

ЛЕКЦИЯ

«Распад гема»

Желтухи

Распад гема - многостадийный процесс

За сутки у человека распадается около 9 г гемопротеинов, в основном это гемоглобин эритроцитов.

Эритроциты живут 90-120 дней, после чего лизируются в **кровеносном** русле или в **селезенке**.

4 основные этапа распада гема:

I этап- внутри эритроцита старый гемоглобин подвергается частичной денатурации.

II этап- катаболизм гема, освобождённого из любых гемовых белков, осуществляется в микросомальной фракции ретикуло – эндотелиальных клеток системой гемоксигеназы.

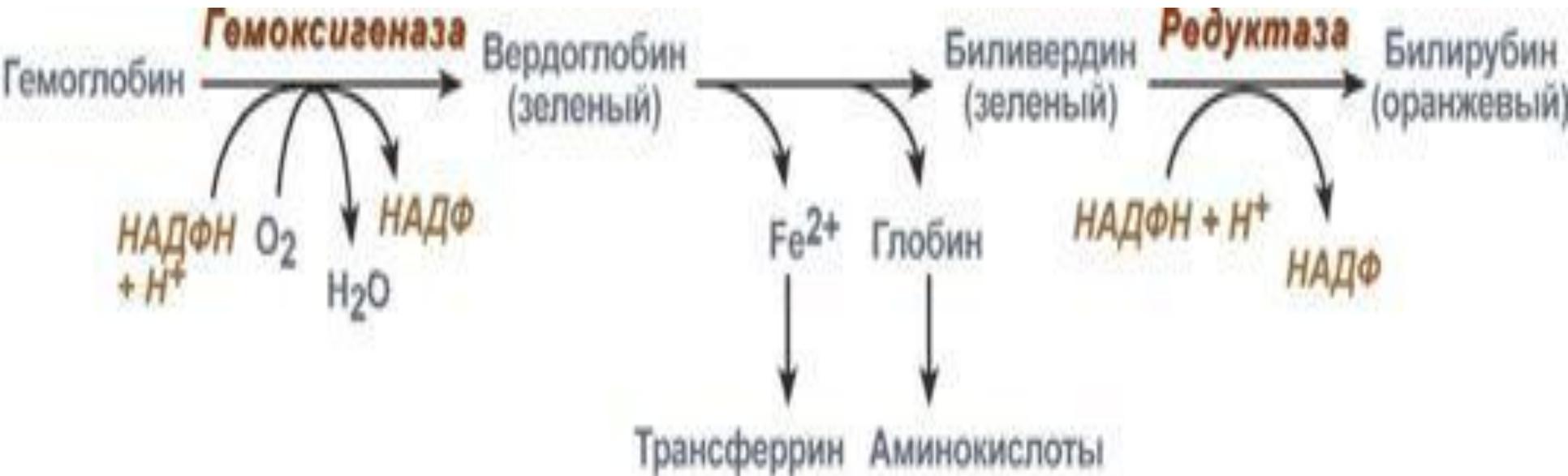
III этап - превращения билирубина в печени : поглощение билирубина паренхиматозными клетками печени, конъюгация и секреция билирубина в желчь

IV этап - метаболизм билирубина в кишечнике.

