице 3 приведены комбинации лабораторных тестов, наиболее часто используемые для дифференциальной диагностики холестаза.

*Таблица 3*

*Формы холестаза*

|  |  |
| --- | --- |
| Особенности синдрома | Биохимические тесты |
| 1.а) Холестаз без желтухи | ЩФ↑, ЛАП↑, ГГТП↑ |
| б) Холестаз без желтухи, но с  повреждением гепатоцитов | АлАТ↑, ГГТП↑, ХЭ↑, ЛАП↑, АсАТ↑, ГлДГ↑ |
| 2.а) Холестаз с желтухой | ЩФ↑, ЛАП↑, ГГТП↑, билирубин ↑, ХС ↑, ФЛ↑, ТАГ↑, ЛПНП↑, соли жёлчных кислот |
| б) Холестаз с желтухой и  повреждением гепатоцитов | ЩФ↑, ЛАП↑, ГГТП↑, билирубин↑,  АлАТ↑, АсАТ↑, ГлДГ↑, ХС↑, ФЛ↑, ТАГ↑, ЛПНП↑, соли жёлчных кислот |

Примечание: ↑ - увеличивается.

**3. Синдром гепатодепрессии**

**(малой недостаточности печени)**

В основном характеризуется нарушением синтетической функции.

***Биохимическая лабораторная диагностика синдрома гепатодепрессии***:

1. Понижение активности холинэстеразы в сыворотке крови.

2. Количественные сдвиги уровня глюкозы крови.

3. Уменьшение содержания общего белка, особенно альбуминов.

4. Гипохолестеринемия.

5. Падение значений II, V, VII факторов свёртывания крови.

6. Гипербилирубинемия за счёт роста вклада свободной фракции.

7. Изменение параметров нагрузочных проб (бромсульфалеиновой по Розенталю-Уайту, индоциановой-вофавердиновой, уеверди-новой, антипириновой, галактозной, кофеиновой).

**4. Синдром воспаления**

**(повышения активности мезенхимы, мезенхимально-воспалительный)**

Обусловлен сенсибилизацией клеток иммунокомпетентной ткани и активацией ретикулогистиоцитарной системы. Гистологическим выражением этого синдрома является лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов и внутридольковой стромы, то есть *иммунное воспаление*. Любая иммунологическая реакция развёртывается при взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. При алкогольных поражениях печени в процесс вовлекаются эозинофилы.

Индикаторы этого синдрома неспецифичны, но играют важную роль в оценке ОВГ, ХАГ и ЦП.

***Биохимическая лабораторная диагностика синдрома воспаления:***

1.Гиперпротеинемия за счёт роста в основном доли γ-глобулинов.

2.Повышение величин иммуноглобулинов, особенно IgG, IgM, IgA.

3.Изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой, Вельтмана).

4.Появление неспецифических антител к дезоксирибо-нуклеопротеидам, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам.

**5. Синдром шунтирования печени**

Регистрируется за счёт развития мощных венозных коллатералей с последующим поступлением в общий кровоток большого количества веществ, которые в норме должны были трансформироваться в печени. К этим соединениям принадлежат *соли аммония, фенолы, аминокислоты (тирозин, фенилаланин, триптофан, метионин), жирные кислоты* с короткой цепью, содержащие 4-8 атомов углерода (масляная, валериановая, капроновая и каприловая кислоты) и *меркаптаны.* Накапливаясь в крови в больших концентрациях, они становятся токсичными для центральной нервной системы и угрожают возникновением *печёночной энцефалопатии*. К веществам этой группы относят также *эндотоксины* – липополисахариды грамотрицательных кишечных микробов.

При заболеваниях печени, особенно при циррозе, нарушены процессы дезаминирования аминокислот, синтеза мочевины. Портокавальный анастомоз, являющийся следствием портальной гипертензии, ЦП, тромбоза воротной вены, клинически проявляется в виде «головы медузы», расширением околопупочных вен, варикозным увеличением вен пищевода. *Аминный азот* крови не способен обезвреживаться в печени (за счёт преобразования в мочевину) и направляется в общий круг кровообращения, где высокая его концентрация вызывает токсический эффект. «Аммиачная» интоксикация - один из важнейших симптомов, стимулирующих развитие «печёночной» комы и энцефалопатии.

