

*Ипатова М.Г.
Шумилов П.В.
Мухина Ю.Г.*

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ



ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
Москва 2017

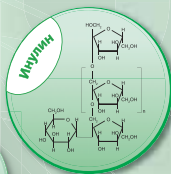
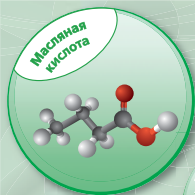
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполлипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Пособие для врачей

Москва 2017

Ипатова Мария Георгиевна.

Интерпретация биохимического анализа крови при патологии печени: пособие для врачей / Ипатова М.Г., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г. – М.: Прима Принт, 2017. – 136 с. – ISBN 978-5-9907557-7-2.

I. Шумилов Петр Валентинович.

II. Мухина Юлия Григорьевна.

В практическом руководстве подробно представлена современная информация о роли печени в обменных процессах, описаны основы клинической биохимии, необходимые для интерпретации биохимических исследований.

Подробно описаны методы лабораторных исследований и их клиническое значение при патологии печени.

Представлены современные данные о гепатопротективных, липидкорректирующих, гипогликемических средствах. Отдельное внимание уделено механизмам действия лекарственных препаратов и терапевтическим эффектам при нарушении обменных процессов в печени.

Предназначено для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов, а также для практикующих врачей.

Руководство содержит схемы и иллюстрации.

Сведения об авторах:

Ипатова Мария Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина п/ф ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. E-mail: mariachka1@mail.ru

Шумилов Петр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мухина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

ISBN 978-5-9907557-7-2

© Коллектив авторов, 2017 г.

Сдано в набор 25.03.2017.

Подписано в печать 14.06.2017.

Формат 60x90/16. Бумага мелованная, 115 г.

Гарнитура Муриад Pro. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ151.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Общие представления о роли печени в обмене веществ	4
Роль печени в белковом обмене	6
Функции альбумина.....	12
Детоксикация аммиака в организме	15
Роль печени в углеводном обмене.....	18
Роль печени в липидном обмене	26
Роль печени в пигментном обмене.....	37
Роль печени в метаболизме желчных кислот	47
Глава 2. Клинические значения лабораторных показателей при патологических состояниях печени	55
Синдром цитолиза	60
Аминотрансферазы: аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза	60
Лактатдегидрогеназа	63
Глутаматдегидрогеназа	65
Гепатопротекторные препараты, применяемые при синдроме цитолиза	67
Синдром холестаза	70
Щелочная фосфатаза	70
Гамма-глутамилтранспептидаза.....	72
Лейцинаминопептидаза	74
5-нуклеотидаза (5-НТ)	75
Желчные кислоты	76
Билирубин в сыворотке крови	77
Гепатопротекторные препараты, применяемые при синдроме холестаза	80
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	85
Общий белок и белковые фракции сыворотки крови	85
Альбумин в сыворотке крови	86
Глобулиновые фракции	88
α1-антитрипсин	90
Холинэстераза	92
Церулоплазмин.....	93
α-фетопротеин.....	94
Факторы коагуляции.....	95
Фибриноген.....	96
Небелковые азотистые компоненты крови	96
Мочевина	97
Аммиак.....	98
Гепатопротекторные препараты, применяемые при печеночно-клеточной недостаточности и гиперазотемии.....	99
Липиды сыворотки крови	102
Общий холестерин	103
Липопротеины высокой плотности в сыворотке крови.....	104
Липопротеины низкой плотности в сыворотке крови.....	105
Триглицериды	106
Коэффициент атерогенности	107
Лекарственные средства, применяемые при нарушении липидного обмена	107
Мезенхимально-воспалительный синдром	112
Показатели углеводного обмена	113
Глюкоза в крови.....	113
Пируват.....	115
Лактат в крови.....	116
Лекарственные препараты, применяемые при нарушении углеводного обмена.....	119
Гипогликемические синтетические и другие средства.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	132

ГЛАВА 1

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

О РОЛИ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма почти всех классов веществ.

К основным функциям печени относятся: метаболическая, депонирующая, барьерная, экскреторная, гомеостатическая и детоксицирующая. Печень может обезвреживать как чужеродные экзогенные вещества, обладающие токсическими свойствами, так и синтезированные эндогенно.

Находясь между портальным и большим кругами кровообращения, печень выполняет функцию большого биофильтра. Через воротную вену в нее поступает более 70% крови, остальная кровь попадает через печеночную артерию. Большая часть веществ, всасывающихся в пищеварительном тракте (кроме липидов, транспорт которых в основном осуществляется через лимфатическую систему), поступает по воротной вене в печень. Таким образом, печень функционирует как первичный регулятор содержания в крови веществ, поступающих в организм с пищей (рис. 1).

Связующим звеном обмена углеводов и белков является пировиноградная кислота (пируват). С обменом липидов углеводы связаны еще более тесно. Образующиеся в пентозофосфатном пути молекулы НАДФН⁺ используются для синтеза жирных кислот и холестерина. Также для синтеза липидов может быть использован ацетил-КоА, который является основой баланса между углеводным и липидным обменом (рис. 2).

Все обменные процессы в печени чрезвычайно энергоемки. Основными источниками энергии являются процессы аэробного окисления цикла Кребса и нуклеотиды, выделяющие значительное количество энергии в результате высвобождения

фосфатидных связей при переходе аденозинтрифосфата (АТФ) в аденозиндифосфат (АДФ).

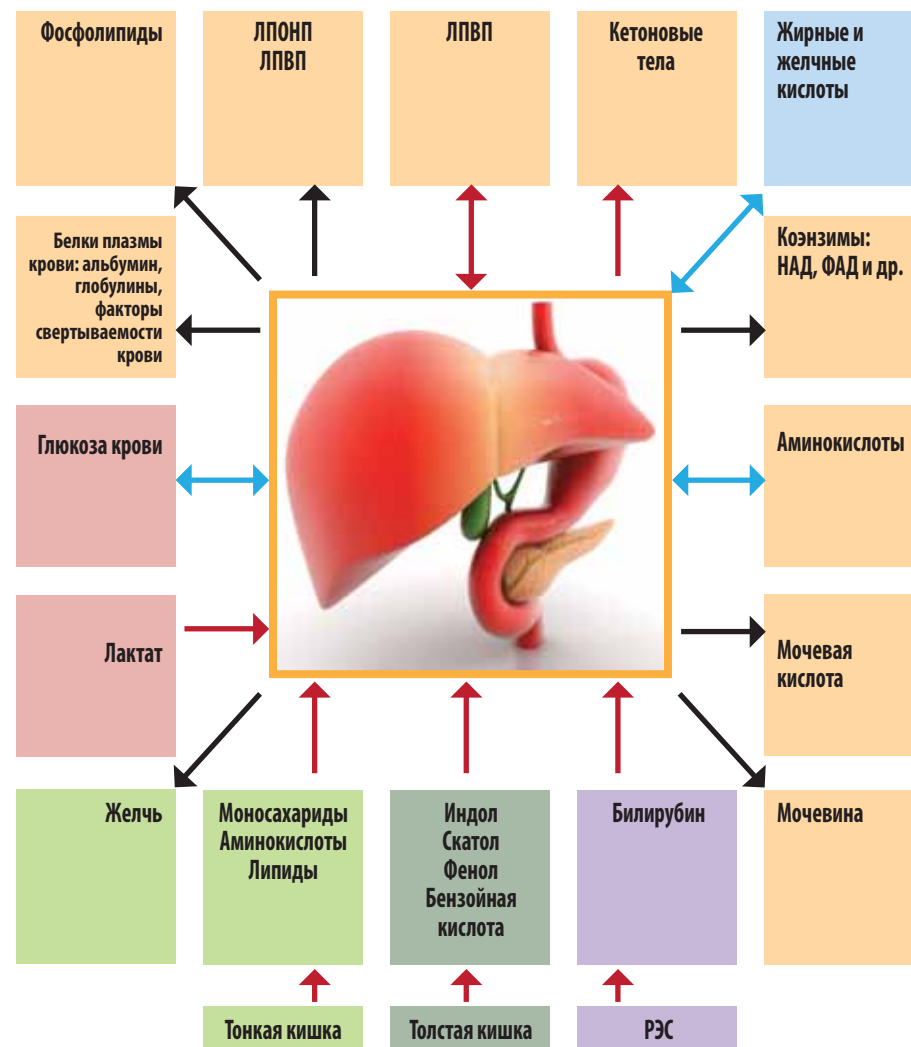


Рис. 1. Роль печени в обмене веществ

Сокращения:

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; РЭС – ретикулоэндотелиальная система; НАД – никотинамидадениндинуклеотид; ФАД – флавинадениндинуклеотид.

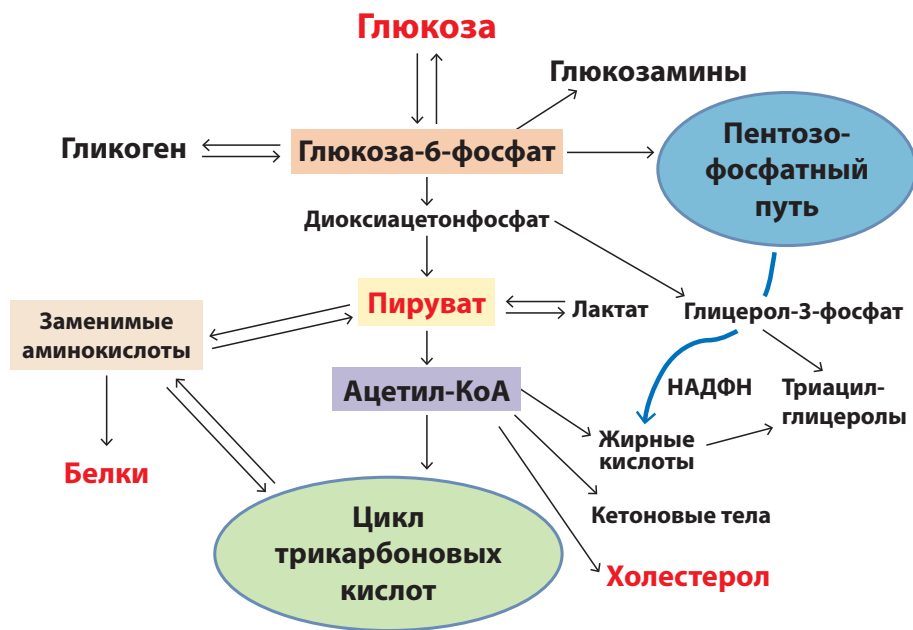


Рис. 2. Упрощенная схема взаимосвязи обмена белков, жиров и углеводов

Знание закономерностей изменений определенных звеньев метаболизма при конкретном патологическом состоянии – необходимая предпосылка для правильного выбора тактики терапевтических мероприятий по устранению нарушенного обменного процесса.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В БЕЛКОВОМ ОБМЕНЕ

Печень осуществляет важную роль в анаболических и катаболических процессах обмена белков. Более интенсивно обмен белков протекает в детском возрасте, при активной мышечной работе, беременности и лактации, т.е. в тех случаях, когда резко повышается потребность в белках.

Печень является органом, регулирующим поступление азотистых веществ в организм и их выведение. Уровень белков и свободных аминокислот в плазме крови в физиологических условиях остается постоянным, благодаря уникальному набору ферментов в клетках печени, катализирующих специфические реакции белкового обмена.

Помимо печени метаболизм белков регулируется деятельностью желез внутренней секреции. Гормоны определяют направление (в сторону синтеза или распада) и интенсивность белкового обмена. Например, после введения АКТГ (адренокортикотропный гормон) и гормонов щитовидной железы наблюдается интенсивный распад тканевых белков. Другие гормоны, в частности СТГ (соматотропный гормон), андрогены и эстрогены, напротив, стимулируют анаболические реакции и способствуют синтезу белка. Введение гормонов коркового вещества надпочечников вызывает диспротеинемию и приводит к отрицательному азотистому балансу, что некоторые авторы связывают со стимулированием глюконеогенеза из углеродных скелетов аминокислот (после дезаминирования последних).

После приема белковой пищи в клетки печени по воротной вене поступает большое количество аминокислот. Приток этих аминокислот в печень зависит от состава пищи, активности пищеварительных ферментов, фазы пищеварения и т.д. Отсутствие или недостаток хотя бы одной какой-либо незаменимой аминокислоты может служить лимитирующим фактором биосинтеза всех белков в организме. Степень усвоения белков и аминокислот пищи зависит также от количественного и качественного состава углеводов и липидов, употребляемых в пищу.

Имеются экспериментальные доказательства прямой и опосредованной связи белкового обмена с обеспеченностью организма витаминами, в частности В1, В2, В6, РР.

Следует отметить, что при повышенном употреблении белковой пищи в организме увеличивается количество мочевой кислоты, креатинина и аммиака. В растительной пище мало пуриновых соединений и креатина, преобладание в рационе растительной пищи ведет к снижению уровня мочевой кислоты, креатинина и аммиака в крови.

Таким образом, состояние белкового обмена определяется множеством факторов, как экзогенных (окружающая среда, характер питания и др.), так и эндогенных (физиологическое состояние организма, включающее нервно-гормональный статус, ферментную активность и др.).

В печени аминокислоты могут претерпевать ряд превращений, прежде чем поступить в общий кровоток. К этим реакциям относятся (рис. 3):

- а) синтез белков из аминокислот;
- б) дезаминирование;
- в) трансаминирование;
- г) синтез мочевины;
- д) синтез небелковых азотсодержащих веществ (холина, креатина, никотинамида, нуклеотидов и т.д.).

Дезаминирование – это удаление аминогруппы (NH_2^-) из молекул органических соединений. Продуктами дезаминирования помимо аммиака могут быть жирные кислоты, оксикислоты и кетокислоты (рис. 3).

Под трансаминированием (прежнее название переаминирование) подразумевают реакции межмолекулярного переноса аминогруппы (NH_2^-) от аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного образования аммиака.

Важную роль в трансаминировании играют ферменты аминотрансферазы (трансаминазы). Они катализируют обмен аминогруппы (NH_2^-) между аминокислотой и кетокислотой. Посредником в этом переносе является производное витамина В6 – пиридоксальфосфат, который входит в состав активного центра аминотрансфераз (кофермент). Пиридоксальфосфат взаимодействует с аминокислотой, принимая на себя аминогруппу (NH_2), а затем передавая ее кетокислоте. Реакции трансаминирования обратимы и могут протекать в обоих направлениях в зависимости от соотношения концентраций реагирующих компонентов и потребности в них (рис. 4 и рис. 5).

Главными участниками трансаминирования и дезаминирования являются глутаминовая и аспарагиновая кислоты, которые включаются затем в орнитинный цикл биосинтеза мочевины – главный механизм обезвреживания аммиака в организме (см. главу «Детоксикация аммиака в организме»).

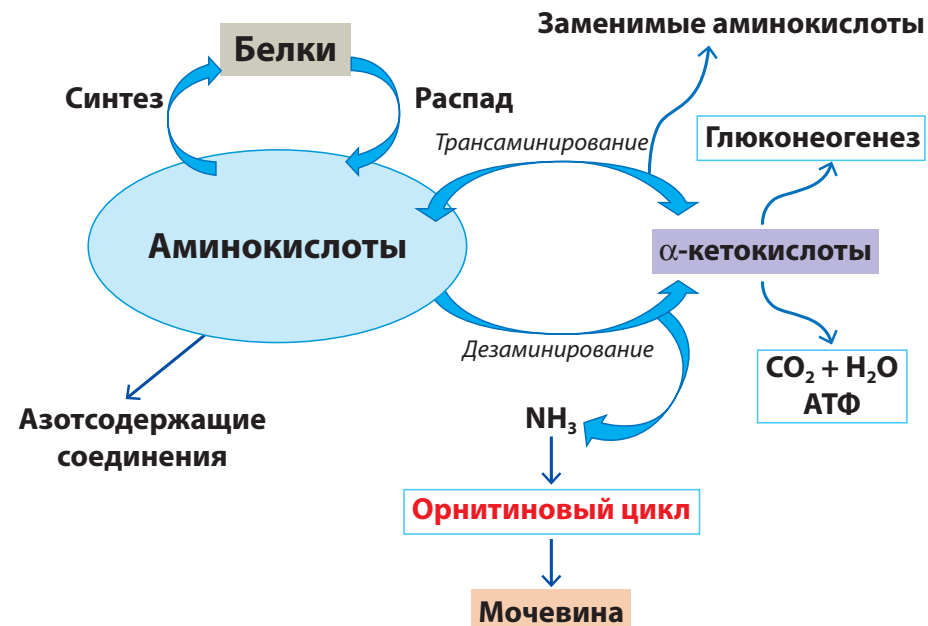


Рис. 3. Схема обмена аминокислот в печени

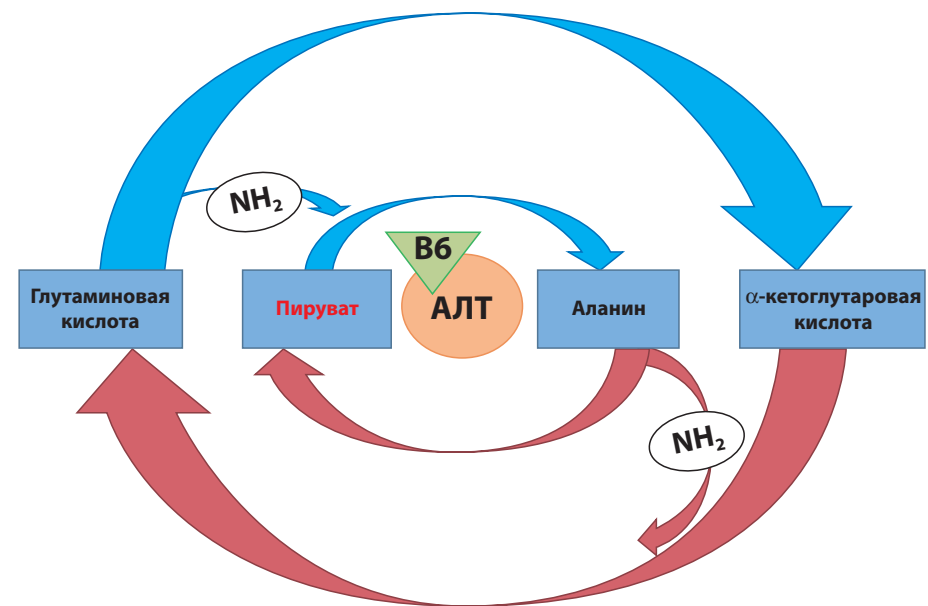


Рис. 4. Участие аланинаминотрансферазы (АЛТ) в реакции трансаминирования аминокислот

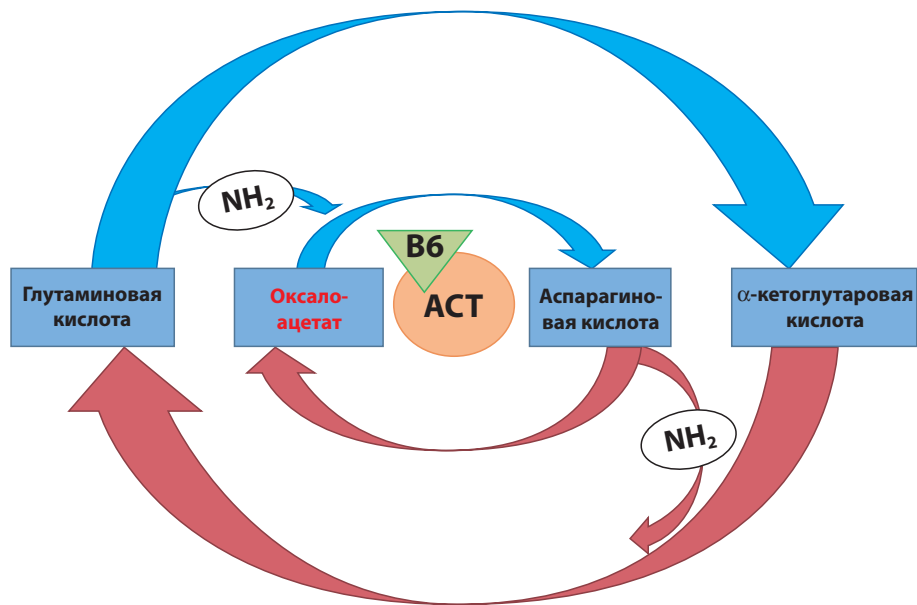


Рис. 5. Участие аспаратаминотрансферазы (АСТ) в реакции трансаминирования аминокислот

Процесс отщепления карбоксильной группы аминокислот в виде CO_2 получил название декарбоксилирования (рис. 6). Процесс декарбоксилирования может протекать не только в клетках печени, но и в клетках кожи, легких, селезенки, нервной системы. Продуктами декарбоксилазной реакции являются биогенные амины, которые часто являются биологически активными веществами.

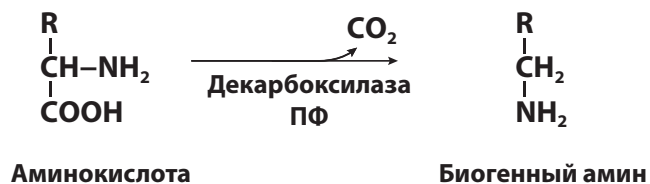


Рис. 6. Реакция синтеза биогенных аминов

Биогенные амины могут выполнять функцию нейромедиаторов (серотонин, дофамин, ГАМК и др.), гормонов (норадреналин, адреналин), регуляторных факторов местного действия (гистамин, карнозин, спермин и др.). Реакции декарбоксилирования,

в отличие от других процессов промежуточного обмена аминокислот, являются необратимыми.