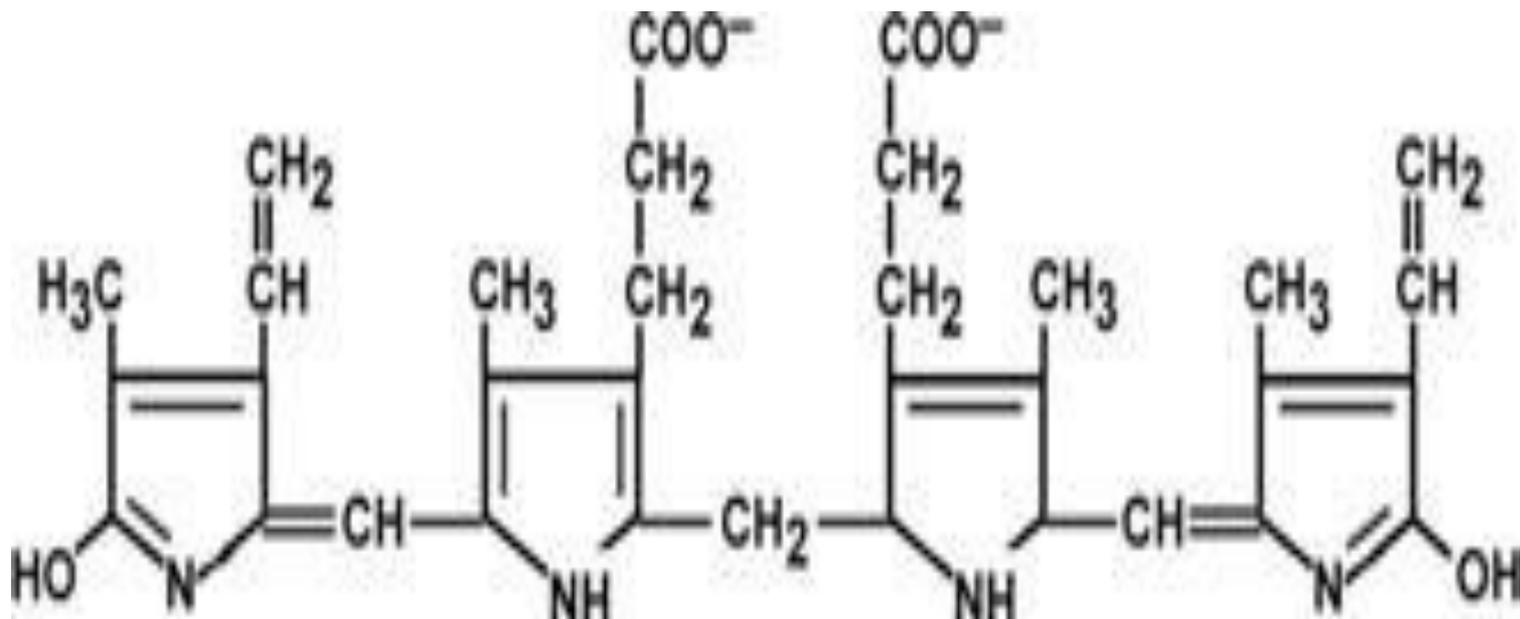
При разрушении эритроцитов в кровяном русле высвобождаемый гемоглобин образует комплекс с белком-переносчиком гаптоглобином (фракция α_2 -глобулинов крови) и переносится в **клетки ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС)** селезенки (главным образом), печени и костного мозга.

Синтез билирубина

В клетках РЭС гем в составе гемоглобина окисляется молекулярным кислородом. В реакциях последовательно происходит разрыв метинового мостика между 1-м и 2-м пиррольными кольцами гема с их восстановлением, отщеплением железа и белковой части и образованием оранжевого пигмента билирубина.



Билирубин – токсичное, жирорастворимое вещество, способное нарушать **окислительное фосфорилирование** в клетках. Особенно чувствительны к нему клетки нервной ткани.



Выведение билирубина

Из клеток РЭС билирубин попадает в кровь. Здесь он находится в комплексе с **альбумином** плазмы, в гораздо меньшем количестве – в комплексах с металлами, аминокислотами, пептидами и другими малыми молекулами. Образование таких комплексов не позволяет выделяться билирубин у с мочой.

Билирубин в комплексе с альбумином называется **свободный** (**неконъюгированный**) или **непрямой** билирубин.

Из сосудистого русла в гепатоциты билирубин попадает с помощью белка-переносчика (**лигандина**). В клетке протекает реакция связывания билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой, при этом образуются **моно-** и **диглюкурониды**. Кроме глюкуроновой кислоты, в реакцию могут вступать сульфаты, фосфаты, глюкозиды. Билирубин-глюкуронид получил название **связанный (конъюгированный)** или **прямой билирубин**.

Реакции синтеза билирубин-диглюкуронида



После образования билирубин-
глюкурониды **АТФ-зависимым**
переносчиком секретируются в желчные
протоки и далее в кишечник, где при
участии бактериальной **β -глюкуронидазы**
превращаются в свободный **билирубин**.

- Одновременно некоторое количество билирубин-глюкуронидов может попадать (особенно у взрослых) из желчи в кровь по межклеточным щелям.
- Таким образом, в крови в норме одновременно существуют две **формы** билирубина: **свободный**, попадающий сюда из клеток РЭС (около 80% всего количества), и **связанный**, попадающий из желчных протоков (до 20%).

