

Объем исследований при заболеваниях печени

- **Функции печени**
- **Заболевания печени**
- **Биохимические синдромы**
- **Оценка метаболизма печени**
- **Энзимодиагностика заболеваний печени**
- **Гипербилирубинемия, дифференциальная диагностика желтух**



Функции печени

- **Образование желчных пигментов, синтез холестерина**
- **Синтез и секреция желчи**
- **Обезвреживание токсических продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта (лекарства, алкоголь)**
- **Синтез белков (практически все белки сыворотки крови, включая факторы свертывания крови)**
- **Синтез гликогена**
- **Окисление жирных кислот**
- **Депонирование и обмен витаминов А, В, К, гидроксидирование витамина Д**
- **Депонирование ионов железа, меди, цинка**



Основные группы заболеваний печени

- ***Гепатиты*** – острый и хронический (вирусный А и В типов, алкогольный, лекарственный, химический)
- ***Циррозы*** – алкогольный, после вирусного гепатита, вторичный билиарный, застойный
- ***Холестаз*** – ***внутрипеченочный*** (без механического препятствия для оттока желчи: лекарственный, при беременности) и ***внепеченочный*** (билиарная атрезия, сужение, гнойный холангит)
- ***Опухоли*** – ***первичные*** (доброкачественные и злокачественные) и ***вторичные***

Виды биохимических анализов

В зависимости от заболевания, различают следующие виды биохимических анализов:

- энзимологические тесты и определение содержания метаболитов. С помощью этого вида анализа можно обнаружить сбои в работе печени, диагностировать холестаза
- коагуляционные тимоловая и сулемовая пробы, отражают изменения в глобулиновых фракциях (α β γ)
- ПЦР-анализ сыворотки крови, позволяет выявлять РНК вируса гепатита С и его нагрузку на организм
- ПЦР-анализ плазмы крови, позволяет определять ДНК вирусов редких хронических и наследственных заболеваний печени

Комплексный анализ

Тесты, позволяющие оценить:

- общее функциональное состояние печени:
АЛТ, АСТ
- функцию обмена белков: общий белок, альбумин, мочеви́на
- синтез билирубина и продукцию желчи: билирубин и его фракции
- секрецию желчи: ГГТП, ЩФ

Биохимические синдромы

- 1. Синдром нарушения целостности гепатоцита:**
синдром цитолиза, повышенной проницаемости
- 2. Синдром холестаза:** экскреторно – билиарный, внутрипеченочный и внепеченочный
- 3. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности:**
токсическое поражение печени, недостаточность синтетических процессов, дистрофия печени
- 4. Воспалительный синдром:**
синдром раздражения печёночного ретикулоэндотелия в результате воспаления

Синдром нарушения целостности гепатоцита

Гепатиты, циррозы

Синдром характеризуется гиперферментемией, диспротеинемией

- a)** повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, изоформ ЛДГ₄ ЛДГ₅
- b)** гипербилирубинемия, главным образом прямой билирубин
- c)** повышение в сыворотке витамина В₁₂, железа

Синдром холестаза

Характеризуется по соотношению фракций билирубина и ферментов

- a)** повышение активности ГГТП, ЩФ
- b)** гипербилирубинемия
- c)** гиперхолестеролемиа

Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности

Характеризуется:

- a)** Гипоферментемия
- b)** гипогликемия
- c)** снижение коэффициента ЭХС/ХС
- d)** понижение содержания протромбина,
альбуминов

Воспалительный синдром

Характеризуется:

- a)** повышение содержания БОФ
- b)** изменение белково- осадочных проб
- c)** диспротеинемия

Состав профиля

- АЛТ
- АСТ
- Билирубин и его фракции
(билирубин общий, прямой
и непрямой)
- ГГТП
- Щелочная фосфатаза
- Альбумин
- Общий белок



Типы изменений ферментного спектра крови

Гиперферментемия - повышение активности ферментов, постоянно присутствующих в крови, связано с нарушением внутриклеточной организации ферментов и повышением проницаемости мембран

Гипоферментемия - понижение активности этих же ферментов из-за гипофункции пораженного органа

**Наиболее повреждаемые ферменты локализованы
в мембране и цитоплазме клеток печени**

ЛДГ, ЩФ, АЛТ, АСТ

**Их активность в сыворотке крови повышается
даже на ранних стадиях повреждения печени**

- При более выраженных патологических процессах в крови увеличивается активность ферментов клеточных органелл – митохондрий, лизосом
- АСТ, ГлДГ, КФ