Дефект различных ферментов, участвующих в обмене аминокислот, ведет к развитию аминоацидопатий (син. аминоацидурий, аминоацидемии). Заболевание называют по веществу, накапливающемуся в наибольших концентрациях в крови (-емии) или моче (-урии). Например, тирозинемия – избыточное накопление тирозина в крови. Характер нарушения зависит от места ферментативного блока, обратимости реакций, протекающих выше поврежденного звена, и существования альтернативных путей обмена метаболитов. Аминоацидопатиям свойственна биохимическая и генетическая гетерогенность. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Повышение в крови и моче уровня свободных аминокислот и остаточного азота в крови наблюдается при значительных поражениях паренхимы печени.

Печень – единственное место синтеза альбумина, фибриногена, протромбина, проакцелерина, проконвертина. Значительная часть α - и β -глобулинов, гепарина, транспортных белков (ферритин, церулоплазмин, транскортин, ретинолсвязывающий белок и др.) также образуется в печени.

Система свертывания крови в значительной мере зависит от белкосинтетической функции печени, т.к. в печени синтезируются важнейшие компоненты свертывающей системы крови. При тяжелой печеночной недостаточности нарушается синтез факторов системы свертывания крови, что ведет к геморрагическим явлениям.

Печень осуществляет катаболизм нуклеопротеидов с их расщеплением до аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, последние превращаются в мочевую кислоту, выделяемую затем почками. Важно отметить, что конечные этапы катаболических изменений белковых веществ в печени одновременно представляют ее детоксицирующую функцию.

ФУНКЦИИ АЛЬБУМИНА

Альбумин – основной белок крови, составляет 40-60% от общего количества белка плазмы. На его долю приходится около 25% от общего количества белков, синтезируемых в печени. В зависимости от потребностей организма в синтезе альбумина может участвовать от 10 до 60% гепатоцитов. Синтез альбумина четко регулирован: усиливается при его потерях (напр., при некоторых заболеваниях почек) и ослабляется при голодании.

Альбумин относится к одному из наиболее изученных белков плазмы крови. Полипептидная цепь альбумина (575 аминокислотных остатков) синтезируется в гепатоцитах печени в виде предшественника – проальбумина, из которого образуется альбумин путем отщепления N-концевого пептида.

Несмотря на небольшую молекулярную массу (65 кДа), отрицательно заряженные молекулы альбумина в норме практически не фильтруются в клубочках почек и не попадают в мочу. Период полураспада альбумина в крови составляет 18-20 дней.

Альбумин выполняет в организме ряд важнейших функций:

1. Поддержание онкотического давления плазмы крови.
2. Транспорт эндогенных низкомолекулярных (жирных кислот, билирубина, уробилина, некоторых гормонов, жирорастворимых витаминов, желчных кислот, электролитов – кальция, магния, хлора) и экзогенных (токсинов, лекарственных веществ) соединений. Около 40% кальция плазмы обратимо связывается с альбумином, находясь в подвижном равновесии с физиологически активным ионизированным кальцием плазмы.
3. Участие в обеспечении буферной способности крови за счет слабой ионизации COOH^- и NH^- групп. При сдвиге кислотно-щелочного баланса в сыворотке крови в кислую сторону (при повышении лактата, кетоновых тел) изменяется заряд,

конформация альбумина, что ведет к снижению сродства к альбумину.

4. Резерв аминокислот в организме.

Универсальность транспорта различных веществ обусловлена наличием в структуре альбумина 4 связывающих участков:

1. **Участок, связывающий жирные кислоты** (олеиновую, пальмитиновую и другие жирные кислоты), которые нерастворимы в плазме крови. Связывание жирных кислот альбумином имеет значение не только для их транспорта, но и для стабильности альбумина, т.к. обезжиренный альбумин неустойчив. На альбумине обнаружено несколько участков, связывающих жирные кислоты с различной степенью специфичности.
2. **Участок, связывающий билирубин.** При связывании альбумина с билирубином образуется альбумин-билирубиновый комплекс, который влияет на изменение сродства альбумина к другим транспортируемым молекулам. Одна молекула альбумина может одновременно связывать 25-50 молекул билирубина. Следует отметить, что многие лекарственные вещества способны вытеснять билирубин из его комплекса с альбумином, приводя к повышению концентрации билирубина в плазме крови. К таким препаратам относятся кортикостероиды, рентгеноконтрастные вещества, сульфаниламиды, жирные эмульсии и др. (табл. 1). Повышение концентрации непрямого билирубина может сопровождаться симптомами интоксикации и развитием желтухи.
3. **Участок, связывающий варфарин,** абсорбирует многие эндогенные низкомолекулярные соединения и лекарственные препараты. Основные лекарственные вещества, связывающиеся с этим участком: варфарин, тестостерон, кортизол, клофибрат, йодконтрастные вещества и красители (бромсульфалеин, вофавердин).
4. **Участок, связывающий индол,** образует комплексы с триптофаном, L-тироксином, бензодиазепиновыми транквилизаторами, пенициллинами, ибупрофеном. Бен-

зодиазепины способны вытеснять другие лекарственные вещества и даже триптофан из комплекса с сывороточным альбумином, повышая тем самым их концентрацию в крови.

Таблица 1. Лекарственные вещества, взаимодействующие с различными участками сывороточного альбумина

Билирубин-связывающий участок	Варфарин-связывающий участок	Индол-связывающий участок
Альдостерон	Билигност	Диазепам
Бромсульфалеин	Бромсульфалеин	Ибупрофен
Варфарин	Варфарин	Индометацин
Гидрокортизон	Кортизол	Оксазепам
Дезоксикортикостерон	Клорфибрат	Производные пенициллина
Йодипамид	Производные гомопиримидазола	L-тироксин
Кортикостерон	Тестостерон	Хлордиазепоксид
Сульфаниламиды	Эндографин	Флурбипрофен
Эстрадиол		

Таким образом, гипоальбуминемия, назначение высоких доз препарата, одновременное назначение нескольких лекарственных средств или БАДов, конкурирующих за связывающий участок в альбумине, может существенно повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии.

Определение концентрации альбумина в сыворотке крови – очень важный клинико-лабораторный показатель. Однако нормальное содержание альбумина еще не означает его функциональной полноценности. При некоторых заболеваниях многие свойства альбумина могут меняться: происходит нарушение нативной конформации молекулы, снижается отрицательный заряд. Такой альбумин называется модифицированным.

При заболеваниях печени определение фракционного состава белков плазмы (или сыворотки) крови нередко представляет интерес как в диагностическом, так и в прогностическом плане. Известно, что патологический процесс в гепатоцитах резко снижает их синтетические возможности. В результате уровень альбумина в сыворотке крови снижается, что может привести к сни-

жению онкотического давления плазмы крови, развитию отеков, а затем асцита. Отмечено, что при циррозах печени, протекающих с явлениями асцита, содержание альбуминов в сыворотке крови на 20% ниже, чем при циррозах без асцита.

ДЕТОКСИКАЦИЯ АММИАКА В ОРГАНИЗМЕ

В результате реакций дезаминирования и окисления биогенных аминов освобождается большое количество аммиака. Следует отметить, что часть аммиака образуется в кишечнике в результате действия бактерий на пищевые белки (гниение белков в кишечнике) и поступает в кровь воротной вены. Концентрация аммиака в крови воротной вены существенно больше, чем в общем кровотоке. В печени задерживается большое количество аммиака, что поддерживает низкое содержание его в крови. Действительно, уровень аммиака в крови в норме находится на низком уровне и не превышает 60 мкмоль/л (это почти в 100 раз меньше концентрации глюкозы в крови). Концентрация аммиака в сыворотке крови в норме 11-35 мкмоль/л. В крови и цитозоле клеток при физиологических значениях pH аммиак переходит в ион аммония – NH_4^+ , количество неионизированного NH_3 невелико (~ 1%).

Аммиак – токсичное соединение. Даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное действие на организм и прежде всего на центральную нервную систему (ЦНС). Так, повышение концентрации аммиака в головном мозге до 0,6 ммоль может инициировать судороги. Клиническими проявлениями гипераммониемии могут быть тремор, нечленораздельная речь, тошнота, рвота, головокружение, потеря сознания. Следует помнить, что низкие дозы аммиака стимулируют дыхательный центр, а высокие – угнетают. В тяжелых случаях развивается кома с летальным исходом.

Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом связан с действием его на несколько функциональных систем.

- Аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой в сторону образования глутамата: α -кетоглутарат + NADH + H⁺ + NH₃ → Глутамат + NAD⁺. Снижение α -кетоглутарата приводит к снижению концентрации метаболитов в цикле Кребса, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением CO₂. Усиленное образование и потребление диоксида углерода при гипераммониемии особенно характерны для клеток головного мозга.
- В результате повышения концентрации аммиака в крови pH сдвигается в щелочную сторону (**алкалоз**). Это, в свою очередь, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO₂ и гипоэнергетическому состоянию, от которого главным образом страдает головной мозг.
- Высокие концентрации аммиака в нервной ткани **стимулируют синтез глутамина** из глутамата (при участии глутаминсинтетазы): Глутамат + NH₃ + АТФ → Глутамин + АДФ + Н₃РО₄. Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. **Снижение концентрации глутамата** нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности **синтез γ -аминомасляной кислоты** (ГАМК), основного тормозного медиатора. При недостатке ГАМК и других медиаторов нарушается проведение нервного импульса, возникают судороги.
- Ион NH₄⁺ практически не проникает через цитоплазматические и митохондриальные мембраны. Однако его избыток в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na⁺ и K⁺, конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов.

Учитывая высокотоксичное действие аммиака на организм, он должен быстро инактивироваться и выводиться из организма. Один из путей связывания и обезвреживания аммиака в орга-

низме, в частности в головном мозге, сетчатке, почках, печени и мышцах, – это биосинтез глутамина (и, возможно, аспарагина) (рис. 7). Затем с током крови глутамин транспортируется в кишечник и почки.

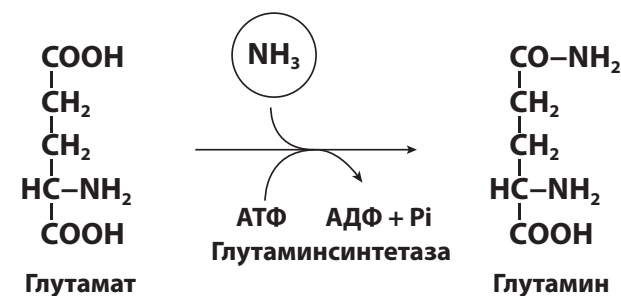


Рис. 7. Реакция связывания аммиака с образованием глутамина

Однако основным механизмом обезвреживания аммиака в организме является биосинтез мочевины в орнитиновом цикле. На долю мочевины приходится до 80-85% от всего азота мочи. Синтез мочевины происходит в печени (рис. 8) и связан с затратой довольно значительного количества энергии (на образование 1 молекулы мочевины расходуется 3 молекулы АТФ).

Из приведенной схемы мочевинообразования видно, каким образом аммиак (через карбамоилфосфат) в процессе каскада химических реакций преобразуется в мочевины.

Следует отметить, что причиной гипераммониемии может выступать не только поражение печени в результате гепатита или цирроза, но и генетический дефект ферментов орнитинового цикла. Известны наследственные заболевания, обусловленные дефектом пяти ферментов орнитинового цикла: **гипераммониемия I и II типов, цитруллинемия, аргининосукцинурия, гипераргининемия**. Для диагностики различных типов генетически детерминированных гипераммониемий проводят определение содержания аммиака в крови, метаболитов орнитинового цикла в крови и моче, активности ферментов в биоптатах печени.

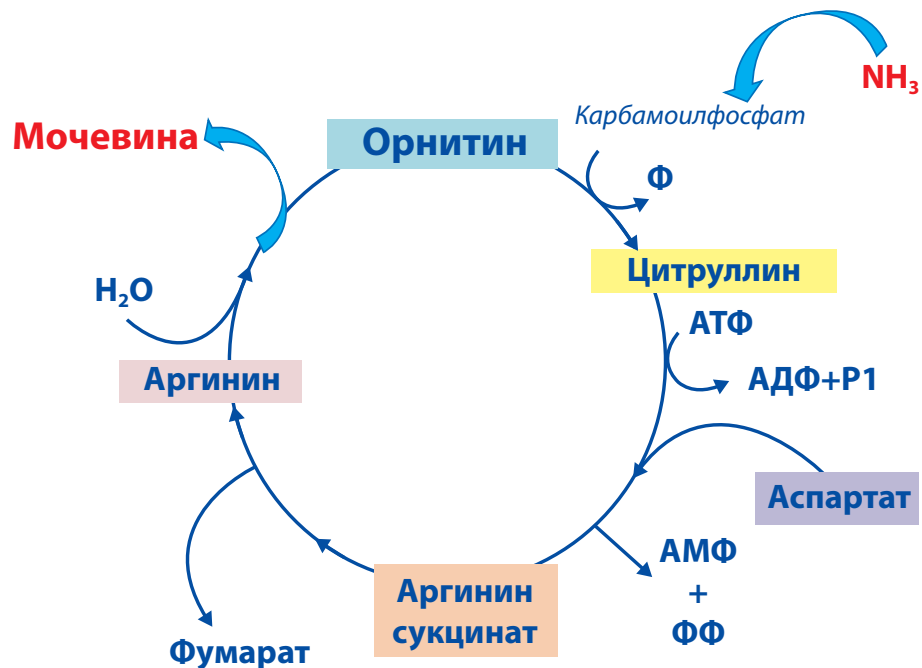


Рис. 8. Схема орнитинового цикла в печени

В клинической практике оценка метаболической функции печени в белковом обмене оценивается (см. главу 2):

- по концентрации общего белка и его фракций в сыворотке крови;
- по показателям коагулограммы;
- по уровню мочевины в крови и моче;
- по определению уровня аммиака в плазме крови (проводится редко из-за технических сложностей: полное заполнение пробирки, соответствующий антикоагулянт, отсутствие гемолиза образца, способ и условия транспортировки, скорость выполнения анализа до 20 мин.);
- по активности ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ4, ЛДГ5, глутаматдегидрогеназы.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В УГЛЕВОДНОМ ОБМЕНЕ

Основная роль печени в углеводном обмене заключается в обеспечении постоянства концентрации глюкозы в крови. Это дости-

гается регуляцией между синтезом и распадом гликогена, депонируемого в печени.

После приема пищи содержание глюкозы в воротной вене повышается, в тех же пределах увеличивается и ее внутрипеченочная концентрация. Повышение концентрации глюкозы в печени вызывает существенное увеличение активности фермента глюкокиназы и автоматически увеличивает поглощение глюкозы печенью (образовавшийся глюкозо-6-фосфат либо затрачивается на синтез гликогена, либо расщепляется путем гликолиза) (рис. 9).

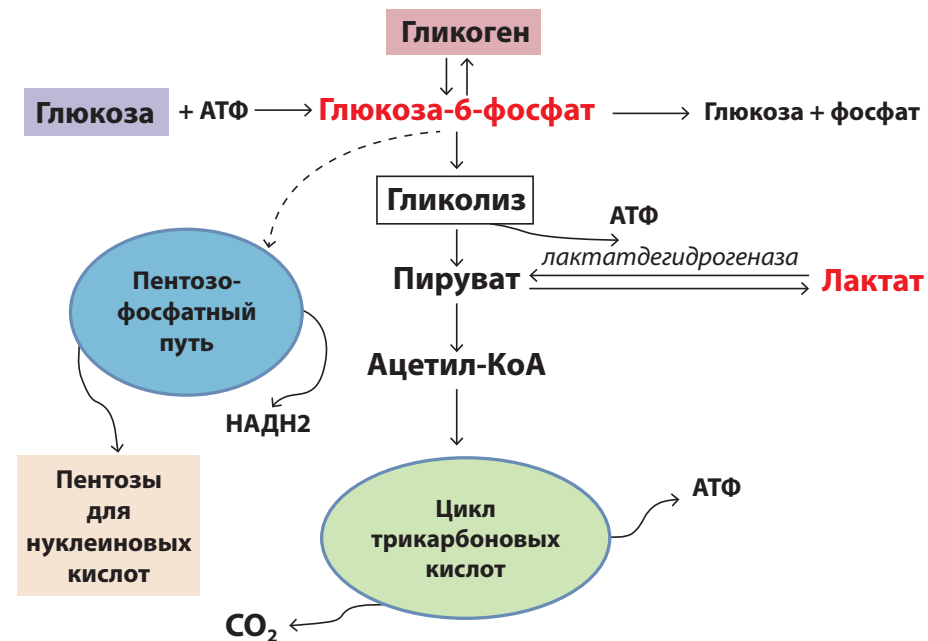


Рис. 9. Схема углеводного обмена в печени

Синтез гликогена из глюкозы обеспечивает в норме временный резерв углеводов, необходимый для поддержания концентрации глюкозы в крови в фазе пострезорбции. Поэтому содержание **гликогена в печени** варьирует в широких пределах. Гликоген печени распадается в основном в интервалах между приемами пищи, кроме того, этот процесс в печени и мышцах ускоряется во время физической работы. При длительном голодании уровень

гликогена в печени снижается почти до нуля, после чего начинается снабжение организма глюкозой с помощью глюконеогенеза.

У взрослого здорового человека в печени может содержаться 150-200 г гликогена. Как правило, при тяжелых паренхиматозных поражениях печени количество гликогена в ней уменьшается. Напротив, при некоторых гликогенозах содержание гликогена достигает 20% и более от массы печени. Помимо печени гликоген в большом количестве находится в мышцах. Следует отметить, что синтез и распад гликогена в мышцах и печени протекают разными метаболическими путями. **Гликоген мышц** служит резервом энергии и не участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. В мышцах отсутствует глюкозо-6-фосфатаза, поэтому гликоген мышц не может быть источником глюкозы в крови. По этой причине колебания содержания гликогена в мышцах меньше, чем в печени. Содержание гликогена в других органах незначительно (рис. 10).

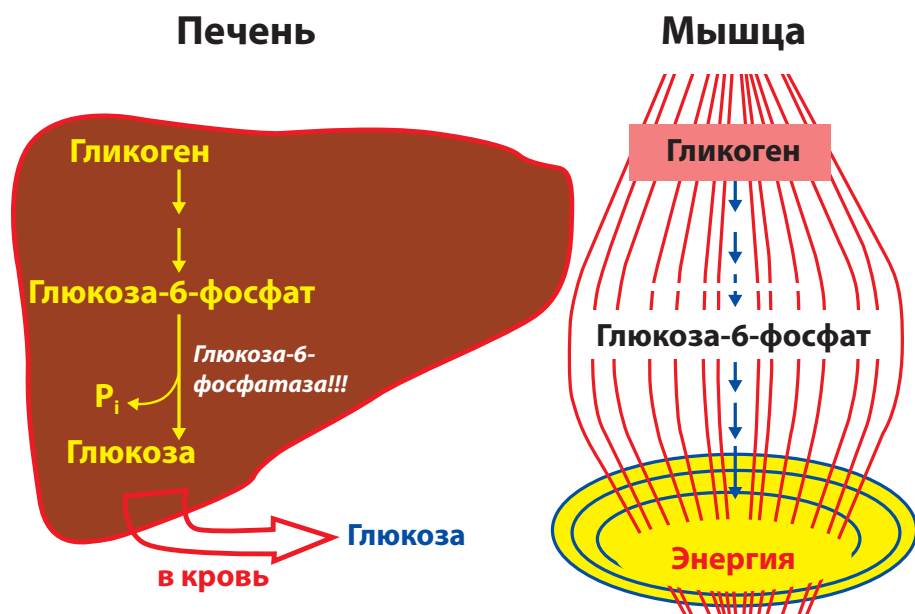


Рис. 10. Схема утилизации гликогена в печени и мышцах

Распад гликогена в печени происходит в основном фосфоролитическим путем. В регуляции скорости гликогенолиза в печени

большое значение имеет система циклических нуклеотидов. Кроме того, глюкоза в печени образуется также в процессе глюконеогенеза. Основными субстратами глюконеогенеза служат лактат, глицерин и аминокислоты. Принято считать, что почти все аминокислоты, за исключением лейцина, могут пополнять пул предшественников глюконеогенеза. Эти соединения сначала превращаются в пируват или оксалоацетат – ключевые метаболиты глюконеогенеза (рис. 2, 9).

Дефицит любого фермента, участвующего в синтезе или распаде гликогена, лежит в основе группы наследственных болезней обмена полисахаридов – **гликогенозов**. При гликогенозах нормальный и аномальный гликоген может накапливаться в клетках печени и других органах и тканях. Типы гликогенозов обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов. Тип наследования, как правило, аутосомно-рецессивный. Выделяют 3 типа гликогенозов: печеночные (I, III, IV, VI, IX, XI, XII), генерализованный (II), мышечные (V, VII, VIII, X). Некоторые типы гликогенозов (0, I, III, VI, IX) сопровождаются тяжелой **гипогликемией голодания**. Поэтому чаще всего именно эндокринологи сталкиваются с этими типами гликогенозов.

Глюкоза может синтезироваться из различных соединений неуглеводной природы, таких как лактат, глицерин, некоторые метаболиты нитратного цикла и глюкостероидные аминокислоты (глицин, аланин, серин, треонин, валин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин, гистидин, пролин и оксипролин). Глюконеогенез связывает между собой обмен белков и углеводов и обеспечивает жизнедеятельность при недостатке углеводов в пище.