Преобразование в кишечнике

В кишечнике билирубин подвергается восстановлению под действием микрофлоры до **мезобилирубина** и **мезобилиногена (уробилиногена)**. Часть последних всасывается и с током крови вновь попадает в печень, где окисляется до ди- и трипирролов. При этом в здоровом организме в общий круг кровообращения и в мочу мезобилирубин и уробилиноген не попадают, а полностью задерживаются гепатоцитами.

Оставшаяся в кишечнике часть пигментов ферментами бактериальной флоры толстого кишечника восстанавливается до **стеркобилиногена** и выделяется из организма, окрашивая кал. Незначительное количество стеркобилиногена через геморроидальные вены попадает в большой круг кровообращения, отсюда в почки и выделяется с мочой. На воздухе стеркобилиноген и уробилиноген превращаются, соответственно, в **стеркобилин** и **уробилин**.

Этапы метаболизма билирубина в организме



Диагностическое значение определения билирубина плазмы крови

Общий билирубин 1,7 – 17мкмоль/л

75% от общего билирубина непрямой билирубин (неконъюгированный)

25% - прямой, холебилирубин

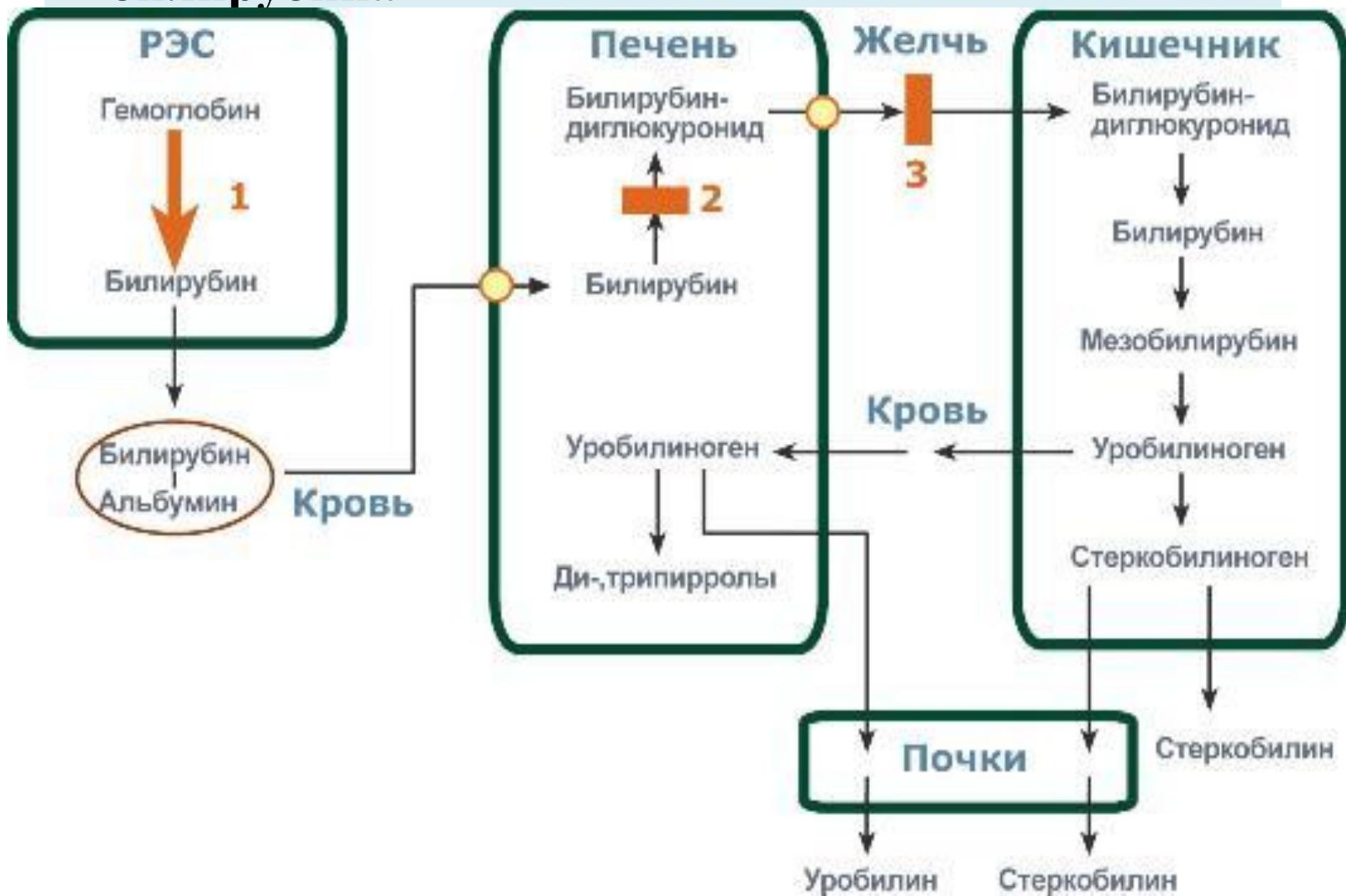
В клинике **конъюгированный билирубин** называют прямым, потому что он водорастворим и может быстро взаимодействовать с диазореагентом, образуя соединение розового цвета, - это прямая реакция Ван дер Берга.