- Увеличение активности митохондриальных ферментов указывает на тяжелое повреждение, которое может закончиться некрозом

АСТ, ГлДГ

Аминотрансферазы

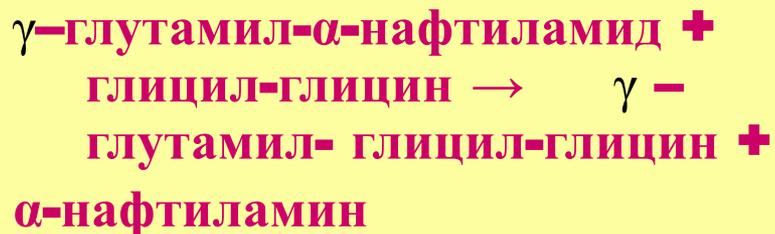
- **АЛТ катализирует реакцию:**
- **глутаминовая кислота + ПВК → L-аланин + α-кетоглутаровая кислота**
- **АЛТ является маркерным ферментом печени**
- **Локализована в цитоплазме**

АСТ катализирует реакцию:
глутаминовая кислота + ЩУК → L-аспарагиновая кислота + α-кетоглутаровая кислота

АСТ представлена отдельными изоферментами:

- **митохондриальным,** составляющим в печени около **80%** от общей активности АСТ
- **растворимым,** содержащимся в митохондриях и цитоплазме

γ-глутамилтранспептидаза ГГТП



- **ГГТП - мембранно-связанный фермент сыворотки крови имеет печеночное происхождение**

- **Щелочная фосфатаза**
- **Катализирует гидролиз эфиров фосфорной кислоты (глицерофосфат, нитрофенилфосфат) при рН 9,0 – 10,0**
- **мембранный фермент щеточной каемки желчных канальцев, типичный для холестаза**

Лактатдегидрогеназа

гликолитический (цитозольный, Zn-содержащий) фермент

Энзимодиагностика заболеваний печени

- **Все разнообразие патологических процессов в печени делится на **3** группы:**
- **острые паренхиматозные повреждения (инфекционный гепатит)**
- **хронические поражения паренхимы (хронический гепатит, цирроз)**
- **заболевания желчных путей (холестаз)**

Острые паренхиматозные повреждения печени

- **Повышение активности АЛТ – ранний симптом инфекционного гепатита**
- **При остром инфекционном гепатите через поврежденные клеточные мембраны в кровь выходят содержащиеся в цитоплазме АЛТ, АСТ, ЛДГ. При более глубоких повреждениях, при некрозе клеток, выходят АСТ митохондрий и ГлДГ**
- **При острых токсических поражениях печени активность ферментов сыворотки крови также повышается**
- **На алкогольную интоксикацию бурно реагирует γ -глутамилтранспептидаза (ГТП)**
- **активность этого фермента также возрастает при заболеваниях желчных путей**

Хронические повреждения печени

- **хронический гепатит, цирроз**
характеризуются относительно высокой
активностью митохондриальных ферментов
АСТ, ГлДГ
изменением содержания и состава белков
плазмы крови
- Цирроз печени – повышается активность АЛТ, АСТ, ГГТП,ЩФ, увеличивается содержание билирубина,
снижается содержание альбумина.
В терминальной стадии все показатели снижаются.

Холестааз

- При **обтурационной желтухе**
в кровоток выходят **ЩФ, ЛАП, ГГТП**
- Но при обтурационной желтухе возрастает активность и **«печеночных» ферментов,** поэтому её бывает трудно отличить от вирусного гепатита

Референтные значения

Методы:

конечной точки

колориметрические, с использованием обычной, не оснащенной системой термостатирования кювет фотометрической аппаратуры

кинетические

спектрофотометрические

- АЛТ
- **0,1 – 0,68** ммоль/ч·л
- **28 -190** нмоль/с·л
- АСТ:
- **0,1 – 0,45** ммоль/ч·л
- **28 -127** нмоль/с·л
- Коэффициент де Ритиса **1,33**,
При остром гепатите АСТ/АЛТ меньше **1**
- Тимоловая проба **0 – 4** ед
- ЭХС/ХС = **0,5 – 0,7**
- ЛДГ **N 0,8 – 4,0** ммоль/ч·л
- Щелочная фосфатаза
N 20- 50 мкмоль/мин·л