Гликолиз – процесс, обратный глюконеогенезу, – главный путь утилизации глюкозы в клетках; он может протекать как в аэробных, так и анаэробных условиях. В процессе гликолиза образуется АТФ. В анаэробных условиях гликолиз – единственный процесс в животном организме, поставляющий энергию. Именно благодаря гликолизу организм человека и животных определен-

ный период может осуществлять ряд физиологических функций в условиях недостаточности кислорода. Ткани, которые потребляют кислород, способны осуществлять превращение пирувата в ацетил-КоА, который далее может вступать в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). В цикле Кребса ацетил-КоА полностью окисляется до CO_2 и H_2O ; большая часть потенциальной свободной энергии запасается в форме АТФ в результате окислительного фосфорилирования (рис. 2, 9).

Пируват и ряд промежуточных соединений цикла Кребса – это источники углеродных скелетов, используемых в синтезе аминокислот, а ацетил-КоА служит основным строительным блоком в синтезе длинноцепочечных жирных кислот и холестерина – предшественника всех синтезируемых в организме стероидов.

Субстрат **пентозофосфатного пути** является одним из промежуточных продуктов гликолиза. За счет пентозофосфатного цикла примерно на 50% покрывается потребность организма в НАДФН, который играет ключевую роль в биосинтезе жирных кислот, холестерина и других стероидов. В процессе метаболизма по пентозофосфатному пути образуются пентозофосфаты, необходимые для синтеза РНК, ДНК и нуклеотидных коферментов. У млекопитающих активность пентозофосфатного цикла относительно высока в печени, надпочечниках, эмбриональной ткани и молочной железе в период лактации.

Взаимодействие гликолитического и пентозофосфатного путей обеспечивает возможность постоянного приспособления концентраций НАДФН, АТФ и строительных блоков для удовлетворения потребностей клеток.

При оценке углеводной функции печени необходимо иметь в виду, что процессы утилизации и образования глюкозы регулируются нейрогуморальным путем при участии желез внутренней секреции (мозговое вещество надпочечников, щитовидная железа, гипофиз и др.).

Печени принадлежит центральная роль в многочисленных реакциях промежуточного обмена углеводов: превращения галак-

тозы в глюкозу, фруктозы в глюкозу, синтез и распад гликогена, глюконеогенез, окисление глюкозы (гликолиз), образование глюконовой кислоты.

Метаболизм фруктозы. Поступающая в печень фруктоза может фосфорилироваться до фруктозо-6-фосфата под действием гексокиназы, обладающей относительной специфичностью и катализирующей фосфорилирование, кроме глюкозы и фруктозы, еще и маннозы. Однако существует и другой путь: фруктоза способна фосфорилироваться при участии более специфического фермента – фруктокиназы В. В результате образуется фруктозо-1-фосфат. Эта реакция не блокируется глюкозой. Далее фруктозо-1-фосфат под действием альдозазы В расщепляется на две триозы: дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид. Под влиянием соответствующей киназы (триокиназы) и при участии АТФ глицеральдегид подвергается фосфорилированию до глицеральдегид-3-фосфата. Последний (в него легко переходит и диоксиацетонфосфат) подвергается обычным превращениям, в том числе с образованием в качестве промежуточного продукта пировиноградной кислоты (рис. 11).

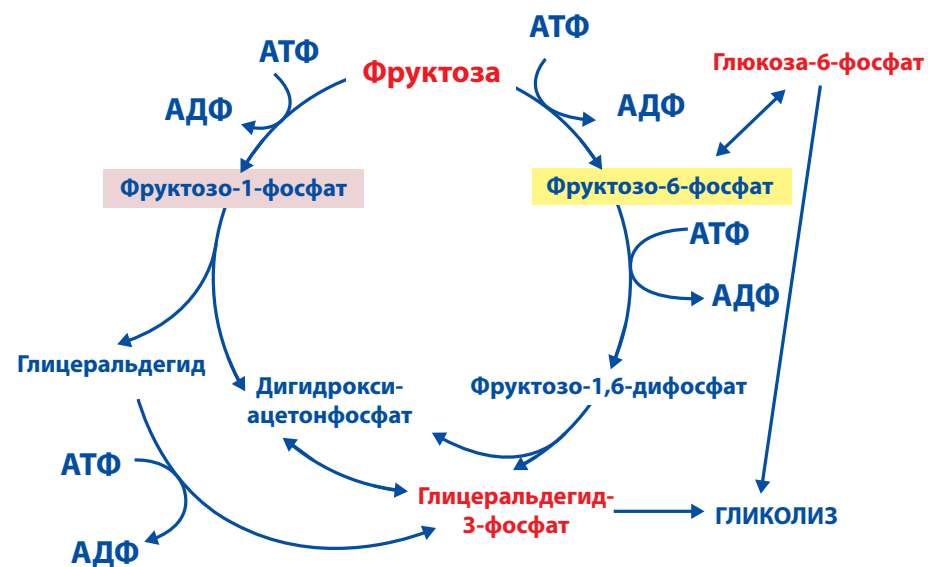


Рис. 11. Схема метаболизма фруктозы в печени

Известно, что метаболизм фруктозы по гликолитическому пути в печени происходит гораздо быстрее, чем метаболизм глюкозы. Для метаболизма глюкозы характерна стадия, катализируемая фосфофруктокиназой-1. На этой стадии осуществляется метаболический контроль скорости катаболизма глюкозы. Фруктоза минует эту стадию, что позволяет ей интенсифицировать в печени процессы метаболизма, ведущие к синтезу жирных кислот, их эстерификацию и секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); в результате может увеличиваться концентрация триглицеридов в сыворотке крови. Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что пациентам с нарушением липидного обмена, дислипидемией, стеатогепатитом целесообразно ограничить в пищевом рационе фруктозу.

Дефицит фермента фруктозо-1-альдозы ведет к накоплению фруктозы и фруктозо-1-фосфата в крови и тканях. Дефицит фруктозо-1-альдозы лежит в основе заболевания **фруктоземии**. Заболевание начинает проявляться с момента назначения детям продуктов, содержащих фруктозу (сахар, фрукты, мед и т.д.). В связи с высокой концентрацией фруктозы и ее метаболитов в крови блокируется синтез глюкозы, что проявляется гипогликемическими состояниями у детей после приема фруктозосодержащих продуктов.

Метаболизм галактозы. Галактоза в печени сначала фосфорилируется при участии АТФ и фермента галактокиназы с образованием галактозо-1-фосфата. Большая часть галактозо-1-фосфата в печени превращается в ходе реакции, катализируемой гексозо-1-фосфат-уридилтрансферазой, в уридиндифосфат-галактозу (УДФ-галактоза). Образовавшийся глюкозо-1-фосфат в дальнейшем либо переходит в глюкозо-6-фосфат и далее подвергается уже известным превращениям, либо под влиянием фосфатазы образует свободную глюкозу, а УДФ-галактоза подвергается весьма своеобразной эпимеризации (рис. 12).

Нарушение обмена галактозы вследствие снижения или отсутствия активности одного из ферментов, участвующих в метабо-

лизме галактозы: галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (Г-1-ФУТ), галактокиназы и уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (УДФ-Э) ведет к развитию **галактоземии**. Галактоза и ее метаболиты накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, печень и хрусталик глаза, что определяет клинические проявления болезни.

С обменом углеводов связан синтез глюкуроновой кислоты, необходимой для конъюгации плохо растворимых веществ (фенолы, билирубин и др.) и образования смешанных полисахаридов (гиалуроновая кислота, гепарин и др.).

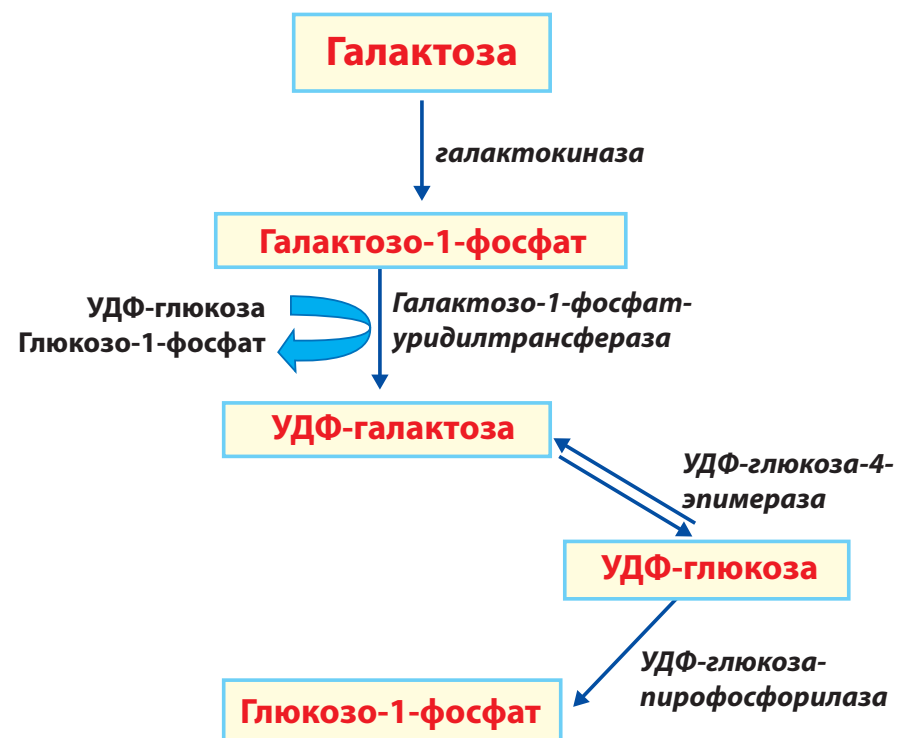


Рис. 12. Схема метаболизма галактозы в печени

В клинической практике оценка метаболической функции печени в углеводном обмене оценивается:

- по концентрации глюкозы в крови;
- по оральному глюкозотолерантному тесту;

- по «сахарной» кривой после нагрузки галактозой;
- по величине гипергликемии после введения гормонов (например, адреналина, глюкагона).

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ

В гепатоцитах содержатся практически все ферменты, участвующие в метаболизме липидов. Паренхиматозные клетки печени в значительной степени контролируют соотношение между потреблением и синтезом липидов в организме. Скорость синтеза жирных кислот и липидов в печени существенно зависит от состава пищи. Если в пище содержится более 10% жиров, то скорость синтеза жиров в печени резко снижается.

Катаболизм липидов в клетках печени протекает главным образом в митохондриях и лизосомах, биосинтез – в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме. Ключевым метаболитом липидного обмена в печени является **ацетил-КоА**, основные пути образования и использования которого показаны на рис. 13.

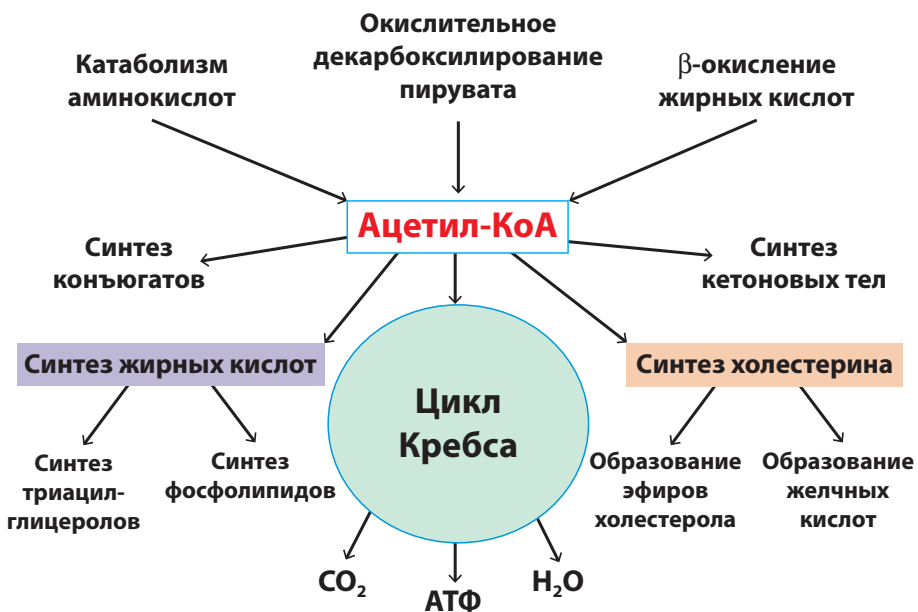


Рис. 13. Схема образования и использования ацетил-КоА в печени

Ферментные системы печени способны синтезировать высшие жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин и его эфиры, а также участвовать в липолизе триглицеридов, окислении жирных кислот, образовании ацетоновых (кетонных) тел и т.д.

В печени образуется лишь 10% общего **количества жирных кислот**, т.к. основным местом их синтеза является жировая ткань. При голодании или физической работе жирные кислоты становятся важным источником энергии для мышц, сердца, почек, печени. Печень перерабатывает часть жирных кислот в кетоновые тела, которые в последующем используются головным мозгом, нервной тканью и некоторыми другими тканями в качестве источника энергии (рис. 13). При высоком содержании жирных кислот в плазме их поглощение печенью возрастает, усиливается синтез триглицеридов, а также окисление жирных кислот, что может привести к повышенному образованию кетоновых тел.

Кетоновые тела (ацетоуксусная, β-оксимасляная кислоты и др.) синтезируются в печени из ацетил-КоА. В норме их содержание в плазме не превышает 0,03-0,2 ммоль/л, но при патологических состояниях (сахарном диабете, голодании, отравлении некоторыми ядами, некоторых наследственных заболеваниях обмена веществ) оно может увеличиться в сотни раз. При увеличении их концентрации свыше 10-15 мг % они преодолевают почечный порог и определяются в моче. Наличие кетоновых тел в моче всегда указывает на развитие патологического состояния.

В печени происходит синтез и распад **фосфолипидов (ФЛ)**. Помимо глицерина и жирных кислот, которые входят в состав нейтральных жиров, для синтеза фосфолипидов необходимы неорганические фосфаты и азотистые соединения, в частности холин для синтеза фосфатидхолина. Неорганические фосфаты в печени имеются в достаточном количестве. При недостаточном образовании или недостаточном поступлении в печень холина синтез фосфолипидов из компонентов нейтрального жира становится либо невозможным, либо резко снижается и нейтральный жир откладывается в печени. В этом случае говорят о жировой инфильтрации печени (стеатогепатозе).

Холестерин (син. холестерол, ХС) поступает в организм с пищей, но его преобладающая часть синтезируется в печени из ацетил-КоА (рис. 13). Обмен холестерина чрезвычайно сложен, только для его синтеза необходимо осуществление около 100 последовательных химических реакций. Биосинтез холестерина в печени подавляется экзогенным холестерином, т.е. получаемым с пищей. Таким образом, биосинтез холестерина в печени регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Чем больше холестерина поступает с пищей, тем меньше его синтезируется в печени, и наоборот. Принято считать, что действие экзогенного холестерина на биосинтез его в печени связано с торможением β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазной реакции.

В оболочках гепатоцитов содержание холестерина составляет около 17%. В мембранах внутриклеточных структур, например митохондрий, содержание холестерина не превышает 3%. Миелиновое многослойное покрытие нервных волокон, выполняющее изоляционные функции, на 22% состоит из холестерина. В составе белого вещества мозга содержится 14% холестерина, в составе серого вещества мозга – 6%. Часть синтезированного холестерина в печени выделяется из организма вместе с желчью или преобразуется в соли желчных кислот, без которых невозможно переваривание жиров.

В надпочечниках производными холестерина являются кортизол и альдостерон. В половых железах холестерин преобразуется в тестостерон, эстрогены. Холестерин важен для клеток почек, селезенки и для функций костного мозга. Холестерин является предшественником жирорастворимого витамина D и желчных кислот. Таким образом, холестерин крайне важен для нормального формирования и функционирования клеток нервной системы, костной ткани, системы иммунитета, выработки инсулина, поддержания мышечного тонуса, минерального обмена, а также для нормального роста и развития ребенка.

Холестерин необходим для адекватной работы серотониновых рецепторов в головном мозге. Молекулы серотонина действуют в тесной связи с молекулами другого гормона-нейротрансмиттера – адреналина. При недостаточной выработке серотонина

возникают так называемые адреналовые реакции: беспричинная тревога и паника, вегетативные кризы. Согласно исследованиям американских ученых, у большинства людей, страдающих депрессиями или склонных к агрессивному поведению, уровень холестерина в крови снижен относительно нормы. Снижение уровня холестерина ведет к снижению полового влечения и репродуктивной функции. Таким образом, увлечение модными бесхолестериновыми диетами далеко не безобидно, как это может показаться на первый взгляд. Недостаток холестерина особенно вреден для растущего организма, т.к. ведет к замедлению роста и умственного развития у детей.

В печени холестерин может взаимодействовать с жирными кислотами (в виде ацил-КоА) с образованием **эфиров холестерина**.

Холестерин и его эфиры – гидрофобные молекулы, поэтому они транспортируются кровью в составе липопротеинов. В организме синтезируются следующие типы липопротеинов: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Особенности состава и функций различных липопротеинов представлены в таблице 2.

Атерогенностью обладают ЛПНП, ЛПОНП, а ЛПВП считаются антиатерогенными, т.к. они мобилизуют холестерин из тканей, в т.ч. из стенок сосудов.

Основная роль **ХМ** заключается в транспортировке экзогенных (пищевых жиров) из кишечника в ткани, поэтому триацилглицеролы (ТАГ) составляют до 85% массы этих частиц. Большой размер ХМ не позволяет им проникать через стенки капилляров, поэтому из клеток кишечника они сначала попадают в лимфатическую систему и потом через главный грудной проток вливаются в кровь вместе с лимфой. После приема жирной пищи ХМ придают плазме крови опалесцирующий, похожий на молоко вид. ХМ транспортируют липиды к различным тканям, где они утилизируются, поэтому концентрация ХМ в крови постепенно снижается и плазма снова становится прозрачной.

Таблица 2. Состав и функции липопротеинов

Типы липо-протеинов	Хиломик-роны (ХМ)	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Состав, %					
Белки	2	10	11	22	50
Фосфолипиды	3	18	23	21	27
Холестерол	2	7	8	8	4
Эфиры холестерина	3	10	30	42	16
Триацил-глицеролы	85	55	26	7	3
Функции	Транспорт липидов из клеток кишечника (экзогенных липидов)	Транспорт липидов, синтезируемых в печени (эндогенных липидов)	Промежуточная форма превращения ЛПОНП в ЛПНП под действием фермента ЛП-липазы	Транспорт холестерина в ткани	Удаление избытка холестерина из клеток и других липопротеинов. Донор апопротеинов А, С-П
Место образования	Эпителий тонкой кишки	Клетки печени	Кровь	Кровь (из ЛПОНП и ЛППП)	Клетки печени – ЛПВП-предшественники
Диаметр частиц, нМ	Больше 120	30-100	–	21-100	7-15
Основные аполипо-протеины	В-48 С-П Е	В-100 С-П Е	В-100 Е	В-100	А-I С-II Е

Примечания:

В-48 – основной белок ХМ; В-100 – основной белок ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП, взаимодействует с рецепторами ЛПНП;

С-II – активатор ЛП-липазы, переносится с ЛПВП на ХМ и ЛПОНП в крови;

Е – взаимодействует с рецепторами ЛПНП;

А-I – активатор фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ).

В крови ТАГ, входящие в состав зрелых ХМ, гидролизуются ферментом липопротеинлипазой, или ЛП-липазой. ЛП-липаза гидролизует молекулы жиров до глицерола и 3 молекул жирных кислот. Основная масса полученных жирных кислот проникает в ткани. В жировой ткани в абсорбтивный период жирные кислоты депонируются в виде триацилглицеролов, в сердечной мышце и работающих скелетных мышцах используются как источник энергии.

Другой продукт гидролиза жиров – глицерол растворим в крови, транспортируется в печень, где в абсорбтивный период может быть использован для синтеза жиров (рис. 14).

На поверхности ХМ различают 2 фактора, необходимых для активности ЛП-липазы: апоС-П и фосфолипиды. АпоС-П активирует этот фермент, а фосфолипиды участвуют в связывании фермента с поверхностью ХМ. ЛП-липаза синтезируется в клетках многих тканей: жировой, мышечной, в легких, селезенке, клетках лактирующей молочной железы. Следует отметить, что ЛП-липазы нет в печени, но на поверхности гепатоцитов имеется другой фермент – печеночная липаза, не действующая на зрелые ХМ, но гидролизующая жиры в ЛППП, которые образуются из ЛПОНП.

В результате действия ЛП-липазы на ХМ количество жиров в них снижается на 90%, уменьшаются размеры частиц, апоС-П переносится обратно на ЛПВП. Образовавшиеся частицы называются остаточными ХМ. Они содержат в себе фосфолипиды, холестерол, жирорастворимые витамины и апопротеины В-48 и Е. Остаточные ХМ захватываются гепатоцитами, которые имеют рецепторы, взаимодействующие с этими апопротеинами. Путем эндоцитоза остаточные ХМ попадают внутрь клеток, и ферментами лизосом белки и липиды гидролизуются, а затем утилизируются. Жирорастворимые витамины и экзогенный холестерол используются в печени или транспортируются в другие ткани (рис 14).