Неконъюгированный билирубин- гидрофобен, поэтому в плазме содержится в комплексе с альбумином и не реагирует с диазореактивом до тех пор, пока не добавлен органический растворитель, н-р этанол, который осаждает альбумин.

Причины гипербилирубинемии :

1. Увеличение образования билирубина
(гемолитическая желтуха)
2. Повреждение печени - угнетение
конъюгационных или выделительных
механизмов печени (паренхиматозная
желтуха)
3. Нарушение нормального пассажа желчи
(механическая желтуха)

Причины основных нарушений обмена билирубина



Накопление билирубина в крови свыше 43 мкмоль/л ведет к связыванию его эластическими волокнами кожи и конъюнктивы, что проявляется в виде **желтухи**.

Так как свободный билирубин липофилен, то он легко накапливается в подкожном жире и нервной ткани.

Гемолитическая или

надпеченочная желтуха –

ускоренное образование

билирубина в результате усиления

внутрисосудистого гемолиза.

К данному типу желтух относятся гемолитические анемии различного происхождения:

- врожденный сфероцитоз,
- серповидно-клеточная анемия,
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, отравление сульфаниламидами,
- талассемии, сепсис, лучевая болезнь,
- несовместимость крови.

В данном случае гипербилирубинемия развивается за счет фракции **непрямого билирубина**.

- Гепатоциты усиленно переводят непрямой билирубин в связанную форму, секретируют его в желчь, в результате в кале увеличивается содержание **стеркобилина**, интенсивно его окрашивая. В моче возрастает содержание **уробилина**, билирубин отсутствует.
- У новорожденных гемолитическая желтуха может развиваться как симптом гемолитической болезни новорожденного.

Один из главных признаков гемолитической желтухи – повышение в крови непрямого билирубина, который токсичен, легко растворяется в липидах мембраны и проникает вследствие этого в митохондрии, разобщая в них дыхание и окислительное фосфорилирование, нарушает синтез белков, поток ионов калия через мембрану клетки и органелл. Это отрицательно влияет на ЦНС.

Механическая или подпеченочная
желтуха развивается вследствие
снижения оттока желчи при
непроходимости желчного протока —
желчные камни, новообразования
поджелудочной железы, гельминтозы.

В результате застоя желчи происходит растяжение желчных капилляров, увеличивается проницаемость их стенок. Не имеющий оттока в кишечник **прямой билирубин** поступает в кровь, в результате развивается **гипербилирубинемия**.

Т.к. билирубин в кишечник не попадает, продуктов его катаболизма уробилиногенов в моче и кале нет. Кал обесцвечен.

- В тяжелых случаях, вследствие переполнения гепатоцитов прямым билирубином, реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой может нарушаться, присоединяется **печеночно-клеточная желтуха**. В результате в крови увеличивается концентрация **непрямого билирубина**.
- В моче резко увеличен уровень **билирубина** (цвет темного пива) и снижено количество уробилина, практически отсутствует **стеркобилин** кала (серовато-белое окрашивание).

Паренхиматозная (печеночно-клеточная)

желтуха – причиной может быть нарушение на всех трех стадиях превращения билирубина в печени: извлечение билирубина из крови печеночными клетками, его конъюгирование и секреция в желчь.

Наблюдается при вирусных и других формах гепатитов, циррозе и опухолях печени, жировой дистрофии печени, при отравлении токсическими гепатотропными веществами, при врожденных патологиях.