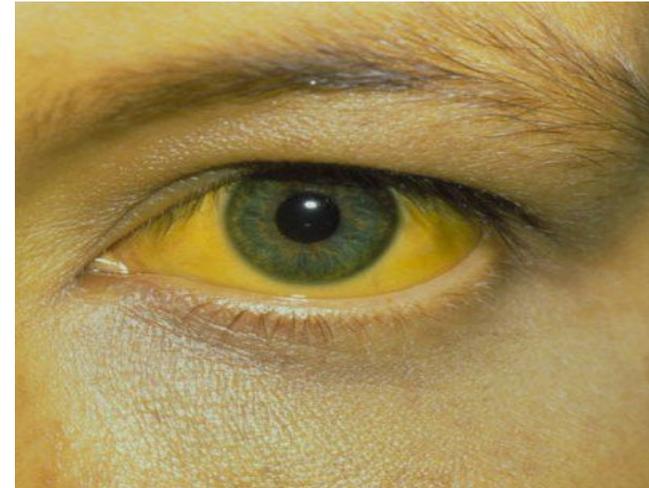
Ферменты

Ферменты	Острый гепатит	Хронический гепатит	Цирроз	Обтурационная желтуха
АЛТ	↑↑↑	↑↑	↑	↑
АСТ	↑↑	↑	↑	↑
ЛДГ	↑↑	—	—	—
ЩФ	↑	↑	—	↑↑↑
ГГТП	↑ ↑↑	↑	—	↑↑↑

Характеристика желтух

- Наиболее выраженным проявлением заболеваний печени и желчных путей является

icterus – желтуха



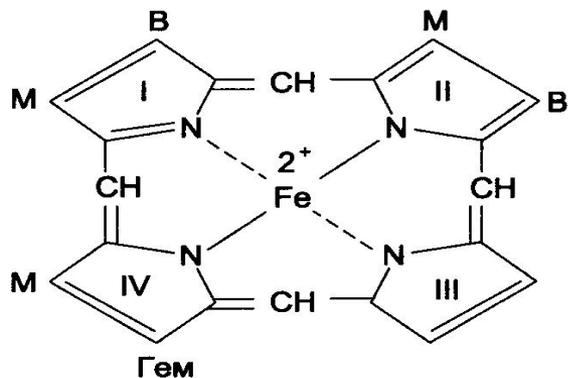
Типы желтух

- **Надпеченочные** – обусловлены повышением образования билирубина и недостаточностью его экскреции (**гемолитическая**)
- **Печеночные** – связаны с поражением гепатоцитов, нарушением их функций захвата, транспорта и экскреции билирубина (**гепатит, цирроз**)
- **Подпеченочные** – возникают при нарушении проводимости жёлчных путей, связаны с механическим препятствием на уровне крупных (**внепеченочных**) протоков (**обтурационная**)

ТИП ЖЕЛТУХИ		ПРИЧИНА
Надпечёночная	<p>Гемоглобин</p> <p>↓</p> <p>Билирубин</p>	Гемолиз
Печёночная (печёночно-клеточная)	<p>↓</p> <p>Конъюгация</p> 	<p>Синдром Жильбера</p> <p>Гепатит: вирусный лекарственный алкогольный</p> <p>Цирроз</p>
Холестатическая	 <p>Жёлчный каналец, жёлчный проток</p> <p>Общий жёлчный проток</p> <p>Жёлчный пузырь</p> <p>Поджелудочная железа</p>	<p>Половые гормоны</p> <p>Промазины</p> <p>Рак желчевыводящих путей</p> <p>Камни жёлчных путей</p> <p>Рак головки поджелудочной железы</p>

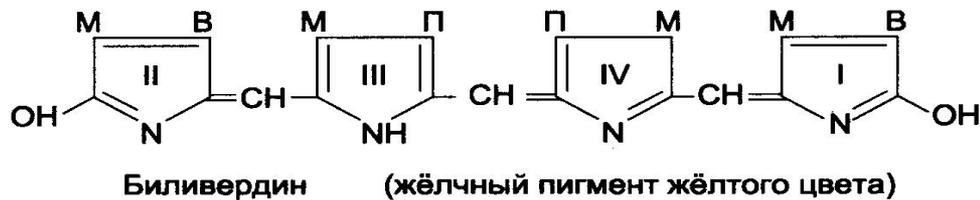
Билирубинемия

- В диагностике заболеваний печени ориентируются на **содержание билирубина и его фракций в крови, моче и кале**