В состав **ЛПОНП** входят триглицериды, холестерол, фосфолипиды и белок – апоВ-100. ЛПОНП из печени секретируются в кровь, где на них действует липопротеинлипаза (ЛП-липаза). ЛПОНП под действием ЛП-липазы сначала превращаются в ЛППП, а затем в ЛПНП. В ЛПНП основными липидными компонентами служат холестерол и его эфиры, поэтому ЛПНП являются липопротеинами, доставляющими холестерол в периферические ткани. Глицерол, освободившийся из липопротеинов, кровью транспортируется в печень, где может использоваться для синтеза жиров.

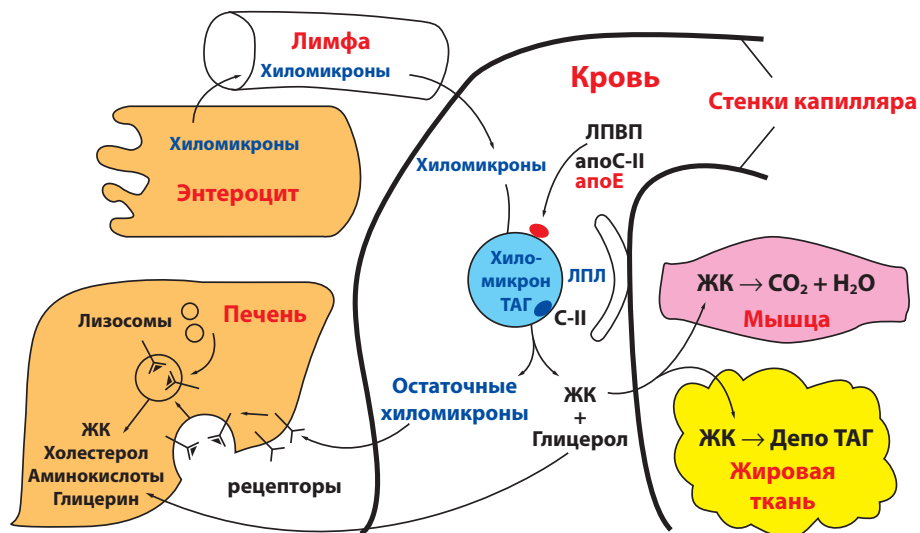


Рис. 14. Транспорт хиломикров в организме

Примечание: ЛПЛ – липопротеинлипаза; ЖК – жирные кислоты; ТАГ – триацилглицериды

Рецепторы ЛПНП синтезируются в эндоплазматическом ретикулеуме и аппарате Гольджи, а затем экспонируются на поверхности клетки, в специальных углублениях, выстланных белком клатрином (рис. 15). Эти углубления называют окаймленными ямками. Выступающий на поверхность N-концевой домен рецептора взаимодействует с белками апоВ-100 и апоЕ, поэтому он может связывать не только ЛПНП, но и ЛПВП, ЛПОНП, остаточные ХМ, содержащие эти апопротеины. Клетки тканей на своей поверхности содержат большое количество рецепторов ЛПНП: например, на одной клетке фибробласта имеется от 20 000 до 50 000 рецепторов. Таким образом, холестерол поступает в клетки из крови в основном в составе ЛПНП.

Если количество холестерола, поступающего в клетку, превышает ее потребность, то синтез рецепторов ЛПНП подавляется, что уменьшает поток холестерола из крови в клетки. При снижении концентрации свободного холестерола в клетке, наоборот, активируется синтез ГМГ-КоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП.

В регуляции синтеза рецепторов ЛПНП участвуют гормоны: инсулин и трийодтиронин (Т3), половые гормоны. Они увеличивают образование рецепторов ЛПНП, а глюкокортикоиды (в основном кортизол) уменьшают. Эффекты инсулина и Т3, вероятно, могут объяснить механизм гиперхолестеринемии и увеличение риска атеросклероза при сахарном диабете или гипотиреозе.

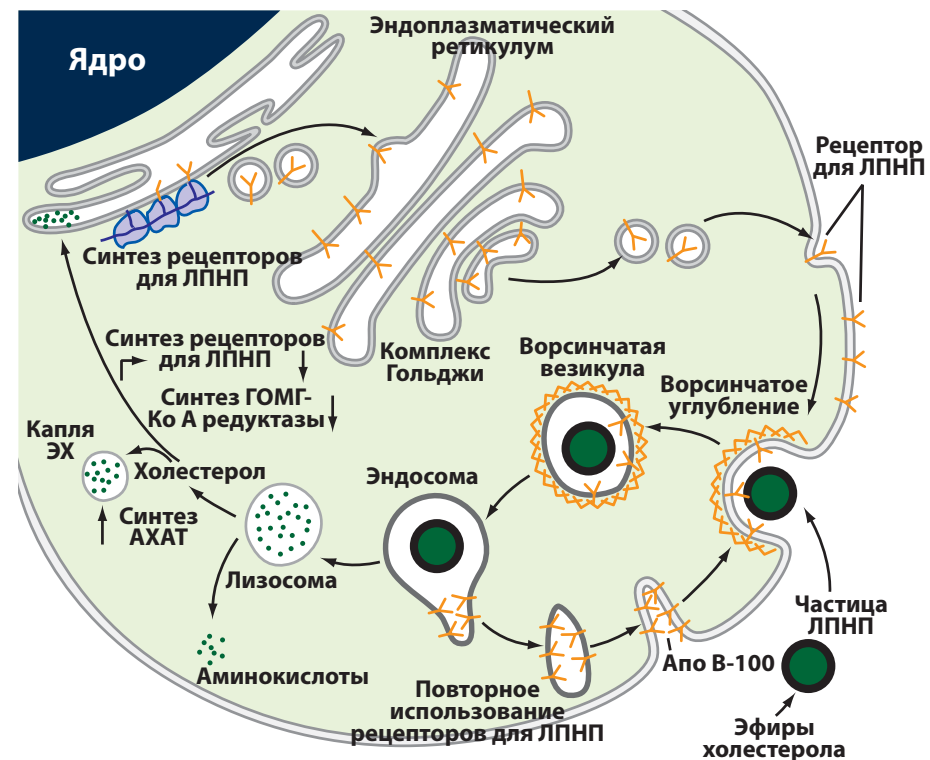


Рис. 15. Взаимодействие ЛПНП с клеткой

ЛПВП синтезируются в печени и в небольшом количестве в тонкой кишке в виде «незрелых липопротеинов» – предшественников ЛПВП. Они имеют дисковидную форму, небольшой размер и содержат высокий процент белков и фосфолипидов. В печени в ЛПВП включаются апопротеины А, Е, С-II, фермент ЛХАТ. В крови апоС-II и апоЕ переносятся с ЛПВП на ХМ и ЛПОНП. Предшественники ЛПВП практически не содержат холестерола и ТАГ и в крови обогащаются холестеролом, получая его из других ЛП и мембран

клеток. Таким образом, **ЛПВП** выполняют 2 основные функции: они поставляют апопротеины другим ЛП в крови и участвуют в так называемом обратном транспорте холестерина.

Какой процесс будет преобладать в организме – синтез жиров (липогенез) или их распад (липолиз), зависит от поступления пищи и физической активности. В абсорбтивном состоянии под действием инсулина происходит липогенез, в постабсорбтивном состоянии – липолиз, активируемый глюкагоном. Адреналин, секреция которого увеличивается при физической активности, также стимулирует липолиз.

Классификация липидных нарушений, основанная на изменении профиля липопротеинов плазмы при их электрофоретическом разделении или ультрацентрифугировании, была разработана Д. Фредриксоном в 1965 г. Однако она не учитывает уровень ЛПВП, который является важным фактором, снижающим риск атеросклероза, а также роль генов, вызывающих липидные нарушения. Данная система остается самой распространенной классификацией (табл. 3).

Таблица 3. Классификация гиперлипидемий по Фредриксону

Гиперлипо-протеинемия	Синонимы	Этиология	Выявляемое нарушение
Тип I	Первичная гиперлипопротеинемия. Наследственная гиперхиломикронемия	Пониженная липопротеинлипаза (ЛПЛ) или нарушение активатора ЛПЛ – апоС2	Повышенные хиломикроны
Тип IIa	Полигенная гиперхолестеринемия. Наследственная гиперхолестеринемия	Недостаточность ЛПНП-рецептора	Повышенные ЛПНП
Тип IIb	Комбинированная гиперлипидемия	Снижение ЛПНП-рецептора и повышенный апоВ	Повышенные ЛПНП, ЛПОНП, и триглицериды
Тип III	Наследственная дисбеталипопротеинемия	Дефект апоЕ (гомозиготы апоЕ 2/2)	Повышенные ЛППП
Тип IV	Эндогенная гиперлипемия	Усиленное образование ЛПОНП и их замедленный распад	Повышенные ЛПОНП
Тип V	Наследственная гипертриглицеридемия	Усиленное образование ЛПОНП и пониженная липопротеинлипаза	Повышенные ЛПОНП и хиломикроны

Классификация Фредриксона принята Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий (табл. 4).

Таблица 4. Типы гиперлипидемий (классификация ВОЗ)

Фенотип	Повышенный уровень	Холестерин-ЛПНП	Триглицериды (ТГ)	Атерогенность	Встречаемость
I	Хиломикроны	норма	↑↑↑↑	Не доказана	< 1%
IIa	ЛПНП	↑↑	Норма	+++	10%
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++	40%
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++	< 1%
IV	ЛПОНП	Норма или повышены ↑	↑↑	+	45%
V	ХМ и ЛПОНП	↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Классификация ВОЗ не учитывает избирательное снижение ЛПВП, которое чаще наблюдается у мужчин и сопровождается поражением коронарных и церебральных сосудов. Приведенная классификация не дает возможности поставить диагноз заболевания, вызвавшего гиперлипидемию, однако позволяет установить степень ее атерогенности.

К редкому заболеванию, протекающему с нарушением липидного обмена, относится **дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ)**. Фермент лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) кодируется геном *LIPA*. Вследствие мутации в этом гене активность ЛКЛ в клетке снижается, что приводит к накоплению гидролизуемых ею в норме эфиров холестерина и в меньшей степени триглицеридов внутри следующих клеток: преимущественно в гепатоцитах, клетках надпочечников, продуцирующих стероиды, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и клетках слизистой оболочки кишечника. Это обусловлено тем, что на поверхности этих клеток отмечается максимальная плотность рецепторов к ЛПНП, извлекающих их из кровотока. Известно, что большая часть ХС в ЛПНП пребывает в виде эфиров. После взаимодействия с рецеп-

тором ЛПНП поглощаются клеткой и оказываются внутри эндосомы, с которой затем сливаются лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. ЛКЛ – единственный фермент лизосом, гидролизующий ЭХС. При недостаточной активности ЛКЛ ЭХС не могут гидролизироваться в лизосомах и откладываются в них. Данный фермент внутри лизосом также осуществляет гидролиз ТГ, но их содержание в ЛПНП в 10 раз меньше, чем ЭХС, поэтому при ДЛКЛ преобладают отложения ЭХС, а не ТГ, как при стеатозе другого генеза. Клинически ДЛКЛ может протекать в двух формах: в виде **болезни Вольмана** у детей до года и **болезни накопления эфиров холестерина** в более старших возрастных группах.

Со значительным снижением липидов в крови клиницисты встречаются гораздо реже, однако следует различать первичные и вторичные гипопопротеинемии. Клиническое значение имеет уровень холестерина в сыворотке ниже 2,9 ммоль/л. Что касается содержания триглицеридов, то поскольку и у здоровых людей натощак оно может быть ниже 0,29 ммоль/л, клиническое значение имеют только случаи практически полного отсутствия этих соединений.

Абеталипопротеинемия (син. акантоцитоз, Бессена-Корнцвейга синдром) характеризуется нарушением синтеза или секреции апопротеина-В, что приводит к аномалии строения хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП. Уровень жирорастворимых витаминов в плазме резко снижен. Неврологические осложнения обусловлены дефицитом витамина Е, который в норме переносится в основном ЛПНП. Новорожденные выглядят здоровыми, но уже в детском возрасте развивается стеаторея с развитием прогрессирующей гипотрофии, замедляется рост. Дефект липопротеинов также ведет к изменениям мембран эритроцитов, что сопровождается их сферической деформацией и появлением шиповидных набуханий (по-гречески *akantha* означает «зубец, шип»). Продолжительность жизни эритроцитов укорочена, что ведет к развитию анемии. При обследовании в крови выявляется очень низкий уровень липидов, фосфолипидов, холестерина, витаминов А, Е. Полученные при биопсии клетки слизистой обо-

лочка кишечника оказываются переполненными триглицеридами, апопротеин-В отсутствует. В связи с дефицитом липидов формируется неврологическая симптоматика: мышечная гипотония, атаксия, дегенерация сетчатки. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Гипобеталипопротеинемия наследуется аутосомно-доминантно и нередко встречается в гетерозиготной форме. Отсутствие эндогенных триглицеридов приводит к нарушениям абсорбции и транспорта жира и жирорастворимых витаминов. Клинические проявления схожи с абеталипопротеинемией, но заболевание протекает значительно легче.

Участие печени в обмене липидов также тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в ассимиляции жиров в кишечнике, активизирует пищеварительные ферменты.

В клинической практике оценка метаболической функции печени в липидном обмене оценивается:

- по уровню в крови триацилглицеролов, холестерина, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП;
- по снижению активности лизосомной кислой липазы;
- по коэффициенту атерогенности.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ПИГМЕНТНОМ ОБМЕНЕ

Под пигментным обменом обычно подразумевают все процессы образования, превращения и распада желчного пигмента – билирубина.

Гемоглобин состоит из двух основных частей: гема и глобина. При гемолизе эритроцитов глобин распадается на аминокислоты, а из гема в клетках ретикулоэндотелиальной системы в костном мозге, селезенке образуется билирубин. Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой (неконъюгированный, свободный) билирубин. Эта форма билирубина растворяется только в жирах (легко проникает через гематоэнцефалический барьер) и не проходит через почечный фильтр, следовательно, не появляется в моче. За сутки у здорового человека распада-

ется около 1% циркулирующих эритроцитов с образованием 100-300 мг билирубина, при этом 5-20% билирубина образуется из эритробластов, незрелых ретикулоцитов и гемсодержащих протеинов. Это так называемый шунтовой или ранний билирубин.

Непрямой билирубин (НБ), образованный в результате разрушения эритроцитов и гемсодержащих белков, циркулирует в плазме преимущественно в связанном с альбумином состоянии. Альбумин транспортирует НБ в печень, где он, связанный с лигандами, диффундирует в цитозоль с помощью белков-переносчиков семейства OATP. Внутри клетки происходит его связывание с лигандином (глутатион-S-трансферазой). В эндоплазматическом ретикулуме с помощью фермента глюкуронилтрансферазы (UGT-1) происходит конъюгация билирубина в моно- и диглюкуронид. Конъюгированный билирубин (прямой билирубин, ПБ) экспортируется в желчный каналец с помощью транспортных белков семейства MRP2 (белок множественной лекарственной устойчивости – 2), небольшое количество с помощью белков MRP3 может выделяться через синусоидальную мембрану в кровь. В физиологических условиях экспрессия MRP3 находится на очень низком уровне, однако при холестазах этот транспортер начинает активно экспрессироваться (рис. 16).

Некоторые вещества конкурируют с билирубином за путь выделения в желчь и могут вызвать желтуху. К ним относятся анаболические стероиды с C17-замещенным радикалом, рентгеноконтрастные препараты для холецистографии, бромсульфалеин и другие соединения.

G.D. Raymond, J.T. Galambos (1971) при исследовании максимальной экскреции билирубина у человека показали, что печень способна выделить пигмента в 10 раз больше, чем его образуется в физиологических условиях. Таким образом, у здорового человека есть большой функциональный резерв для экскреции билирубина. При физиологическом связывании переход билирубина из печени в желчь зависит от скорости секреции желчи.

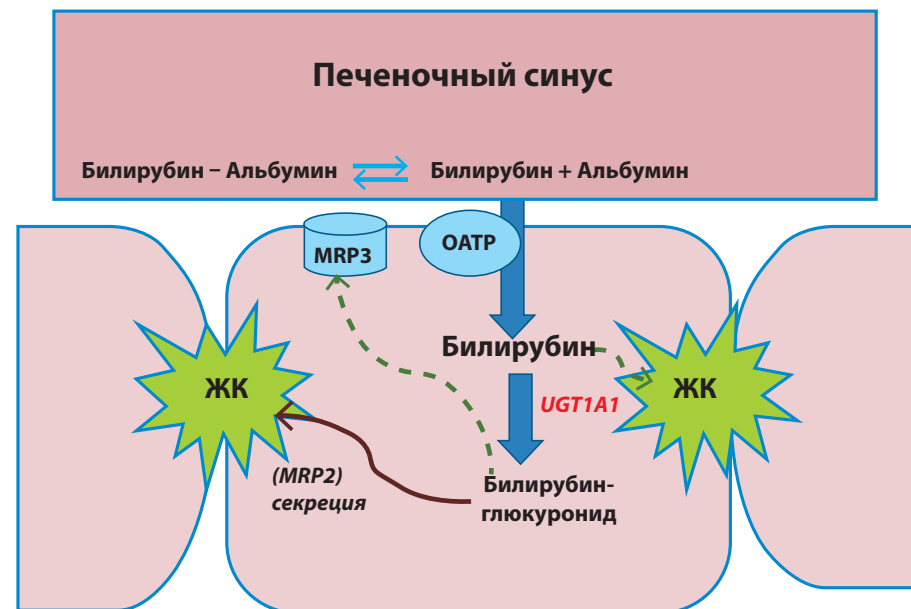


Рис. 16. Метаболизм и выведение билирубина в гепатоцитах

ЖК – желчный каналец.

MRP2, MRP3 – транспортные белки множественной лекарственной устойчивости. OATP – белки-переносчики основных органических анионов, статинов, билирубина, некоторых антибиотиков

Образовавшийся в печени прямой билирубин вместе с незначительной частью непрямого билирубина через желчный проток попадает в двенадцатиперстную кишку и далее в дистальные отделы кишечника. В кишечнике от прямого билирубина с помощью β-глюкуронидаз бактерий отщепляется глюкуроновая кислота и он при участии анаэробной микрофлоры метаболизируется до уробилиногена. Приблизительно 80-90% уробилиногенов выводится с калом в неизменном виде или в виде стеркобилинов и уробилинов. Оставшиеся 10-20% уробилиногенов реабсорбируются из тонкой кишки в портальный кровоток и переносятся в печень, где они расщепляются до ди- и трипирролов. Незначительная часть уробилиногенов поступает в мочу в количестве, обычно не превышающем 4 мг/сут. Почечная экскреция уробилиногена затруднена из-за того, что он является слабой кислотой, которая в недиссо-

цированной форме пассивно диффундирует через почечные каналцы. Появление уробилиногена в моче зависит от многих факторов, в том числе от pH мочи и скорости диуреза (рис. 17).

При нарушении механизма печеночной экскреции (например, при гепатоцеллюлярном заболевании) или при усиленном образовании билирубина (например, при гемолитической анемии) концентрация уробилиногена в моче может значительно увеличиваться. Отсутствие уробилиногена в моче у больных с желтухой является следствием блокады энтерогепатической циркуляции желчных пигментов и наблюдается при полной обструкции общего желчного протока.

Количество выводимого с калом уробилиногена в норме колеблется в пределах 50-280 мг/сут. В условиях сниженной экскреции прямого билирубина в кишечник (например, при болезнях печени, обструкции желчного протока) или подавления микрофлоры кишечника антибиотиками выделение уробилиногена с калом уменьшается.

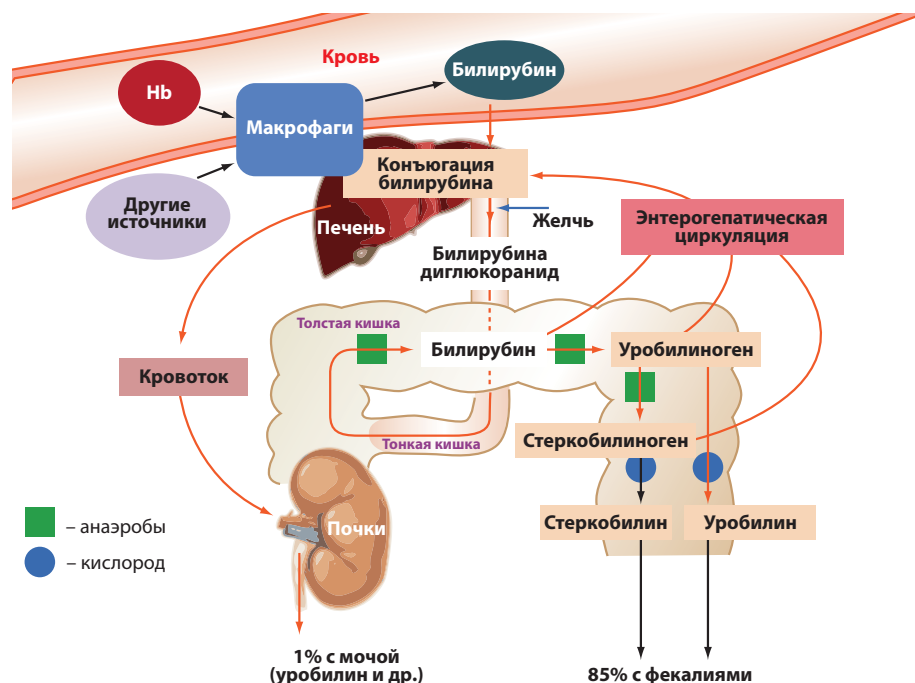


Рис. 17. Схема метаболизма билирубина

Таким образом, печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина: захват билирубина из крови печеночной клеткой, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры.