Так как нарушаются все процессы превращения билирубина в печени, гипербилирубинемия развивается за счет **обеих фракций, преимущественно прямого билирубина.**

Концентрация его возрастает из-за нарушения секреции в желчь и увеличения проницаемости мембран клеток печени.

Количество непрямого билирубина возрастает за счет функциональной недостаточности гепатоцитов и/или снижения их количества.

В моче определяется **билирубин** (цвет крепкого черного чая), умеренно увеличена концентрация **уробилина**, уровень **стеркобилина** кала в норме или снижен.

У детей вариантами паренхиматозной желтухи являются физиологическая желтуха новорожденных и недоношенных, желтуха, вызываемая молоком матери.

Наследственными формами паренхиматозной желтухи являются синдромы :

- Жильбера-Мейленграхта,
- Дубина-Джонсона,
- Криглера-Найяра.

Желтухи часто встречаются у новорожденных

Гемолитическая болезнь новорожденного

Причины: Несовместимость крови матери и плода по группе или по резус-фактору. Накопление гидрофобной формы билирубина в подкожном жире обуславливает желтушность кожи. Однако реальную опасность представляет накопление билирубина в сером веществе нервной ткани и ядрах ствола с развитием "ядерной желтухи" (билирубиновая энцефалопатия).

Лабораторная диагностика:

В крови выявляются выраженная анемия, ретикулоцитоз, эритро- и нормобластоз.

Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции от 100 до 342 мкмоль/л, в дальнейшем присоединяется и прямая фракция. Уровень билирубина в крови быстро нарастает и к 3-5 дню жизни достигает максимума.

Физиологическая (транзиторная)

желтуха новорожденных

Причины

- относительное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни,
- дефицит лигандина,
- слабая активность желчевыводящих путей.

Симптомы исчезают спустя 1-2 недели после рождения.

Лабораторная диагностика:

Увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке до 140-240 мкмоль/л.

Желтуха недоношенных

Причины

- относительное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни, связанное с повышенным распадом фетального гемоглобина,
- абсолютное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни,
- дефицит лигандина,
- слабая активность желчевыводящих путей.

Исчезает спустя 3-4 недели после рождения.

Лабораторная диагностика:

Увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке до максимума на 5-6 дни после рождения, более выражено по сравнению с физиологической желтухой.

Негемолитическая гипербилирубинемия новорожденных, вызываемая молоком матери

Встречается у 1% вскармливаемых грудью новорожденных.

Причины

- Подавление активности УДФ-глюкуронилтрансферазы, предположительно, эстрогенами материнского молока.

Проявляется желтухой, иногда с явлениями поражения ЦНС.

Лабораторная диагностика

- Увеличение концентрации свободного билирубина в сыворотке.

Синдром Жильбера-Мейленграхта

Причины

аутосомно-доминантное нарушение элиминации билирубина из плазмы крови, понижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы.

Выявляется в юношеском возрасте и продолжается в течение многих лет, обычно всю жизнь. Наблюдается у 2-5% населения, мужчины страдают чаще женщин (соотношение 10:1).

Лабораторная диагностика

- Периодическое повышение содержание свободного билирубина плазмы, вызванное с провоцирующими факторами.

Синдром Дубина-Джонсона

Причины

Аутосомно-доминантная недостаточность выведения конъюгированного билирубина из гепатоцитов в желчные протоки.

- Встречается чаще у мужчин, выявляется в молодом возрасте, реже после рождения.

Лабораторная диагностика

- Увеличение содержания свободного и конъюгированного билирубина в плазме. Характерны билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче.

Синдром Криглера-Найяра

- *Тип I*

Причины

Полное отсутствие активности УДФ-глюкуронилтрансферазы вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта.

Лабораторная диагностика

- Гипербилирубинемия появляется в первые дни (часы) после рождения. Характерна интенсивная желтуха. Непрерывное возрастание содержания свободного билирубина в плазме до 200-800 мкмоль/л (в 15-50 раз выше нормы). Отсутствие конъюгированного билирубина в желчи.

- *Тип II*

Причины

- При синдроме Криглера-Найяра II типа отмечается аутосомно-рецессивный тип наследования. Генетически обусловленное снижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы.
- Желтуха менее интенсивна.

Лабораторная диагностика

- Содержание непрямого билирубина в крови в 5-20 раз выше нормы. В желчи есть билирубинглюкуронид.