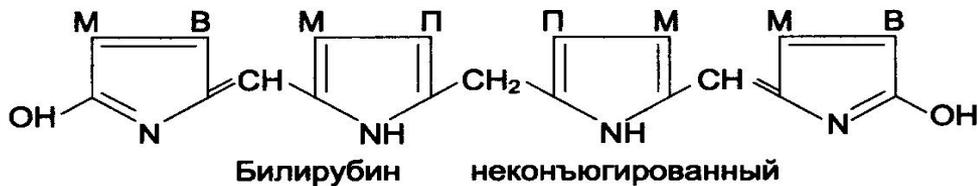
$O_2 + NADPH + H^+$
Гемоксигеназа

CO, Fe^{3+}
 H_2O
 $NADP^+$



Биливердин-
редуктаза

$NADPH + H^+$
 $NADP^+$



(красно-жёлтый пигмент жёлчи, плохо растворим в воде)

Билирубин

Билирубин

- **Свободный (непрямой) билирубин** – плохо растворим в воде, накапливаясь в клетке вызывает её повреждение
- Сывороточный билирубин на **75%** состоит из непрямого билирубина
- В клетках печени билирубин освобождается от связи с альбумином, соединяется с глюкуроновой кислотой, образуется **прямой билирубин**
- **Прямой, конъюгированный (связанный) билирубин** хорошо растворим в воде

- **Прямой билирубин** с диазофенилсульфоновой кислотой образует азосоединение розово-фиолетового цвета
- Реакция используется для определения билирубина в крови
- **Непрямой билирубин** реагирует с диазореактивом после добавления акселератора (кофеин, спирт)
- Метод Индрашека позволяет определять общий билирубин и его фракции

Содержание билирубина сыворотки крови

Билирубин	мкмоль/л
Взрослые	
Прямой	0,86 – 5,1 (2,5)
Непрямой	1,7 – 17,1 (8,56)
общий	1,7 – 20,5 (11,1)
Новорожденные	
общий	17,5 – 205,2 (20,5)

Дифференциальная диагностика желтух

Признаки	Гемолитическая желтуха	Гепатоцеллюлярная желтуха	Холестатическая желтуха
Тип билирубина	Неконъюгированный	Смешанный	Конъюгированный
Уровень билирубина	обычно < 75 мкмоль/л	Билирубин ↑ позднее	Билирубин может быть ↑↑↑
Билирубин в моче	нет	есть	есть
Уробилиноген в моче	увеличен	увеличен	снижен
Активность ферментов	ЛДГ ↑	АСТ+АЛТ ↑↑ ЩФ ↑ позднее	ЩФ обычно в 3 раза больше нормы, АСТ, АЛТ+ ЛДГ обычно умеренно ↑

- **Желтуха новорождённых
появляется**

при **51 – 60** мкмоль/л
билирубина

- У взрослых
27 – 34 мкмоль/л
- Скрытая желтуха
20 – 27 мкмоль/л

Биохимические исследования при заболеваниях печени

Достоинства биохимических методов:

- эффективность подбора лечения
- безопасность и безболезненность проводимых исследований
- отсутствие побочных эффектов
- низкий процент искаженности результатов
- отсутствие противопоказаний

Недостатки биохимических методов:

- низкая информативность результатов для больных острыми формами гепатитов, гемолизом, воспалением печени, синдромом Жильбера, холестаазом
- У каждого человека в зависимости от возраста и пола есть определенные показатели нормы комплексного «печеночного» анализа. Их изменения свидетельствуют о нарушениях других органов и систем, в том числе самой печени.

Биохимическое исследование крови

✓ Общий белок 45 г/л
 ↑ Глюкоза 7,2 ммоль/л ↑
 ✓ Мочевина 8,2 ммоль/л
 ✓ Креатинин мис. ммоль/л
 ✓ Холестерин 3,0 ммоль/л
 β-липопротеиды _____ ед.
 ✓ Билирубин общий 10,0 - 0-10,5 ↑ ммоль/л
 прямой _____ ммоль/л
 непрямой _____ ммоль/л

63

Тимоловая проба _____ ед.
 Сиаловые кислоты _____ ед.
 Трансаминазы-АлАТ 0,5 ммоль/л
 АсАТ 0,2 ммоль/л

✓ α-амилаза 43,7 ммоль/л 524 E/l
 С-реактивный белок _____

ПТИ _____ %
 Фибриноген _____ г/л
 Калий _____
 Натрий _____
 Кальций _____
 Фосфор _____
 Хлориды _____

[Handwritten signature]

Дата " 14 / 04 / 200 г. Подпись _____