Гипербилирубинемия – это патологическое состояние, характеризующееся нарушением равновесия между образованием и выделением билирубина. Основным клиническим признаком гипербилирубинемии является иктеричность (желтушность) склер и кожи. В склере глаза содержится большое количество эластина, обладающего особым сродством к билирину, этим и объясняется иктеричность склер при желтухе. Хотя точный уровень билирубина в крови, при котором желтуха становится клинически явной, варьирует, ее легко можно обнаружить при уровне билирубина выше 34,2 мкмоль/л (норма 8,5-20,5 мкмоль/л). Прямой билирубин окисляется быстрее непрямого, поэтому зеленоватая окраска кожи чаще бывает при желтухе, обусловленной увеличением в крови концентрации прямого билирубина.

Высокие концентрации билирубина угнетают процессы окислительного фосфорилирования и снижают потребление кислорода, что приводит к повреждению тканей. Токсическое действие высоких концентраций билирубина проявляется поражением центральной нервной системы, возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа и другими токсическими эффектами.

При значительном повышении НБ в сыворотке крови существует угроза развития билирубиновой энцефалопатии. Критический уровень общего билирубина, при котором у большинства доношенных новорожденных развиваются билирубиновая энцефалопатия и токсическое поражение органов и систем, считается 255 мкмоль/л. У недоношенных новорожденных порог чувствительности нейронов к билирину снижен, поэтому билирубиновая энцефалопатия может

развиваться при уровне билирубина 170 мкмоль/л и выше. Гипоксия, гиперкапния, ацидоз и повышенная проницаемость эндотелия сосудов облегчают переход НБ из сосудов в ткани и головной мозг.

При воздействии на билирубин синим светом (430-470 нм) изменяется конфигурация билирубина. Основной конфигурирующий изомер – люмирубин. Скорость его образования прямо пропорциональна интенсивности светового потока. Образующиеся в результате фотоокисления соединения более полярны, чем НБ, и лучше растворимы в воде. Поэтому фототерапию используют для снижения концентрации неконъюгированного билирубина в сыворотке крови и снижения риска билирубиновой энцефалопатии.

Желтуху следует отличать от желтой пигментации кожи, вызываемой гиперкаротинемией при избыточном употреблении пищи, содержащей каротин (тыква, морковь, красный перец); в особенности при повреждении печени, когда каротин не может быть преобразован в витамин А. Гиперкаротинемия сопровождается желтоватым окрашиванием кожи, но не склер и слизистых оболочек. Желтая окраска возникает также при приеме акрихина и отравлении пикриновой кислотой. В этих случаях тоже говорят о ложной желтухе.

Истинная желтуха может развиваться в результате трех основных причин (табл. 5):

- **надпеченочная желтуха** (син. гемолитическая) из-за чрезмерного разрушения эритроцитов;
- **печеночная (син. паренхиматозная) желтуха** вследствие нарушения захвата билирубина клетками печени и связывания его с глюкуроновой кислотой;
- **подпеченочная (син. механическая) желтуха** вследствие препятствия выведения билирубина с желчью в кишечник и обратного всасывания связанного билирубина в кровь.

Таблица 5. Классификация желтух

Тип желтухи	Основной патологический процесс	Ведущий механизм развития желтухи	Нозологические формы и синдромы
Надпеченочная	Повышенный распад эритроцитов	Повышенное образование билирубина, недостаточный захват его печенью	Гемолитические анемии, врожденные эритропатии, обширные гематомы, шунт-гипербилирубинемии, др. заболевания
Печеночная	Поражение гепатоцитов и холангиол	Нарушение экскреции и захвата билирубина, регургитация билирубина	Острые и хронические гепатиты разной этиологии, холестатические заболевания печени, опухоли печени, цирроз печени, сепсис, прием лекарственных препаратов
		Нарушение конъюгации и захвата билирубина	Желтуха новорожденных, разные энзимопатии (синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра и др.), гипотиреоз, др. заболевания
Подпеченочная	Нарушение проходимости желчных протоков	Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Нарушение нормального оттока желчи (атрезия желчных протоков, стеноз, камень, опухоль, паразиты, воспаление протоков)

К наследственно обусловленным нарушениям обмена билирубина относят следующие заболевания:

- болезнь Жильбера;
- болезнь Клиглера-Найяра I типа;
- болезнь Клиглера-Найяра II типа;
- болезнь Дабина-Джонсона;
- синдром Ротора.

Общим для этой группы заболеваний является то, что возникающая при них желтуха обусловлена генетическими дефектами при нормальной функции печени и отсутствии гемолиза. Дифференциально-диагностические критерии указанных заболеваний приведены в таблице 6.

Таблица 6. Дифференциально-диагностические критерии наследственных нарушений обмена билирубина

	Болезнь Жильбера	Болезнь Криглера-Найяра I типа	Болезнь Криглера-Найяра II типа	Болезнь Даби-на-Джонсона	Синдром Ротора
Сывороточный билирубин	НБ ↑	НБ ↑↑↑ (выше 200 мкмоль/л)	НБ ↑↑ (ниже 200 мкмоль/л)	ПБ ↑↑, НБ ↑ (до 100 мкмоль/л)	ПБ ↑↑, НБ ↑,
Дефект фермента	Активность УДФГТ 20-70%	Активность УДФГТ отсутствует	УДФГТ с активностью около 10%	Каналикулярный транспортный белок MRP2	Неизвестен
Патогенез	Снижение превращения НБ в прямой в связи с дефицитом глюкуронилтрансферазы	Полная неспособность печени конъюгировать билирубин вследствие отсутствия активности глюкуронилтрансферазы	Почти полная неспособность печени конъюгировать билирубин вследствие выраженного дефицита глюкуронилтрансферазы	Несостоятельность АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (каналцев) ведет к нарушению экскреции ПБ в желчь и обратному поступлению ПБ из гепатоцита в кровь	Нарушение экскреции ПБ из гепатоцитов и нарушение захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Возраст манифестации	В пубертатном возрасте	В период новорожденности	В первые месяцы жизни	В молодом возрасте	В любом возрасте
Прогноз	Благоприятный	Плохой из-за ядерной желтухи	Относительно благоприятный	Благоприятный	Благоприятный

Примечание:

УДФГТ – уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза;

НБ – непрямой билирубин;

ПБ – прямой билирубин.

К неконъюгированным гипербилирубинемиям относятся болезнь Жильбера, синдром Криглера-Найяра I и II типа.

■ **Болезнь Жильбера (синдром Жильбера)** – заболевание, обусловленное снижением активности уридиндифосфат-

глюкуронилтрансферазы (УДФГТ) на 20-70% по сравнению с нормальными показателями. Болезнь Жильбера проявляется периодическим повышением в крови концентрации общего билирубина, редко превышающим 50 мкмоль/л (35-85 мкмоль/л). Гипербилирубинемия у пациентов с болезнью Жильбера часто бывает связана с физическим и эмоциональным напряжением, приемом некоторых лекарственных препаратов. Важное значение в диагностике этого синдрома имеют специальные диагностические тесты: проба с голоданием (повышение уровня билирубина на фоне голодания), проба с фенобарбиталом (прием фенобарбитала вызывает снижение концентрации билирубина в крови). В клинической практике легкую гипербилирубинемия, обусловленную синдромом Жильбера, выявляют довольно часто – у 2-7% обследованных лиц.

■ **Синдром Криглера-Найяра I типа** – наследственное заболевание, связанное с нарушением конъюгации билирубина. В основе синдрома лежит отсутствие активности фермента УДФГТ. При исследовании сыворотки крови выявляют высокую концентрацию общего билирубина за счет непрямого. Болезнь обычно заканчивается летально в первые 15 мес. Прием фенобарбитала неэффективен, а плазмаферез дает лишь временный эффект. При фототерапии концентрацию билирубина в сыворотке крови удается снизить почти на 50%. Основной метод лечения – трансплантация печени.

■ **Синдром Криглера-Найяра II типа** – наследственное заболевание, обусловленное менее серьезным дефектом в системе конъюгирования билирубина. Характеризуется более доброкачественным течением по сравнению с типом I. Дифференцировать I и II типы синдрома Криглера-Найяра можно, оценив эффективность лечения фенобарбиталом путем определения фракций билирубина в сыворотке крови и содержания желчных пигментов в желчи. При типе II (в отличие от типа I) концентрация общего и неконъюгированного билирубина в сыворотке крови снижается, а содержание моно- и диглюкуронидов в желчи увеличивается. Следует отметить, что синдром Кри-

гера-Найяра II типа не всегда протекает доброкачественно, и в некоторых случаях концентрация общего билирубина в сыворотке крови может быть выше 450 мкмоль/л, что требует проведения фототерапии в сочетании с назначением фенобарбитала.

К конъюгированным гипербилирубинемиям относятся синдром Дабина-Джонсона и синдром Ротора.

■ **Синдром Дабина-Джонсона** характеризуется умеренной, преимущественно конъюгированной гипербилирубинемией. В основе этого аутосомно-рецессивного синдрома лежит нарушение печеночной секреции конъюгированного билирубина в желчь из-за дефекта АТФ-зависимой транспортной системы канальцев. Заболевание может развиваться у детей и у взрослых. В сыворотке крови длительное время повышена концентрация общего и прямого билирубина. Активность щелочной фосфатазы и содержание желчных кислот сохраняются в пределах нормы. При синдроме Дабина-Джонсона нарушается секреция и других конъюгированных веществ (эстрогенов и индикаторных веществ). На этом основана диагностика данного синдрома с применением красителя сульфобромфалеина (бромсульфалеиновая проба). Нарушение секреции конъюгированного сульфобромфалеина приводит к тому, что он снова возвращается в плазму крови, в которой наблюдается вторичное повышение его концентрации (через 120 мин. после начала пробы концентрация сульфобромфалеина в сыворотке выше, чем через 45 мин.). Для синдрома Дабина-Джонсона патогномично нормопорфирурия и гиперкопропорфирурия, более чем на 50%).

■ **Синдром Ротора** напоминает легкую форму синдрома Дабина-Джонсона. В основе синдрома Ротора лежит нарушение транспорта связанного билирубина через мембрану клетки. Для синдрома Ротора характерна прямая гипербилирубинемия без нарушения активности печеночных ферментов. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. При проведении бромсульфалеиновой пробы, в отличие от синдрома Даби-

на-Джонсона, вторичного повышения концентрации красителя в крови не происходит. Для синдрома Ротора характерна гиперпорфирин- и гиперкопропорфирурия.

В клинической практике врачи часто сталкиваются с гипербилирубинемией смешанного генеза.

Оценка метаболической функции печени в пигментном обмене оценивается по концентрации общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови.

Причины повышения уровня билирубина подробно описаны в главе «Билирубин в сыворотке крови».

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Желчные кислоты (ЖК) относятся к тетрациклическим монокарбоновым оксикислотам из класса стероидов. Выделяют первичные ЖК, которые синтезируются из холестерина в печени. К ним относятся холевая (ХК) и хенодезоксихолевая (ХДХК). Вторичные ЖК образуются из первичных под влиянием кишечных бактерий. Третичные ЖК – результат модификации вторичных кислот кишечной микрофлорой или гепатоцитами (рис. 18). Суммарное содержание ЖК можно представить таким образом: ХДХК – 35%, холевая – 35%, дезоксихолевая – 25%, урсодезоксихолевая (УДХК) – 4%, литохолевая – 1%.

Первичные ЖК образуются в гладком эндоплазматическом ретикулуле гепатоцита в результате ферментативных превращений с окислением холестерина. Во всех реакциях участвует цитохром P450. Лимитирующим звеном в синтезе ЖК является 7 α -гидроксилирование холестерина, катализируемое микросомальным ферментом холестерин-7 α -гидроксилазой. Следует отметить, что активность этого фермента регулируется количеством абсорбированных в тонкой кишке ЖК. Скорость синтеза ЖК у людей составляет около 300-1000 мг/сут.

В физиологических условиях ЖК находятся в виде желчно-кислых солей калия и натрия. Заключительным этапом в процессе

биосинтеза ЖК является их конъюгация в микросомах гепатоцитов с аминокислотой таурином или глицином, что повышает их гидрофильность. Физиологическое значение конъюгатов заключается в приобретении большей устойчивости ЖК при изменении pH желчи: они более полярны, легче секретируются и имеют меньшую величину критической концентрации мицеллообразования. Одним из важных функций конъюгированных ЖК является способность влиять на процессы клеточного обновления. Частично ЖК выделяются с глюкуроновой кислотой, при патологии – в виде сульфатированных форм. Сульфатирование и глюкуронирование ЖК приводит к снижению их токсичности и способствует экскреции с фекалиями и мочой. Увеличение таких конъюгированных ЖК часто обнаруживается у больных с холестазом (рис. 18).

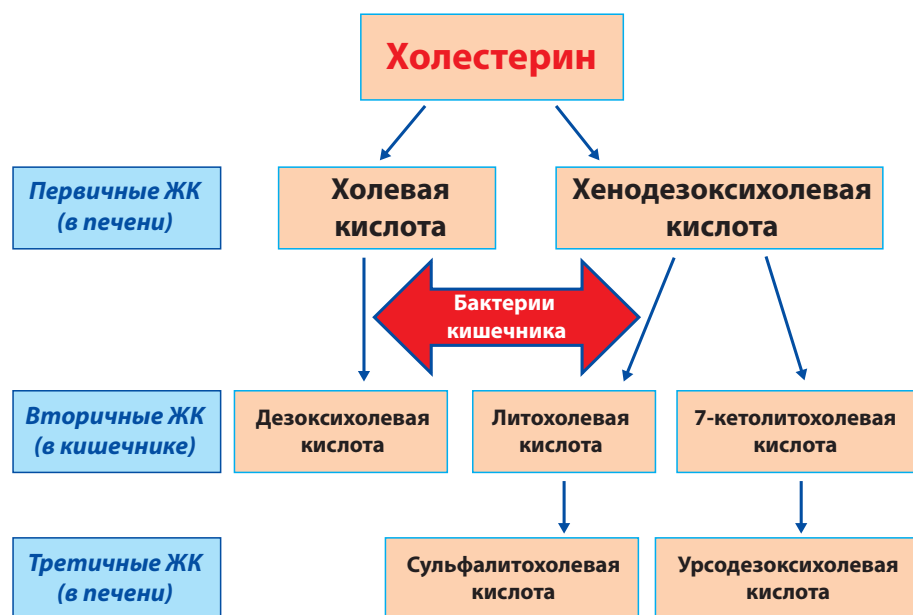


Рис. 18. Образование желчных кислот

Вторичные ЖК дезоксихолевая и литохолевая образуются в кишечнике под воздействием бактериальной микрофлоры (деконъюгация и дегидроксилирование). В тонкой кишке холе-

вые кислоты являются основными ЖК, которые совместно с фосфолипидами образуют мицеллы, обеспечивая эффективную абсорбцию холестерина.

В нормальных условиях 90-95% ЖК подвергаются обратному всасыванию. Основная часть ЖК активно абсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки и по воротной вене поступают в печень, где вторичные ЖК преобразуются в **третичные**.

Вторичные ЖК поступают в гепатоцит через синусоидальную мембрану, преодолевая высокий градиент концентрации и электрический потенциал. Это осуществляется тремя путями (рис. 19):

- Na^+ – зависимый процесс. Na^+ – градиент, регулируемый $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФ-азой мембраны гепатоцита, обеспечивает энергетический транспорт конъюгированных ЖК. При продвижении Na^+ в клетку (с натрий-таурохолевым котранспортером) за ним следует отрицательно заряженная ЖК. Этот процесс происходит при участии полипептида 48-49 кДа на базолатеральной мембране.
- Na^+ – независимый транспорт ЖК. Он дополняет первый и связан с HCO_3^- ($\text{HCO}_3^-/\text{холаты}$). Этим путем осуществляется проникновение в гепатоцит холатов и органических ионов.
- Продвижение в гепатоцит путем диффузии характерно для гидрофобных (урсодезоксихолиевая) и других неконъюгированных ЖК.

Транспорт основных компонентов желчи через мембрану в желчные каналцы осуществляется при неблагоприятном градиенте концентрации желчь/клетка не менее 10:1. Поэтому основной движущей силой для секреции ЖК в каналцы является большая разность потенциалов (30-35 mV) между гепатоцитом и каналцами. Выделяют два независимых друг от друга механизма транспорта ЖК в каналцы:

- Секреция гидрофильных моноанионных ЖК.
- АТФ-зависимая ионная помпа для дианионных ЖК.

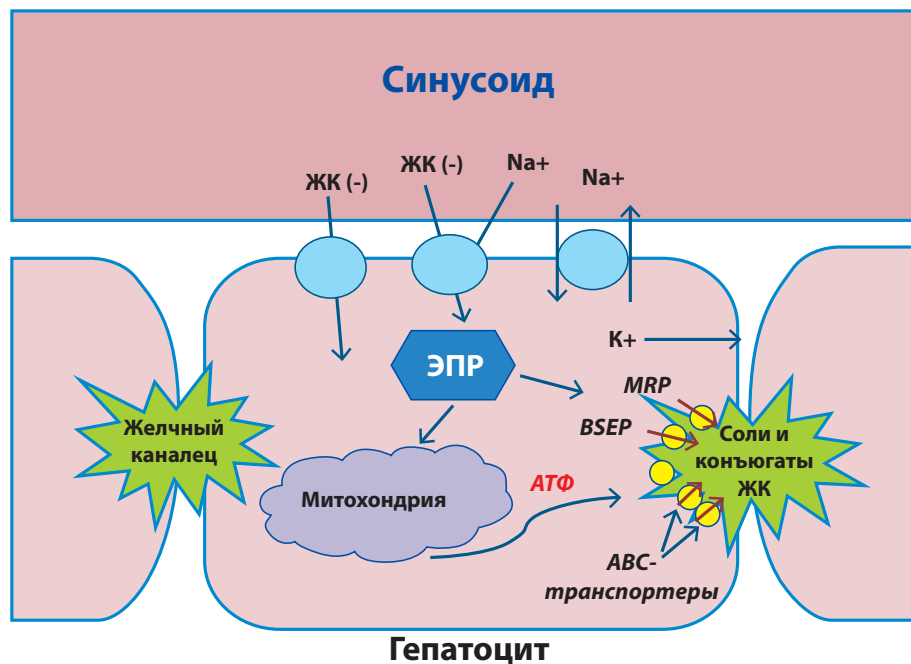


Рис. 19. Схема поступления желчных кислот из синусоидов в гепатоциты и их секреция в желчные каналцы

Примечание:

- ЖК – желчные кислоты;
- ЭПР – эндоплазматический ретикулум;
- MRP – (multidrug resistance protein – MRP, MDRP) белок-переносчик множественной лекарственной устойчивости;
- BSEP – (bile salt export pump, BSEP) экспортирующая помпа ЖК;
- ABC-транспортер (ATP Binding Cassette) – АТФ-зависимый трансмембранный транспортер.

Неконъюгированные ЖК проходят через мембрану только в соединении с белком-гликопротеином 100 кДа, который в составе липосом осуществляет транспортную функцию. Таким образом, ЖК покидают гепатоцит и оказывают регулирующее влияние на секрецию липидов в каналцы. Липиды желчи поступают из гепатоцита в каналцы в виде моноламеллярных везикул. Комплекс ХС-ФЛ, синтезированный в клетке, транспортируется через цитоплазму в составе везикул и экскретируется в желчные каналцы путем экзоцитоза. Продвижение же везикул, содержащих ХС

и ФЛ, не синтезированных в гепатоците, через мембрану канальцев осуществляется при участии ЖК: они проникают через мембрану самостоятельно, опережая по времени везикулы, и сольбилизируют везикулы ХС и ФЛ с поверхности мембраны в просвет канальцев, причем ФЛ сольбилизируются в большей степени, чем ХС.

В научных работах последних лет показано, что все липиды желчи преодолевают канальцевый барьер при участии АВС-транспортеров, а взаимодействие липидов происходит уже в просвете канальцев и протоков (рис. 19). На каналикулярной мембране гепатоцита существуют три основных белка-транспортера, участвующих в продвижении липидов в каналцы. BSEP (экспортная помпа ЖК, кодируемая геном ABCB11) осуществляет АТФ-зависимый транспорт ЖК из гепатоцита в каналцы, помогая ЖК преодолеть существующий отрицательный градиент между клеткой и просветом канальца. Попав в каналцы, ЖК разворачивается и взаимодействует с транспортерами MDR3 – Р-гликопротеином (ABCB4) и стеролинами 1 и 2 (ABCG5 / G8), расположенными на другой стороне канальцевой мембраны. Это комплексное взаимодействие ведет к формированию желчной мицеллы, т. к. ABCB4 принимает участие в продвижении ФЛ, а ABCG5/G8 – ХС.

Установлено, что в патогенезе холестаза важную роль играют нарушения гепатобилиарного транспорта и гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений, вызывающая множественные нарушения экспрессии гепатоцеллюлярных белков-переносчиков.

Белки-транспортеры мембраны гепатоцита входят в большое суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров (ABC: ATP-binding cassette). Эти протеины обеспечивают транспорт метаболитов, пептидов, жирных кислот, холестерина и липидов в печени, кишечнике, поджелудочной железе, легких, почках, яичках, плаценте. Идентификация генов белков-переносчиков позволяет лучше понять основы физиологии транспортных систем печени. В течение последних нескольких лет большин-

ство транспортных белков, таких как транспортеры гепатобилиарных ЖК (NTCP и BSEP), органических анионов (OATP2, MRP2, MRP3), органических катионов (MDR1) и фосфолипидов (MDR3), были клонированы из печени грызунов и человека и определены их функции *in vitro*.