**6.4.6. Синдром регенерации и опухолевого роста печени**

Его индикатором является обнаружение в сыворотке крови больших количеств *α-фетопротеина* (в 8 раз и более по сравнению с нормой), что характерно для гепатоцеллюлярной карциномы и части карцином общего жёлчного протока. Малые повышения уровня этого гликопротеида (в 1,5-4 раза) чаще встречаются при усилении регенерации, в частности при ОВГ и активном циррозе печени. Вообще, переход ОВГ в хронический гепатит, далее в цирроз и рак можно рассматривать как единый патологический процесс.

**Заключение**

Таким образом, печень – главная лаборатория организма. Она является центральным местом, где осуществляется взаимосвязь метаболических функций; помимо этого, орган обладает огромными резервными возможностями. Известно, что для поддержания нормального течения биохимических процессов, находящихся в прямой зависимости от физиологии гепатоцитов, достаточно приблизительно 1/5 от её общей массы. Этот факт наилучшим образом иллюстрирует, насколько трудно бывает сделать вывод о неизменённой или нарушенной деятельности печени.

В последние годы в гепатологии широко внедрена и активно применяется *посиндромная клинико-биохимическая лабораторная диагностика,* где наряду с ферментным спектром изучается дисбаланс в пигментном обмене и метаболизме углеводов, липидов и белков. Её использование эффективно уже на ранних стадиях страданий печени, так как оценку характера поражения гепатоцитов и дифференциальную диагностику заболеваний в этот период можно провести только на основании лабораторных исследований. Клиницисты одновременно с результатами биохимических тестов учитывают данные анамнеза, объективного обследования, радионуклидной диагностики, компьютерной томографии и биопсии органа.

Лабораторные пробы и их клиническая значимость при верификации некоторых заболеваниях печени.

*Таблица 4*

*Клиническое значение некоторых лабораторных показателей в диагностике основных заболеваний печени*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лабораторные показатели | Уровни в крови | Клиническая интерпретация |
| Билирубин общий и конъюгированный | ↑ | Некрозы гепатоцитов, холестаз |
| АлАТ, АсАТ | ↑ | Некрозы гепатоцитов |
| АлАТ, АсАТ | N | Отсутствие некрозов или низкая активность процесса |
| ЩФ, ГГТП, холестерин | ↑ | Холестаз на уровне внутри- или внепечёночных жёлчных протоков |
| ЩФ, ГГТП, холестерин | ↑ или N | Холестаз в сочетании с паренхиматозными поражениями печени |
| ГГТП | ↑ | Токсические поражения печени, в том числе алкогольные |
| Альбумины, протромбиновый индекс | ↓ | Гепатоцеллюлярная недостаточность |
| Γамма-глобулины | ↑ | Иммунные (аутоиммунные) нарушения |
| Сывороточное железо, ферритин | ↑ | Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление Fe в печени) |

Примечание: ↑ - увеличивается,

↓ - снижается,

N – норма.

Таблица 5

Направленность биохимических сдвигов при некоторых заболеваниях печени

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Лаборатор-ный тест | ОВГ | ХАГ | Жировая дистро-фия  печени | Цирроз печени | Первичный билиарный цирроз | Обтурация жёлчевы-водящих путей |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |
| АсАТ | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| АлАТ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Ф-1ФА | ↑ | ↑ | N | N | N | N |
| ЩФ | ↑ | ↑ | ↑ | N | ↑ | ↑↑ |
| ГГТП | ↑ | N | ↑ | N | ↑ | ↑ |
| Глутамат-ДГ | ↑↑ | N | ↑ | N | N | ↑ |
| ЛДГ | ↑ | ↑ | N | N | N | ↑ |
| СДГ | ↑↑ | N | N | N | N | N |
| 5'-нуклео-тидаза | N | N | N | N | ↑ | ↑ |
| ЛАП | N | N | N | N | ↑ | ↑ |
| Альбумины | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | N |
| Глобулины | ↑↑ | ↑↑ | N | ↑ | ↑ | N |
| Аммиак (соли аммония) | N | N | N | ↑ | ↑ | N |
| ТАГ | ↑ | N | ↑ | N | N | N |
| ФЛ | ↑ | N | N | N | ↑ | ↑ |
| ХС общий | N | N | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| ЭХС | N | N | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |
| ЛПНП | N | N | ↑ | N | ↑ | ↑ |
| Факторы свёртыва-ния | N | ↓ | N | ↓ | N | N |
| Билирубин общий | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Свободный билирубин | ↑ | ↑ | N | N | N | N |
| Связанный билирубин | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Бромсуль-фалеиновая проба | ++ | + | ++ | ++ | ++ | + |
| Сулемовая проба | - | ↓ | - | ↓ | ↓ | ↓ |
| Тимоловая проба | ↑↑ | ↑↑ | - | ↑↑ | ↑ | ↑ |
| Проба Вельтмана | сдвиг впра-во | сдвиг  впра-во | - | сдвиг вправо | сдвиг вправо | - |

Примечание:

↑ - увеличивается;

↑↑ - умеренно увеличивается;

↑↑↑ - значительно увеличивается;

↓ - снижается;

«+» - проба положительная;

«++» - резко положительная;

«-» - проба отрицательная;

N – норма.