ЖК через систему желчных канальцев в составе желчи поступают в двенадцатиперстную кишку, где принимают участие в пищеварении. Боковая цепь ЖК с остатком глицина или таурина гидрофильна, а циклическая часть является гидрофобной. Благодаря такому строению ЖК на поверхности раздела жир/вода ориентируются таким образом, что гидрофобная циклическая часть оказывается погруженной в жир, а гидрофильная боковая цепь – в водную фазу, в результате чего образуется стабильная эмульсия (1 жировая капля дробится более чем на 106 мелких). Эмульгирование жиров ускоряет процессы переваривания липидов, т.к. увеличивается поверхность соприкосновения жира с липазой поджелудочной железы. Наиболее мощное эмульгирующее действие на жиры оказывают щелочные (натриевые или калиевые) соли парных желчных кислот. Желчные кислоты являются активаторами липолитических ферментов (превращение пролипазы в липазу), повышают активность панкреатической липазы в 10-15 раз, а также регулируют перистальтику (моторику) кишечника, обладают бактерицидным действием, подавляя гнилостные процессы.

Желчные кислоты принимают участие во всасывании жиров. Они образуют с жирными кислотами и моноацилглицеринами мицеллы (холеиновые комплексы), которые проникают в клетки слизистой кишечника. Отсюда желчные кислоты поступают в кровь, а с ней – в печень, повторно участвуя в образовании желчи (90-95 % проходят энтерогепатический цикл 5-10 раз за сутки). Небольшая часть желчных кислот (около 0,5 г за сутки) выводится из организма. Это компенсируется синтезом в печени новых желчных кислот в таком же количестве. Фонд желчных кислот обновляется полностью примерно за 10 дней.

За ночной период суток в желчном пузыре накапливается около 4 г ЖК, в то время как для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20-30 г ЖК. Это количество ЖК обеспечивается за счет их энтерогепатической циркуляции.

При нарушении желчеобразования или выделения желчи (например, вследствие закупорки желчного протока камнем) условия переваривания жиров и всасывания продуктов гидролиза ухудшаются и значительная их часть выводится из организма. Значимо ухудшается всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, что ведет к развитию гиповитаминозных состояний.

Около 10% ЖК, которые не абсорбировались в тонкой кишке, переходят в толстую кишку. Соли ЖК в подвздошной и толстой кишках деконъюгируются бактериями. Следует отметить, что илеоцекальный клапан и скорость перистальтики тонкой кишки являются важными факторами, регулирующими скорость продвижения химуса, что в конечном итоге отражается на реабсорбции ЖК энтероцитами и их катаболизме бактериальной флорой.

ЖК играют ключевую роль в поддержании желчи в жидком состоянии. Нарушение энтерогепатической циркуляции, обусловленной синдромом мальабсорбции, резекцией тонкой кишки, воспалительными процессами, особенно в подвздошной кишке, ведет к дефициту ЖК и, как следствие, к камнеобразованию в желчном пузыре.

На генетические дефекты синтеза ЖК приходится приблизительно 1-2% холестатических заболеваний (напр. прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз или болезнь Байлера, дефект амидирования желчных кислот, врожденное нарушение синтеза первичных желчных кислот др.).

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (в англоязычной литературе – *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis* – **PFIC**) представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, которые манифестируют у новорожденных либо в раннем детском возрасте и приводят к формированию цирроза печени в течение, как правило, первого десятилетия жизни (табл. 7).

Таблица 7. Основные характеристики прогрессирующего семейного внутривенного холестаза и врожденного нарушения синтеза желчных кислот (Дегтярева А.В., 2016 г.)

	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3	Врожденное нарушение синтеза первичных желчных кислот
Зуд	Выраженный	Выраженный	Умеренный	Отсутствует
Активность ГГТ	Норма	Норма	Повышена	Норма
Пролиферация канальцев	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует	Отсутствует
Первичные желчные кислоты в сыворотке крови	Очень высокая концентрация	Очень высокая концентрация	Высокая концентрация	Нормальная концентрация или следы
Состав желчи	Низкая концентрация первичных желчных кислот	Очень низкая концентрация первичных желчных кислот	Низкая концентрация фосфолипида в желчи	Следы первичных желчных кислот
Участок хромосомы	18q21-22	2q24	7q21	16p11, 7q32
Ген/белок	FIC 1 (ATP8B1)/тип P АТФ-аза	BSEP 9ABCB 11)/BSEP	MDR3 (ABCB4)/MDR3	-HSD 3β7/3βHSD -AKR1D1/χ4-3 оксостероид-5β-редуктазы
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Местонахождение первичного патологического дефекта	Канальцевая мембрана гепатоцитов	Канальцевая мембрана гепатоцитов	Канальцевая мембрана гепатоцитов	Эндоплазматический ретикулум, цитоплазма
Функциональный дефект	АТФ-зависимый аминокислотный транспортер?	АТФ-зависимый транспортер желчных кислот в желчь	АТФ-зависимая фосфатидилхолиновая транслокация в желчь	Синтез первичных желчных кислот

Врожденное нарушение синтеза первичных желчных кислот характеризуется нарушением синтеза желчных кислот вследствие дефицита 3β-гидрокси-С27-стероиддегидрогеназы/изомеразы, χ4-3 оксостероид-5β-редуктазы, оксистерол-7β-гидрокси-

лазы, лигазы. Клинические проявления заболевания: синдром холестаза при отсутствии зуда, синдром мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов, развитие гепатоцеллюлярной недостаточности и цирроза печени. Для данного заболевания характерны синдром цитолиза, низкая активность ГГТ в сыворотке крови при повышении других маркеров холестаза, нормальный или очень низкий уровень общих желчных кислот в сыворотке крови.

Основные характеристики прогрессирующего семейного внутривенного холестаза и врожденного нарушения синтеза желчных кислот представлены в таблице 7.

Для пациентов с врожденными холестатическими заболеваниями важна ранняя диагностика, т.к. в ряде случаев для эффективного лечения достаточно заместительной терапии препаратами урсодезоксихолевой или холевой кислоты.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ПЕЧЕНИ

Большое разнообразие функций гепатоцитов приводит к тому, что при патологических состояниях печени нарушаются биохимические константы, отражающие изменения многих видов обмена. Поэтому стандартный биохимический анализ крови включает определение различных параметров, отражающих состояние белкового, углеводного, липидного и минерального обмена, а также активность некоторых ключевых ферментов.

Ферменты – это вещества белковой природы, которые обеспечивают нормальное протекание всех химических реакций в организме. Они отличаются высокой специфичностью по отношению к тем субстратам, на которые действуют, что объясняется их белковой природой и уникальной трехмерной пространственной

организацией молекулы белка. Геометрическая форма активного центра ферментов, т.е. той части белковой молекулы, которая непосредственно взаимодействует с субстратом, должна полностью соответствовать форме молекулы субстрата. Вот почему малейшие нарушения вторичной или третичной структуры молекулы фермента приводят к значительному снижению его активности.

На активность фермента влияют разные факторы: 1) наличие температурного оптимума; 2) рН среды, ее ионный состав; 3) концентрация реагирующих субстратов; 4) действие на ферменты их ингибиторов или активаторов, а также наличие в составе активного центра некоторых ферментов кофакторов (витаминов, нуклеотидов, ионов металлов), которые также необходимы для проявления активности ферментов. Изменения активности ферментов в одних случаях можно рассматривать как следствие, в других – как причину различных патологических состояний.

Большая часть ферментов в крови – это клеточные ферменты, попадающие в кровь в результате секреции или разрушения клеток. Несмотря на то что концентрация ферментов в клетках значительно выше, чем в сыворотке, в норме только очень незначительная активность регистрируется в крови. Причинами повышения уровня ферментов в сыворотке крови при патологии являются прямое поражение клеточных мембран, в частности вирусами и химическими соединениями, гипоксия и ишемия тканей. Иногда активность ферментов увеличивается в результате их повышенного синтеза в тканях. Определение активности тех или иных ферментов в сыворотке крови позволяет судить о характере и глубине поражения различных компонентов гепатоцитов.

Ферменты в зависимости от их локализации можно разделить на несколько групп:

- 1) **универсально распространенные ферменты**, активность которых обнаруживается не только в печени, но и в других органах: аминотрансферазы, фруктозо-1-6-дифосфатаальдолаза;
- 2) **печеночноспецифические (органоспецифические) ферменты**, их активность исключительно или наиболее высоко

выявляется в печени. К ним относятся холинэстераза, орнитин-карбамилтрансфераза, сорбитдегидрогеназа и др.;

- 3) **клеточноспецифические ферменты** печени относят преимущественно к гепатоцитам, купферовским клеткам или желчным канальцам (5-нуклеотидаза, аденозинтрифосфатаза);
- 4) **органеллоспецифические ферменты** являются маркерами определенных органелл гепатоцита: митохондриальных (глутаматдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза), лизосомальных (кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза), микросомальных (глюкозо-6-фосфатаза).

Подобная классификация не лишена недостатков хотя бы потому, что ряд печеночноспецифических ферментов не является абсолютно специфичными для печени (табл. 8). Ее несомненное достоинство в том, что она значительно расширяет и детализирует оценку функциональных повреждений гепатоцитов с помощью сывороточной ферментограммы.

Исходя из выше изложенного, следует, что в большинстве случаев отклонения активности сывороточных ферментов от «нормы» неспецифичны и могут быть вызваны различными причинами. Поэтому следует с большой осторожностью относиться к интерпретации этих отклонений, сопоставляя их с клинической картиной заболевания и данными других лабораторных и инструментальных методов исследования.

В связи с использованием в клинических лабораториях разных методов исследования ферментов и единиц измерения их активности целесообразно каждый раз, получив результаты анализа, уточнить, каким методом и в каких единицах была измерена активность фермента, и сопоставить полученное значение с «нормой», принятой в данной лаборатории.

Отдельное место занимает макроэнзимемия – редкое и крайне сложное для дифференциальной диагностики состояние, при котором происходит комплексообразование молекул того или иного фермента с иммуноглобулинами или небелковыми веществами. Описаны клинические наблюдения макро-КФК-емии, макро-

ЛДГ-емии, макро-АСТ-емии, макро-ГГТ-емии, макроамилаземии. Макроэнзимемии сложны для диагностики и дифференциальной диагностики и ведут к проведению инвазивных методов обследования и необоснованному лечению.

Таблица 8. Специфичность ферментов и их диагностическое значение

Фермент	Орган	Диагностическое значение
α-амилаза	Поджелудочная железа, слюнные железы	Панкреатит, паротит
Липаза	Поджелудочная железа	Панкреатит
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Печень	Разрушение гепатоцитов
Аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Печень, скелетная мускулатура, сердечная мышца, почки	Разрушение гепатоцитов, патология мышц и почек, инфаркт миокарда
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Скелетная мускулатура, сердечная мышца, печень, эритроциты, тромбоциты, лимфатические сосуды	Патология мышц, инфаркт миокарда, разрушение гепатоцитов, гемолиз, неэффективный эритропоэз, лимфомы
Холинэстераза	Печень	Отравление фосфоорганическими соединениями, заболевания печени
γ-глутамил-транспептидаза (ГГТ)	Печень	Патология гепатобилиарной системы, алкоголизм, патология поджелудочной железы
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	Печень, билиарная система, костная ткань, кишечник, почки, лейкоциты	Патология гепатобилиарной системы, костной системы, почек, синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, заболевания крови
Креатинкиназа (КК)	Скелетные мышцы, сердце, головной мозг	Патология сердца и мышечной ткани, заболевания нервной системы
Кислая фосфатаза (КФ)	Простата, костная ткань	Патология простаты, метаболические заболевания, патология костной ткани

В основе выявления макроэнзимемии лежит выявление отличий молекулы макрофермента от молекулы обычного фермента. Некоторые из этих методов являются прямыми, т.е. такими, которые позволяют непосредственно определить присутствие в крови ферментного комплекса, имеющего гораздо более высокий молекулярный вес, чем молекула нормального фермента. В основу прямого метода положено разделение белков сыворотки по молекулярному весу. Другие же методы являются

непрямыми, так как выявление макроэнзима в крови проводится не путем выявления самого ферментного комплекса, а основывается на выявлении какого-либо из свойств макроэнзима. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение и влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок.

В некоторых ситуациях повышение ферментов является физиологическим: например, уровень щелочной фосфатазы повышен у подростков в период вытяжения (период ускорения роста), у здоровых женщин во время третьего триместра беременности (за счет плаценты).

Большое значение в диагностике заболеваний печени имеют анамнестические данные и клиническая картина заболевания. Из анамнеза следует попытаться узнать о факторах риска заболеваний печени, обращая особое внимание на семейный анамнез, прием лекарств, витаминов, растительных добавок, наркотиков, алкоголя, трансфузии препаратов крови, патологические результаты печеночных проб в прошлом и симптоматику заболеваний печени. Клиническое обследование позволяет диагностировать до 50-60% патологических состояний. Более детальная дифференциальная диагностика основана на иммунохимических методах. Они позволяют детализировать характер вирусной, а также паразитарной инфекции, определить локализацию неопластического процесса, определить этиологию аутоиммунного заболевания, уточнить вид нарушения наследственных заболеваний обмена веществ.

При оценке биохимического анализа крови выделяют 4 синдрома:

- синдром цитолиза;
- синдром холестаза;
- синдром печеночной недостаточности;
- мезенхиально-воспалительный синдром.

Разберем подробно показатели каждого биохимического синдрома.

СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА

Синдром цитолиза – это синдром, обусловленный нарушением проницаемости клеточных мембран, распадом мембранных структур или некрозом гепатоцитов с выходом в плазму ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, альдолазы и др.).

Аминотрансферазы: аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза

Референтные значения: у новорожденных детей до 1 мес. – менее 80 Ед/л; от 2 мес. до 12 мес. – менее 70 Ед/л, с 1 года до 14 лет – менее 45 Ед/л, у женщин – менее 40 Ед/л, у мужчин – менее 50 Ед/л.

В клинической практике широко применяется одновременное определение уровня двух трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови.

Ферменты АЛТ и АСТ содержатся практически во всех клетках человеческого организма. Однако самый высокий уровень фермента АЛТ содержится в печени, поэтому уровень данного энзима служит специфическим маркером поражения печени. В свою очередь, АСТ помимо печени (в порядке снижения концентрации) содержится в сердечной и скелетных мышцах, почках, поджелудочной железе, легких, лейкоцитах и эритроцитах.

В печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ – в цитоплазме и в митохондриях. Более 80% печеночной АСТ представлено именно митохондриальной фракцией.

В норме постоянство концентрации трансаминаз в плазме крови отражает равновесие между их высвобождением вследствие физиологического апоптоза состарившихся гепатоцитов и элиминацией. Соотношение синтеза АСТ/АЛТ в печени равно 2,5/1. Однако при нормальном обновлении гепатоцитов уровни АСТ и АЛТ в плазме крови практически одинаковы (30-40 Ед/л) из-за более короткого периода полувыведения АСТ (18 против 36 ч у АЛТ).

При заболеваниях печени в первую очередь и наиболее значительно повышается активность АЛТ по сравнению с АСТ. Напри-

мер, при остром гепатите, независимо от его этиологии, активность аминотрансфераз повышается у всех больных, однако преобладает уровень АЛТ, содержащейся в цитоплазме, вследствие ее быстрого выхода из клетки и поступления в кровяное русло. Таким образом, по уровню АЛТ судят о биохимической активности заболевания печени. Повышение показателя в 1,5-4 раза от верхней границы нормы свидетельствует о минимальной активности процесса, в 5-10 раз – об умеренной и более 10 раз – о высокой биохимической активности. Повышение активности трансаминаз, наблюдающееся свыше 6 месяцев, является биохимическим признаком хронического гепатита.

Некоторые лекарственные препараты (напр. вальпроаты) метаболизируются в митохондриях гепатоцитов, поэтому ранним лабораторным маркером гепатотоксичности может быть лишь изолированное повышение АСТ.

Помимо патологии печени АСТ служит одним из ранних маркеров повреждения сердечной мышцы (повышается у 93-98% больных в пределах 2-20 норм); специфичность его невысока. Уровень АСТ в сыворотке крови возрастает через 6-8 часов после начала болевого приступа, пик приходится на 18-24 часа, активность снижается до нормальных значений на 4-5-й день. Нарастание активности фермента в динамике может свидетельствовать о расширении очага некроза, вовлечении в патологический процесс других органов и тканей, например печени.

Интенсивные мышечные упражнения с чрезмерной нагрузкой также могут вызвать преходящее увеличение уровня АСТ в сыворотке крови. Миопатии, дерматомиозиты и другие заболевания мышечной ткани вызывают повышение трансаминаз, преимущественно за счет АСТ.

Умеренное увеличение активности АСТ (в 2-5 раз от верхней границы нормы) отмечается при острых панкреатитах и гемолитических анемиях.

При латентных формах цирроза печени повышения активности ферментов, как правило, не наблюдают. При активных формах

стойкий, хотя и незначительный подъем активности аминотрансфераз выявляют в 74-77% случаев. Как правило, преобладает активность АСТ над АЛТ в 2 и более раз.

Снижение активности АЛТ и АСТ имеет место при недостаточности пиридоксина (витамина В6), при почечной недостаточности, беременности.

Ниже приведены печеночные и внепеченочные причины повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови (табл. 9).

Таблица 9. Причины повышения уровня аминотрансфераз

Печеночные причины	Внепеченочные причины
Хронические вирусные гепатиты (В, С, цитомегаловирус, др.)	Патология сердца (острый инфаркт миокарда, миокардит)
Хронические инфекции и паразитарные заболевания (эхинококкоз, токсоплазмоз и др.)	Повышенная физическая нагрузка
Неалкогольный стеатогепатит	Наследственные нарушения мышечного метаболизма
Аутоиммунные заболевания печени	Приобретенные мышечные заболевания
Злоупотребление алкоголем	Травма и некроз мышц
Прием лекарственных препаратов	Целиакия
Метаболические заболевания печени (галактоземия, фруктоземия, гликогенозы, дефицит альфа-антитрипсина, аминокислотопатии, нарушение цикла мочевины, нарушение окисления жирных кислот, митохондриальная гепатопатия, некоторые лизосомные заболевания (болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика, дефицит кислой липазы и др.), муковисцидоз, синдром Швахмана-Даймонда, гемохроматоз, болезнь Вильсона	Тяжелые ожоги
Врожденные и приобретенные дефекты сосудов системы воротной вены (болезнь Бадда-Киари и др.)	Гемолиз эритроцитов
Цирроз печени	Нарушение кислотно-щелочного равновесия
Опухоли печени	Сепсис

Помимо оценки уровня трансаминаз в клинической практике широко применяется коэффициент де Ритиса – отношение АСТ к АЛТ (АСТ/АЛТ). В норме значение этого коэффициента составляет 0,8-1,33. Следует отметить, что расчет коэффициента де Ритиса целесообразен только при выходе АСТ и/или АЛТ за пределы референтных значений.

У новорожденных детей соотношение АСТ/АЛТ обычно превышает 3,0, однако к пятому дню жизни снижается до 2,0 и ниже. Персистирующее высокое значение может указывать на неонатальную асфиксию.

При поражениях печени с разрушением гепатоцитов преимущественно повышается АЛТ, коэффициент де Ритиса снижается до 0,2-0,5. При патологии сердца преобладает уровень АСТ и коэффициент де Ритиса повышается. Однако для точной дифференциальной диагностики этот коэффициент непригоден, т.к. нередко при алкогольном поражении печени (алкогольный гепатит, цирроз печени) и неалкогольной жировой болезни печени также преобладает повышение АСТ и коэффициент де Ритиса составляет 2,0-4,0 и более. Значение данного коэффициента выше нормы также часто наблюдается при обтурационных желтухах, холециститах, циррозах, когда абсолютные значения АЛТ и АсАТ невелики.

Таким образом:

1. При остром вирусном и хроническом гепатитах, особенно на ранних стадиях, активность АЛТ выше, чем АСТ (коэффициент де Ритиса меньше 1,0). Тяжелое поражение печени может изменить это соотношение.
2. При алкогольном гепатите и циррозе нередко активность АСТ оказывается выше, чем АЛТ (коэффициент де Ритиса больше 1,5).
3. При остром ИМ активность АСТ выше, чем АЛТ (коэффициент де Ритиса больше 1,5).

ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА

Референтные значения ЛДГ для новорожденных – до 600 Ед/л, у детей до 12 лет активность ЛДГ – 300 Ед/л, для детей старше 12 лет и у взрослых норма ЛДГ – до 230 Ед/л.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – гликолитический цинксодержащий фермент, обратимо катализирующий окисление L-лактата в пируват (рис. 9), широко распространен в организме человека. Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени. ЛДГ содержится не только в сыворотке, но и в значительном количестве в эритроцитах, поэтому сыворотка для исследования должна быть без следов гемолиза.

При электрофорезе или хроматографии удастся обнаружить 5 изоферментов ЛДГ, отличающихся по своим физико-химическим свойствам. Наибольшее значение имеют два изофермента – ЛДГ₁ и ЛДГ₅. Фракция ЛДГ₁ более активно катализирует обратную реакцию превращения лактата в пируват. Она в большей степени локализуется **в сердечной мышце** и некоторых других тканях, в норме функционирующих в аэробных условиях. В связи с этим миокардиальные клетки, обладающие богатой митохондриальной системой, окисляют в цикле трикарбоновых кислот не только пируват, образующийся в результате протекающего в них самих процесса гликолиза, но и лактат, образующийся в других тканях. Фракция ЛДГ₅ более эффективно катализирует прямую реакцию восстановления пирувата в лактат. Она локализуется преимущественно **в печени, в скелетных мышцах**. Последние нередко вынуждены функционировать в анаэробных условиях (при значительном физическом напряжении и быстро наступающем утомлении). Образующийся при этом лактат с кровотоком попадает в печень, в которой он используется для процесса глюконеогенеза (ресинтеза глюкозы), а также в сердце и другие ткани, где происходит его преобразование в пируват и вовлечение в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).

Любое повреждение клеток тканей, содержащих большое количество ЛДГ (сердце, скелетные мышцы, печень, эритроциты), приводит к повышению активности ЛДГ и ее изоферментов в сыворотке крови. Наиболее частыми причинами **повышения активности ЛДГ** являются:

1. Поражение сердца (острый инфаркт миокарда, миокардит, застойная сердечная недостаточность); в этих случаях обычно преобладает повышение активности ЛДГ₁ и/или ЛДГ₂.
2. Поражение печени (острые и хронические гепатиты, цирроз печени, опухоли и метастазы печени), когда преимущественно увеличивается изофермент ЛДГ_{4,5}.
3. Повреждение скелетных мышц, воспалительные и дегенеративные заболевания скелетных мышц (преимущественно увеличение изофермента ЛДГ_{4,5}).

4. Заболевания крови, сопровождающиеся распадом клеток крови: острый лейкоз, гемолитическая анемия, В₁₂-дефицитная анемия, серповидноклеточная анемия, а также заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся разрушением тромбоцитов (массивная гемотрансфузия, эмболия легочной артерии, шок и др.). В этих случаях может преобладать повышение активности ЛДГ_{2,3,4}.
5. Острый панкреатит.
6. Заболевания легких (пневмония и др.).
7. Инфаркт почки.
8. Опухоли (повышенный уровень ЛДГ наблюдается у 27% опухолей в 1-й стадии и у 55% метастатических семином).

Следует помнить, что многие заболевания сердца, скелетных мышц, печени и крови могут сопровождаться повышением активности в сыворотке крови общей ЛДГ без отчетливого преобладания какого-либо из ее изоферментов.

Повышенную активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдают у беременных, новорожденных, после гемотрансфузии, у лиц после интенсивных физических нагрузок.

ГЛУТАМАТДЕГИДРОГЕНАЗА

Референтные величины активности ГлДГ в сыворотке крови – менее 4 МЕ/л.

Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) – митохондриальный фермент, который катализирует превращение глутамата в α-кетоглутаровую кислоту. Фермент содержится в нервных клетках, миокарде, скелетных мышцах, но наибольшее его количество находится в клетках печени – гепатоцитах.

Повышенный уровень ГлДГ в сыворотке крови указывает на повреждение печени. Поскольку фермент является митохондриальным, то степень повышения его активности отражает глубину и тяжесть патологического процесса.

При вирусном гепатите активность ГлДГ повышается в крови в первые сутки желтушного периода. Степень ее повышения зависит от тяжести вирусного гепатита, особенно высокие показатели выявляют при развитии печеночной недостаточности.

Высокую активность ГлДГ отмечают у больных первичным и метастатическим раком печени. При обострении хронического персистирующего гепатита повышение активности ГлДГ либо отсутствует, либо бывает незначительным. При циррозе печени в стадии декомпенсации подъем активности ГлДГ бывает значительным, причем высокая активность фермента рассматривается как неблагоприятный признак.

Алкогольная интоксикация также сопровождается значительным увеличением активности ГлДГ в крови.

Для установления этиологии повышения уровня трансаминаз рекомендуется проведение дополнительных лабораторных проб (маркеры холестаза, вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний, липидограмма крови, определение уровня α 1-антитрипсина, церулоплазмينا, ферритина и др.) и инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости, пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата).

Длительное повышенное разрушение гепатоцитов, сопровождающееся воспалительной реакцией и цитолизом, в конечном итоге ведет к развитию фиброза и цирроза.

Лечение заболеваний печени должно быть комплексным и включать этиотропную терапию (после постановки диагноза) и патогенетическую терапию (с момента выявления цитолиза).

С целью повышения устойчивости печени к патологическим воздействиям используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СИНДРОМЕ ЦИТОЛИЗА

Таблица 10. Эффективность гепатопротекторов при синдроме цитолиза (по С.В. Морозову с соавт., 2011 г. и Н.Б. Губергриц, 2012 г.)

Препараты	Синдром цитолиза
Липоевая кислота	±
ЭФЛ	+
Препараты животного происхождения	+
Силимарин	+
L-орнитин L-аспартат	±
Адеметионин	+
УДХК (Урсодезоксихолевая кислота)	+

Примечание:

(+) – положительный терапевтический эффект;

(±) – относительный терапевтический эффект.

Механизмы действия гепатопротекторных препаратов при синдроме цитолиза

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) представляют собой очищенную смесь полиненасыщенных фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина), которые получают из бобов сои. ЭФЛ соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам. ЭФЛ восстанавливают дефицит пула фосфолипидов в организме, которые идут в качестве строительного материала для клеточных мембран, поддерживая их текучесть, а также являются мишенью для продуктов перекисного окисления липидов, уменьшая проявления окислительного стресса.

Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью, нейтрализует свободные радикалы в печени, препятствует разрушению клеточных структур. Специфически стимулирует РНК-полимеразу и активи-

рует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах. Стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию клеток печени. Силимарин является специфическим антидотом при отравлении бледной поганкой (препятствует проникновению в клетку ядов бледной поганки: фаллоидина и аманитина).

Адеметионин – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина в количестве до 8 г/сут и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, но больше всего в местах его образования и потребления: в печени и головном мозге. Играет центральную роль в промежуточном метаболизме и уступает только АТФ по универсальности в отношении участия в разнообразных биохимических реакциях. Молекула S-аденозил-L-метионина донирует метильную группу в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран белков, гормонов, нейромедиаторов и др. (трансметилирование). Является предшественником физиологических тиоловых соединений – цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), КоА и др. в реакциях транссульфатирования. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом. Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных приемом гепатотоксичных лекарственных препаратов (парацетамол, цитостатические препараты и др.).

Важно отметить, что предпочтительным является парентеральный путь применения адеметионина, т.к. его биодоступность при пероральном приеме снижается.

В случае клинической необходимости назначения адеметионина в детской практике вопрос решается через консилиум или при разрешении локального этического комитета при информированном

согласии родителей. Наши клинические наблюдения за детьми показали положительный эффект от применения адеметионина в виде снижения ЩФ, γ-ГТ, нормализации АЛТ и АСТ. Ни у одного из наблюдаемых нами пациентов не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Детям до 10 кг назначается 50-100 мг/сут, от 10 до 20 кг – 100-200 мг/сут, выше 20 кг – 200-400 мг/сут.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – нетоксичная, третичная, гидрофильная желчная кислота. Мембраностабилизирующий эффект УДХК обусловлен способностью препарата модулировать структуру и состав богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи. Конъюгаты УДХК защищают холангиоциты от повреждающего влияния ЖК путем стимуляции базолатеральной секреции и снижения холангиоцеллюлярной концентрации гидрофобных ЖК. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

УДХК посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth receptor) и MARK (mitogen-activated proteinkinases) вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Терапия УДХК снижает риск развития онкологических процессов, в частности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при хроническом вирусном гепатите С у пациентов, не ответивших на противовирусную терапию.

Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов. УДХК показано при лечении аутоиммунных заболеваний печени.

Урсофальк является референтным препаратом УДХК. Большая часть исследований (более 4000 научных работ) по эффек-

тивности и безопасности применения УДХК в Европе проведена именно на препарате Урсофальк. Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны быть представлены с доказательствами о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

При синдроме цитолиза тяжелой степени наиболее выраженный положительный эффект наблюдается при одновременном назначении адеметионина (парентерально) с УДХК.

СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Синдром холестаза обусловлен как нарушением желчевыделительной функции гепатоцитов и поражением желчных канальцев (внутрипеченочный холестаз), так и нарушением оттока желчи по печеночным и общему желчному протокам вследствие их обтурации (внепеченочный холестаз). Ферменты щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтрансфераза (ГГТ), лейцинаминопептидаза (ЛАП) и 5-нуклеотидаза локализованы в мембранах клеток желчных ходов и эпителия синусоидов, поэтому при холестазе под влиянием компонентов желчи они переходят в кровь. Кроме того, при холестатическом синдроме оценивается уровень желчных кислот (ЖК), билирубина, холестерина (ХС), фосфолипидов и β -липопротеидов.

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА

Референтные значения ЩФ для новорожденных – до 370 Ед/л, у детей до 1 года – 80-470 Ед/л, дети от 1 года до 10 лет – 65-360 Ед/л, от 10 до 15 лет – до 440 Ед/л, старше 15 лет – до 130 Ед/л, у беременных в третьем триместре – до 250 Ед/л.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений. Название ЩФ получила в связи с тем, что для нее оптимальный pH – 8,6-10,1. Фермент расположен на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. Двухвалентные ионы, такие как Mg^{2+} ,

Co^{2+} , Mn^{2+} , являются активаторами фермента, Zn^{2+} входит в структуру активного центра. Фосфаты, бораты, оксалаты подавляют активность всех форм фермента. Период полураспада фермента составляет приблизительно 7 дней. Щелочная фосфатаза содержится практически во всех органах, но максимальная ее активность выявляется в **гепатобилиарной системе, костной ткани, кишечнике, плаценте, лактирующей молочной железе**. Для диагностических целей чаще всего проводят определение активности костной и печеночной форм щелочной фосфатазы.

Костную щелочную фосфатазу продуцируют остеобласты – крупные одноядерные клетки, лежащие на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Видимо, благодаря внеклеточному расположению фермента в процессе кальцификации можно проследить прямую связь между заболеванием кости и активностью фермента в сыворотке крови.

Активность печеночной формы фосфатазы наиболее часто повышается вследствие повреждения или деструкции гепатоцитов (печеночно-клеточный механизм) или нарушения транспорта желчи (холестатический механизм). Печеночно-клеточный механизм повышения активности щелочной фосфатазы играет ведущую роль при вирусных и аутоиммунных гепатитах, токсических и лекарственных повреждениях печени.

Патологические состояния, при которых повышается ЩФ, представлены в таблице 11.

Учитывая широкий спектр причин, вызывающих повышение ЩФ, данный фермент необходимо одновременно смотреть с другими маркерами холестаза (5-нуклеотидазой, лейцинаминопептидазой или γ -глутамилтранспептидазой). Уровни данных энзимов обычно повышаются параллельно с повышением уровня щелочной фосфатазы у пациентов с заболеваниями печени, но не повышены у пациентов с заболеваниями костей.

Таблица 11. Причины повышения уровня щелочной фосфатазы

Внепеченочное повышение ЩФ	Гепатобилиарные причины повышения ЩФ
Болезни крови: I, II стадии болезни Ходжкина, лимфогранулематоз, другие заболевания крови	Обструкция желчных протоков (опухоль головки ПЖ, камень в общем желчном протоке, первично-склерозирующий холангит, стриктура желчных протоков, атрезия желчных протоков)
Заболевания кишечника: синдром мальабсорбции, воспалительные и инфекционные заболевания кишечника	Внутрипеченочный холестаз: лекарственный гепатит (некоторые антибиотики, гормональные контрацептивы, др.), первичный билиарный цирроз, отторжение печени после трансплантации
Патология костной системы: переломы, остеомиелит, рахит, болезнь Педжета, остеогенная саркома, метастазы в кости	Инфекционные и неинфекционные заболевания печени (острый и хронический вирусные гепатиты, некоторые наследственные заболевания обмена веществ и др.)
Застойная сердечная недостаточность	Аутоиммунные гепатиты
Гиперпаратиреоз	Инфильтративные заболевания печени (рак)
	Цирроз печени

Следует отметить, что физиологическое повышение щелочной фосфатазы отмечается во время интенсивного роста (напр. подростки), у женщин в третьем триместре беременности (из-за притока плацентарной щелочной фосфатазы в кровь).

Низкий уровень ЩФ в сыворотке крови отмечается при гипотиреозе, пернициозной анемии, дефиците цинка, врожденной гипофосфатазии.

ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА

Референтные значения γ -глутамилтранспептидазы – 66-106 МЕ.

γ -глутамилтранспептидаза (γ -глутамилтрансфераза, ГГТ) катализирует перенос γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту, другой пептид или иной субстрат. В организме человека фермент участвует в метаболизме глутатиона – пептида, состоящего из остатков глутаминовой кислоты, цистеина, глицина, который играет важную роль во многих обменных процессах.

Наиболее высокая активность ГГТ обнаружена в почках: в 7000 раз выше, чем в сыворотке крови. Содержание ГГТ в сыворотке крови здорового человека обычно незначительно и связано с ее экскрецией из клеток печени, где активность фермента в 200–500 раз выше. Кроме того, ГГТ содержится в клетках поджелудочной железы (в 600 раз выше, чем в сыворотке крови). Незначительная активность фермента регистрируется в кишечнике, мозге, сердце, селезенке, простате и скелетных мышцах. В тканях простаты высокое содержание ГГТ, поэтому у мужчин в норме активность ГГТ примерно на 50% выше, чем у женщин. В клетке ГГТ локализована в мембране, лизосомах и цитоплазме, причем мембранная локализация фермента характерна для клеток с высокой секреторной, экскреторной или (ре-) абсорбционной способностью.

Несмотря на то что активность фермента наиболее высока в почках, источник сывороточной активности ГГТ – преимущественно гепатобилиарная система. Данный фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем щелочная фосфатаза.

Как правило, при острых гепатитах активность ГГТ повышается раньше, чем активность АСТ и АЛТ. На пике заболевания активность ГГТ ниже (повышена в 2-5 раз), чем активность аминотрансфераз, и нормализуется значительно медленнее. Это позволяет использовать ГГТ для контроля за выздоровлением больного.

Наиболее высокую активность ГГТ (в 5-30 раз выше референтного интервала) наблюдают при внутри- и внепеченочном холестазе. Несколько меньшие значения активности фермента регистрируют при первичных опухолях печени. При злокачественных опухолях другой локализации постепенное увеличение активности ГГТ указывает на наличие метастазов в печени. Активность ГГТ может быть использована в качестве маркера рака поджелудочной и предстательной железы, т.к. отражает ремиссию и рецидивы заболевания.

В связи с тем что ГГТ помимо клеточной мембраны содержится в микросомах гепатоцитов, лекарственные препараты из группы

индукторов микросомального окисления способны стимулировать ее активность. К индукторам микросомальных ферментов печени относятся снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), противосудорожные (фенитоин), противовоспалительные (диклофенак, парацетомол), некоторые антибиотики, гормональные препараты. Поэтому определение активности ГГТ используют для установления гепатотоксичности – она повышается в 90% случаев. В большинстве случаев у таких больных в крови одновременно повышается и активность трансаминаз.

Особенно чувствительна активность ГГТ к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность ГГТ в сыворотке крови коррелирует с количеством принимаемого алкоголя. Тест особенно ценен для контроля лечения алкоголизма. Прекращение приема алкоголя снижает активность фермента приблизительно на 50% в течение 10 дней.

Уровень ГГТ может увеличиваться в 5-15 раз и при острых и хронических панкреатитах, а также в случаях злокачественных заболеваний поджелудочной железы.

Наиболее значимые патологические состояния, вызывающие повышение ее активности, приведены ниже:

- обтурация внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков;
- заболевания печени (острые и хронические гепатиты, лекарственные поражения печени, цирроз печени, опухоли и метастазы в печень);
- панкреатиты и опухоли поджелудочной железы;
- интоксикация этанолом (даже при умеренном употреблении алкоголя).

ЛЕЙЦИНАМИНОПЕПТИДАЗА

Референтные значения лейцинаминопептидазы в норме – 15-40 МЕ/л.

Лейцинаминопептидаза (ЛАП) – это протеолитический фермент, гидролизующий тканевые аминокислоты от N-терминальных белков и полипептидов. Этот фермент обнаружен во всех тканях человека. Самые высокие концентрации фермента выявляются в печени (в основном в желчном эпителии), почках, тонкой кишке.

Сывороточную активность ЛАП в клинической практике определяют в основном для подтверждения синдрома холестаза. ЛАП имеет примерно такое же клиническое значение, как и щелочная фосфатаза. Однако активность ЛАП при заболеваниях костной ткани практически не меняется. Поэтому определение ЛАП используется для дифференциальной диагностики заболеваний гепатобилиарной системы и костной ткани, когда повышена активность щелочной фосфатазы. ЛАП повышается при механической желтухе, при метастазах в печень, даже в отсутствие желтухи, тогда как при других заболеваниях печени, например при гепатите и циррозе, ее активность повышается в значительно меньшей степени.

Активность ЛАП также может повышаться при острых панкреатитах и холециститах, у больных саркоидозом, системной красной волчанкой, инфекционным мононуклеозом, при опухолях различной локализации.

Активность ЛАП возрастает на поздних стадиях беременности, что связано с появлением плацентарной формы фермента в сыворотке крови.

5-НУКЛЕОТИДАЗА (5-НТ)

Референтные значения 5-нуклеотидазы в норме – 2-17 МЕ/л.

5-нуклеотидаза (5-НТ) – фермент, катализирующий гидролиз нуклеотид-5-фосфатов. Фермент распространен во многих тканях организма (печень, мозг, мышцы, почки, легкие, щитовидная железа, аорта). В печени фермент присутствует в желчных канальцах, синусах и клетках Купфера. Повышение активности 5-нуклеотидазы происходит параллельно активности щелочной фосфатазы при холестазах любой локализации, но данный

фермент более чувствителен к первичному и вторичному билиарному циррозу, а также к хроническому активному гепатиту. Главное отличие 5-нуклеотидазы от щелочной фосфатазы – отсутствие активности при патологии костной системы.

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Референтные значения желчных кислот в норме – 2,5-6,8 мкмоль/л

Желчные кислоты (ЖК) являются надежным маркером холестаза любой этиологии (гепатиты вирусного и токсического генеза, билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, длительная подпеченочная механическая желтуха, поражение печени при алкоголизме, гепатоцеллюлярная карцинома, острый холецистит, муковисцидоз и др.). Прием некоторых групп лекарственных препаратов может влиять на концентрацию желчных кислот в крови. Так, повышают результат теста циклоспорин, изониазид, метотрексат, рифампицин, фузидиновая кислота, понижает холестирамин.

При болезнях печени нарушается удаление желчных кислот из крови воротной вены, что обусловлено как поражением паренхимы, так и портокавальными шунтами. Кроме того, желчные кислоты поступают обратно в кровь из поврежденных гепатоцитов или из желчных путей при их обструкции.

С накоплением в тканях токсичных желчных кислот в настоящее время связывают развитие кожного зуда при синдроме холестаза. Выраженность его может быть разной: от эпизодического, не замечаемого пациентом, до тяжелого, инвалидизирующего (например, при первичном билиарном циррозе).

В таблице 12 приведены биохимические показатели при разных формах холестаза.

Однако при некоторых холестатических заболеваниях печени, обусловленных дефектом синтеза желчных кислот, уровень ГГТ в сыворотке крови может быть низким или в пределах референтных значений.

Таблица 12. Лабораторные показатели разных форм холестаза

Форма холестаза	Показатели лабораторных тестов
Холестаз без желтухи	ЩФ ↑, ЛАП ↑, ГГТ ↑
Холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов	ЩФ ↑, ЛАП ↑, ГГТ ↑, АЛТ ↑, АСТ ↑, ГлДГ ↑
Холестаз с желтухой	ЩФ ↑, ГГТ ↑, билирубин ↑, ХС ↑
Холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов	ЩФ ↑, ГГТ ↑, билирубин ↑, ХС ↑, АЛТ ↑, АСТ ↑, ГлДГ ↑

К дополнительным маркерам холестаза относятся билирубин, холестерин, фосфолипиды и β-липопротеиды. Однако эти показатели могут рассматриваться как маркеры холестаза только при их одновременном повышении с другими биохимическими показателями (ЩФ, ГГТ, 5-НТ, ЛАП).

При выраженном холестаза уровень холестерина может повышаться до 2-4 норм и выше. В свою очередь, изолированное повышение холестерина имеет другие причины и не свидетельствует о наличии холестаза у пациента. Учитывая тот факт, что холестерин синтезируется в печени, в случае тяжелой печеночно-клеточной недостаточности даже выраженный холестаз может не сопровождаться повышением холестерина (чаще отмечается его снижение в рамках гепатодепрессивного синдрома).

БИЛИРУБИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные значения концентрации общего билирубина в сыворотке крови у новорожденных детей на первые сутки жизни – до 68 мкмоль/л, у взрослых – 3,4-20,5 мкмоль/л.

Исследование уровня общего билирубина и его фракций проводят для дифференциальной диагностики желтух. В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови – неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой), гипербилирубинемия классифицируют как неконъюгированную и конъюгированную соответственно.

Метаболизм билирубина подробно описан в главе «Пигментный обмен в печени».