*Таблица 6*

*Нозологическая диагностика некоторых заболеваний печени*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Диагноз | Методы диагностики | |
| Скрининговые | Уточняющие |
| **1** | **2** | **3** |
| Хронический вирусный гепатит В, ассоциированный  с репликативной фазой НВV  (HBeAg-позитивный) | - НВsAg «+»;  -вирусная ДНК ↑↑↑;  -ДНК-полимераза ↑↑↑;  -НВсAb IgM «+»;  -АлАТ, АсАТ ↑ или N | - НВV-ДНК «+»;  - HBeAg «+» (инфицированные «диким» штаммом НВV); или  - НВеАg «-» (инфицированные «мутантным» штаммом НВV) |
| Хронический вирусный гепатит В, ассоциированный с нерепликативной фазой НВV  (HBeAg-негативный) | - НВsAg «+»;  -вирусная ДНК «-»;  -ДНК-полимераза «-»;  - HBcAb IgG «+»;  - АлАт, АсАТ – N | -НВV-ДНК «-» |
| Хронический вирусный гепатит Д | -НВsAg «+»;  -НDVAb IgM «+»;  -HDVAb IgG «+»;  -АлАТ ↑ ↑, АсАТ ↑ ↑ | -НDV-РНК «+» |
| Хронический вирусный гепатит С | -НСVAbc IgM «+»;  - НСVAbc IgG «+»;  -АлАТ ↑↑, АсАТ ↑↑;  -ГГТП ↑↑;  -Ф-1-ФА ↑↑;  - γ-глобулины ↑↑;  -альбумины ↓ | -НСV-РНК «+» |
| Токсические поражения печени | -НВsAg «-»;  -НСVAb «-»;  -ГГТП ↑ | -ЩФ ↑;  -АлАТ, АсАТ ↑ |
| Аутоиммунный гепатит | -НВsAg «-»;  - НСVАb «-»;  -АлАТ ↑ ↑ ↑;  -АсАТ ↑ ↑ ↑; - альбумины ↓;  - γ –глобулины ↑ ↑ ↑;  -гипербилирубинемия за счёт свободной и связанной фракций;  -Ф-1-ФА ↑↑;  - тимоловая проба ↑;  - сулемовая проба ↓ | - АНА « ±»;  - АМА «-» |
| Болезнь Вильсона-Коновалова | -НВsAg «-»;  -НСVAb «-»;  -кольца Кайзера-Флейшера «+»;  - АлАт ↑;  - общий билирубин ↑;  -щелочная фосфатаза↑  - γ-глобулины ↑;  -медь, несвязанная с церуло- плазмином ↑;  -церулоплазмин «-» | -церулоплазмин ↓;  -медь в моче ↓;  -генетические исследования «+» |
| Гемохроматоз | -сывороточное Fe ↑↑↑;  -АлАт ↑;  - γ-глобулины ↑;  -глюкоза крови ↑;  - тимоловая проба ↑ | -ферритин ↑ ↑ ↑;  - генетические исследования «+» |
| Холестатические поражения печени | - ЩФ ↑ ↑;  - ГГТП ↑ ↑ ↑  - общий билирубин ↑;  -связанный билирубин ↑↑;  - холестерин ↑;  - фосфолипиды ↑;  - ТАГ ↑;  - ЛПНП ↑;  - альбумины ↓;  - глобулины ↑ | - АМА «+» |

Примечание: АНА – антинуклеарные антитела,

АМА – антимитохондриальные антитела,

↑ - увеличивается,

↑↑ - умеренно увеличивается,

↑↑↑ - значительно увеличивается,

↓ - снижается,

N - норма,

«+» - присутствуют,

«–» - отсутствуют.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Долгов В.В. Лабораторная энзимология / В.В.Долгов, А.В.Козлов, С.С.Раков – СПб.: «Витал Диагностикс СПб», 2002. – 160 с.
2. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / В.Долгов, В.Морозов и др. – М.: Лабинформ, 1995.
3. Клиническая биохимия / А.Я.Цыганенко, В.И.Жуков, В.В.Мясоедов, И.В.Завгородний – М.: «Триада – Х», 2002.– 504 с.