Гипербилирубинемия характерна для многих наследственных заболеваний обмена веществ (дефицит α 1-антитрипсина, галактоземия, тирозинемия, болезнь Байлера, пероксисомные заболевания, болезнь Ниманна-Пика и др.)

Прямой билирубин в сыворотке крови

Референтные значения содержания прямого билирубина в сыворотке крови – 0-0,2 мг/дл или 0-3,4 мкмоль/л.

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 глюкуроны билирубина, вследствие чего количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено выделение желчи, 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.

Преимущественно прямая гипербилирубинемия.

I. Нарушение экскреции билирубина в желчь.

A. Наследственные нарушения.

- Синдром Дабина-Джонсона.
- Синдром Ротора.
- Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз.

Б. Приобретенные нарушения.

- Поражение паренхимы печени (например, при вирусном или лекарственном гепатите, циррозе печени).
- Прием некоторых препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены, хлорпромазин).
- Алкогольное поражение печени.

- Сепсис.
- Послеоперационный период.
- Парентеральное питание.
- Холестаз беременных.

II. Патология желчных протоков.

- Пороки развития желчных путей (стриктуры, атрезия, кисты желчных протоков).
- Билиарный цирроз печени (первичный или вторичный).
- Первичный склерозирующий холангит.
- Болезнь Кароли (врожденное расширение желчных протоков).
- Холедохолитиаз.
- Злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска).
- Гельминтозы (печеночные трематодозы, аскаридоз).

Б. Сдавление.

- Злокачественные новообразования (рак поджелудочной железы, лимфомы, метастазы в лимфатические узлы ворот печени).
- Воспаление (панкреатит).

Непрямой билирубин в сыворотке крови

Референтные значения концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови – менее 3,4-17,1 мкмоль/л.

Исследование **непрямого билирубина (НБ)** играет важнейшую роль в диагностике гемолитических анемий. Повышение концентрации НБ при гемолитической анемии обусловлено интенсивным его образованием вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества глюкуроноидов билирубина. Содержание непрямого билирубина повышается при желтухе новорожденных, синдромах Жильбера, Криглера-Найяра. При перечисленных синдромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Преимущественно непрямая гипербилирубинемия.

I. Повышенное образование билирубина.

- Гемолиз.
- Неэффективный эритропоэз.
- Талассемия.

II. Сниженный захват билирубина в печени.

- Длительное голодание.
- Сепсис.
- Конкурентная связь белков с лекарствами.

III. Нарушение конъюгации билирубина.

А. Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы.

- Синдром Жильбера.
- Синдром Криглера-Найяра I типа.
- Синдром Криглера-Найяра II типа.

Б. Физиологическая желтуха новорожденных.

В. Приобретенная недостаточность глюкуронилтрансферазы.

- Прием некоторых препаратов (например, хлорамфеникола).
- Желтуха, связанная с грудным вскармливанием.
- Гипотиреоз.
- Поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз).

У пациентов с холестазом и гепатобилиарными заболеваниями глюкораниды билирубина способны прочно связываться с альбумином в сыворотке крови. Таким образом, период полураспада этой фракции билирубина вместо 4-часового распада становится равен полураспаду альбумина (14-20 дней)! Это не связано с состоянием печени.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СИНДРОМЕ ХОЛЕСТАЗА

Механизмы действия гепатопротекторных препаратов при синдроме холестаза

Адеметионин эффективен при внутريدольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Антихолестатический эффект обусловлен повышением подвижности и поляризации

мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот (ЖК) и способствует прохождению ЖК в желчевыводящую систему. Стимулирует детоксикацию ЖК – повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных ЖК. Конъюгация с таурином повышает растворимость ЖК и выведение их из гепатоцита. Сульфатирование обеспечивает возможность элиминации ЖК почками, облегчает их прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме того, сульфатированные ЖК защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных ЖК (в высоких концентрациях присутствуют в гепатоцитах при внутривнутрипеченочном холестазе).

Таблица 13. Эффективность гепатопротекторов при синдроме холестаза (по С.В. Морозову с соавт., 2011 г. и Н.Б. Губергриц, 2012 г.)

Препараты	Синдром холестаза
Липоевая кислота	–
ЭФЛ	–
Препараты животного происхождения	–
Силимарин	–
L-орнитин L-аспартат	–
Адеметионин	+
УДХК (Урсодезоксихолевая кислота)	+

Примечание:

(+) – положительный терапевтический эффект;

(–) – эффект отсутствует.

У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза адеметионин понижает выраженность кожного зуда, улучшает биохимические показатели (уровень прямого билирубина, активность ЩФ, аминотрансфераз и др). Разрешен при внутривнутрипеченочном холестазе беременных в III триместре.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – нетоксичная, третичная, гидрофильная желчная кислота, которая стимулирует билиарную секрецию ЖК и других органических анионов (например, глюко-

ронилов билирубина, конъюгатов глутатиона) и предотвращает индуцированный гидрофобными ЖК холестаза.

УДХК стимулирует экспрессию транспортных белков, необходимых для билиарной секреции в гепатоците, а также продвижение и включение транспортных молекул в каналикулярную мембрану.

На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

В рандомизированных исследованиях было установлено, что у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут приводит к улучшению биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени, и уровня билирубина – важного прогностического маркера при ПСХ.

Урсофальк – это единственный в мире препарат, который продемонстрировал эффективность в увеличении продолжительности жизни при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) с уровнем доказательности А.

Благоприятные эффекты применения УДХК установлены при внутрпеченочном холестазае беременных в III триместре.

В ряде клинических наблюдений отмечен благоприятный эффект применения УДХК у пациентов с холестазаом, индуцированным применением лекарственных препаратов.

В настоящее время стали появляться первые данные сравнительных исследований по применению биоэквивалентных препаратов УДХК. К сожалению, терапевтический эффект одинаковых доз в ряде случаев существенно отличается от препарата к препарату.

Так, согласно данным И. Б. Хлынова и соавт. (2015), у больных с ПБЦ (первичным билиарным циррозом) биохимический ответ на терапию Урсофальком отмечается чаще, чем при лечении другими препаратами УДХК (рис. 20).

По всей видимости, разная эффективность одинаковых доз препара-

тов УДХК может объясняться разницей концентрации УДХК в желчи, которая была зафиксирована согласно данным исследований, проведенным в Европе и Азии. Важно отметить, что при использовании Урсофалька концентрация УДХК в желчи самая высокая, исходя из анализа доступных в литературе данных (рис. 21).

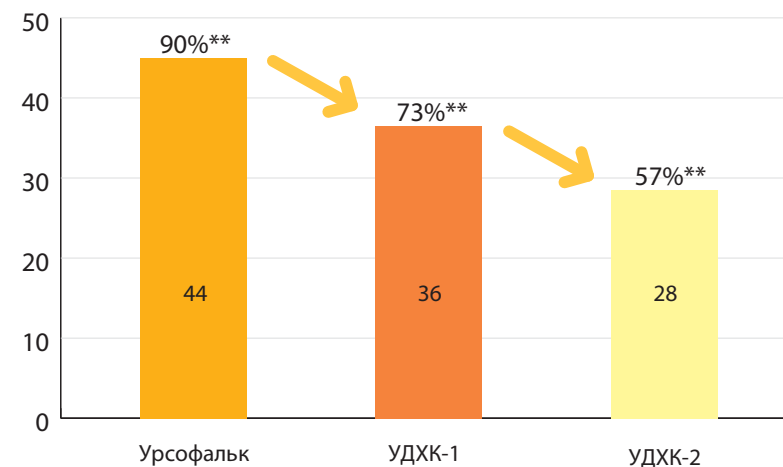


Рис. 20. Количество больных с биохимическим ответом на лечение УДХК при ПБЦ в зависимости от препарата

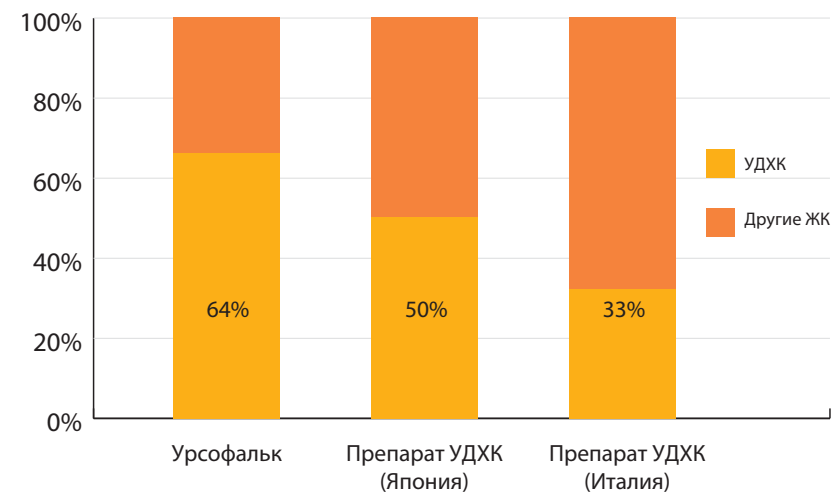


Рис. 21. Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (по И.Д. Лоранской, 2013 г.)

Таким образом, применение Урсофалька в качестве препарата выбора из всего доступного спектра препаратов УДХК позволяет достичь максимального клинического и лабораторного эффекта при использовании минимальной рекомендованной дозы в минимальные сроки, что позволяет сократить стоимость лечения для пациента.

Важно отметить, что согласно рекомендациям EASL и PGA препаратом выбора при практически любых заболеваниях, протекающих с синдромом холестаза, является УДХК (табл. 14).

Таблица 14. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению УДХК при холестазах (по В.Т. Ивашкину с соавт., 2015 г.)

Патологическое состояние	Рекомендации
Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	УДХК 13-15 мг/кг При «субоптимальном ответе» на прецирротической стадии – УДХК + Будесонид 6-9 мг/сут
Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)	УДХК (15-20 мг/кг) улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры, но не обладает доказанным влиянием на выживаемость, УДХК может быть рекомендована в группах высокого риска по развитию колоректального рака
Перекрестные синдромы (ПБЦ-АИГ, ПСХ-АИГ)	Комбинированная терапия: УДХК и глюкокортикостероиды или другие иммуносупрессанты
Муковисцидоз	УДХК (20-30 мг/кг/день) улучшает печеночные пробы и гистологическую картину
Другие генетические холестатические заболевания печени	В ряде случаев возможно применение УДХК
Лекарственный холестаз	Применение УДХК, адеметионина и кортикостероидов для терапии может быть успешно
Холестаз во время беременности (в т.ч. ВХБ)	При холестатических заболеваниях разрешается применение УДХК во втором и третьем триместрах беременности

Для ускорения нормализации лабораторных показателей и уменьшения клинических проявлений холестаза целесообразно комбинированное лечение адеметионином (предпочтительно в парентеральной форме) с УДХК.

В исследованиях по лечению холестаза беременных УДХК продемонстрировала существенно лучшую эффективность

по сравнению с адеметионином, но комбинация УДХК + адеметионин превосходила по эффективности монотерапию УДХК.

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Синдром печеночно-клеточной недостаточности (гепатодепрессивный синдром) – группа биохимических признаков, свидетельствующих о значительном снижении разных функций печени, в первую очередь синтетической. Печень обладает колоссальным компенсаторным потенциалом. Первые клинические проявления **печеночной недостаточности** могут возникать при поражении 70-80% гепатоцитов.

Для синдрома печеночно-клеточной недостаточности характерны следующие биохимические изменения: гипоальбуминемия, снижение активности холинэстеразы, уменьшение концентрации холестерина, повышение билирубина (преимущественно за счет увеличения свободного билирубина), повышение уровня аммиака, уменьшение содержания в сыворотке крови факторов свертывания крови.

При заболеваниях печени определение состава белков плазмы представляет интерес как в диагностическом, так и в прогностическом плане.

ОБЩИЙ БЕЛОК И БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Референтные величины концентрации общего белка в сыворотке крови – 65-85 г/л.

Плазма крови человека содержит более 1000 видов белков, различающихся по происхождению и функциям, однако для немногих из них известны физиологические функции. Их свойства и структуры весьма гетерогенны, а концентрации в плазме крови существенно различаются. Определение общего белка в сыво-

ротке крови в клинической практике часто используется как важный диагностический тест. Он характеризует содержание всех белков в сыворотке крови. Концентрация общего белка в крови зависит главным образом от синтеза и распада двух основных белковых фракций (альбумина и глобулинов).

Концентрация белков в плазме крови зависит от соотношения между скоростью их синтеза и выведения из организма, а также объема распределения. На величину общей концентрации белка могут оказывать влияние положение тела и физическая активность. Активная физическая работа и смена положения тела с горизонтального на вертикальное повышает содержание белка до 10%.

Для разделения белковых фракций обычно используют метод электрофореза, основанный на различной подвижности белков сыворотки в электрическом поле. Это исследование в диагностическом отношении более информативно, чем определение только общего белка или альбумина. Фракции белков сыворотки крови, выделяемые при электрофорезе, представлены в табл. 15. Анализ результатов электрофореза белков позволяет установить, за счет какой фракции у больного произошло увеличение или уменьшение концентрации общего белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии.

Таблица 15. Белковые фракции сыворотки крови в норме

Фракции	Содержание, %
Преальбумины	2-7
Альбумины	52-65
α1-Глобулины	2,5-5
α2-Глобулины	7-13
β-Глобулины	8-14
γ-Глобулины	12-22

АЛЬБУМИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные значения альбумина в сыворотке крови – 35-50 г/л.

Альбумин составляет 40-60% от общего количества белка плазмы. Альбумин синтезируется в печени из аминокислот со скоростью примерно 12-15 г/сут, полупериод его жизни в кровотоке – 14-20 дней. Более детальное описание характеристик альбумина приведено в главе «Функции альбумина».

Гиперальбуминемия (повышение уровня альбумина) не имеет существенного диагностического значения, исключая состояния, связанные с дегидратацией (тяжелые травмы, обширные ожоги, холера). В некоторых случаях повышение уровня альбумина в сыворотке крови провоцируют прием анаболических стероидов, а также чрезмерное внутривенное введение альбумина при инфузиях.

Гипоальбуминемия – распространенный признак многих патологических состояний. Ее причинами могут быть:

- **Понижение синтеза альбумина в печени:** острые и хронические заболевания печени, амилоидоз, злокачественные новообразования печени, печеночная недостаточность, цирроз печени. Однако уровень альбумина остается нормальным, если заболевание протекает остро и быстро разрешается (острый гепатит). Это связано длительным периодом полужизни альбумина в крови – 15-20 сут, поэтому даже полное прекращение синтеза альбумина печенью не будет сопровождаться значительным его снижением в сыворотке крови на протяжении нескольких дней.
- **Увеличение потери альбумина:** нефротический синдром, термические ожоги, травмы с повреждением тканей (синдром длительного раздавливания); трансудация или экссудация из полых органов или эпителиальных поверхностей; после кровотечения; энтеропатии с массивной диареей.
- **Алиментарная недостаточность белка** в рационе.
- **Острое и хроническое воспаление:** ревматические болезни, гранулематозные процессы, васкулиты, большинство бактериальных инфекций, сопровождающихся разрушением ткани; некроз ткани (в частности при злокачественных процессах), воспалительные

заболевания кишечника; некоторые паразитарные заболевания.

- **Повышение катаболизма:** гипертермия; состояния гиперметаболизма гормонального происхождения – болезнь Кушинга, тиреотоксикоз; некоторые злокачественные новообразования, преэклампсия.
- **Повышение объема крови (гиперволемиа):** беременность, застойная сердечная недостаточность.
- **Прием некоторых лекарственных препаратов:** аллопуринол, изониазид, декстран, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, преднизон (высокие дозы), ибупрофен, нитрофурантоин, вальпроевая кислота, аспарагиназа, азатиоприн, хлорпропамид, цисплатин.
- **Физиологическое снижение** уровня альбумина наблюдается у детей раннего возраста вследствие незрелости печеночных клеток, у женщин во время беременности, особенно в третьем триместре (вследствие гемодилюции) и во время лактации.

При падении концентрации альбумина ниже 22-24 г/л возникает опасность развития отека легких.

ГЛОБУЛИНОВЫЕ ФРАКЦИИ

Глобулины сыворотки крови представлены четырьмя фракциями (α_1 , α_2 , β и γ), каждая из которых не является однородной и содержит несколько белков, отличающихся по своим функциям.

α_1 -глобулины включают α_1 -антитрипсин, α_1 -липопротеид, кислый α_1 -гликопротеид.

- Увеличение фракции α_1 -глобулинов наблюдают при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов; поражении печени; всех процессах тканевого распада или клеточной пролиферации.
- Снижение фракции α_1 -глобулинов наблюдают при дефиците α_1 -антитрипсина, гипо- α_1 -липопротеинемии.

α_2 -глобулины

α_2 -фракция содержит α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины А, В, С, церулоплазмин.

- Увеличение фракции α_2 -глобулинов наблюдают при всех видах острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и гнойным характером (пневмонии, эмпиема плевры, другие виды гнойных процессов); заболеваниях, связанных с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани (коллагенозы, аутоиммунные заболевания, ревматические заболевания); злокачественных опухолях; в стадии восстановления после термических ожогов; нефротическом синдроме; гемолизе крови в пробирке.
- Снижение фракции α_2 -глобулинов наблюдают при сахарном диабете, панкреатитах (редко), врожденной желтухе механического происхождения у новорожденных, токсических гепатитах.

К α -глобулинам относится основная масса белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность стрессорной реакции и воспалительных процессов при перечисленных видах патологии.

β -глобулины. β -фракция содержит трансферрин, гемопексин, СЗ-компонент комплемента и липопротеины (ЛП).

Увеличение фракции β -глобулинов выявляют при первичных и вторичных гиперлипопротеинемиях (ГЛП) (особенно II типа), заболеваниях печени, нефротическом синдроме, гипотиреозе.

Пониженные величины содержания β -глобулинов выявляют при α - β -липопротеинемии, атрансферринемии.

γ -глобулины. γ -фракция содержит иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), поэтому повышение содержания γ -глобулинов отмечают при избыточной выработке антител и аутоантител (вирусные и бактериальные инфекции, коллагенозы, аутоиммунные заболевания, деструкция тканей и ожоги).

Уменьшение содержания γ -глобулинов бывает первичным и вторичным. Различают три основных вида первичных гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3-5 мес.), врожденную и идиопатическую. Причинами вторичных гипогаммаглобулинемий могут быть многочисленные заболевания

и состояния, приводящие к истощению иммунной системы (хронические инфекции, злокачественные новообразования, лечение цитостатиками).

Сопоставление направленности изменений содержания альбуминов и глобулинов с изменениями общего содержания белка дает основание для заключения, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, в то время как гипопропротеинемия обычно обусловлена гипоальбуминемией.

В прошлом широко применяли вычисление альбумин-глобулинового коэффициента, т.е. отношения величины фракции альбуминов к величине фракции глобулинов. В норме этот показатель составляет 2,5-3,5. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени этот коэффициент понижается до 1,5 и даже до 1 за счет снижения содержания альбумина и повышения фракции глобулинов.

В последние годы все больше внимания уделяют определению содержания преальбуминов, особенно у тяжелых реанимационных больных, находящихся на парентеральном питании. Снижение концентрации преальбуминов – ранний и чувствительный тест белковой недостаточности.

α1-АНТИТРИПСИН

Референтные величины α1-антитрипсина в сыворотке крови: у взрослых до 60 лет – 0,78-2 г/л, старше 60 лет – 1,15-2 г/л.

α1-антитрипсин (ААТ) – гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Основная его часть синтезируется в печени, в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках, тонкой кишке. Этот гликопротеид ингибирует действие трипсина, химотрипсина, эластазы, калликрейна, катепсинов и других тканевых протеаз, способствуя их расщеплению. Также ААТ относят к маркерам острофазного воспаления, поэтому его содержание в сыворотке крови повышается при воспалительных процессах (острые, подострые

и хронические инфекционные заболевания, острые гепатиты и цирроз печени в активной фазе, некротические процессы, состояния после операции, восстановительная фаза термических ожогов и др.). Содержание ААТ в сыворотке крови повышается при опухолях, во время беременности, приеме эстрогенов.

Описано множество изоформ этого фермента, кодируемых различными аллелями. Дефицитные аллели обуславливают снижение концентрации ААТ в сыворотке крови. Такие дефицитные аллели, как PiZ и PiM, вследствие полимеризации в гепатоцитах вызывают повреждение паренхимы печени.

У пациентов, гомозиготных по аллелю Z, развиваются тяжелые поражения печени: неонатальный гепатит, цирроз печени. Выраженная недостаточность ААТ часто сочетается с ранним развитием эмфиземы (в возрасте до 20-40 лет). Довольно часто наблюдают стертые формы врожденной недостаточности ААТ (MZ-фенотип). У таких детей обнаруживают различные формы поражения печени, включая ранние холестазы.

В исследованиях было показано, что изменения в печени при недостаточности ААТ (PiZZ-генотипе) являются следствием токсических эффектов аномальных молекул ААТ, накапливающихся в пределах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. 85% синтезированного Z-белка неспособно покинуть гепатоцит, что приводит к скоплению дефектного протеина, который обнаруживают при окраске по Шиффу в виде кислых включений. На скорость аккумуляции патологического продукта гена влияют как скорость синтеза самого белка, так и температура тела. При температуре 41°C очень быстро происходит полимеризация Z-продукта. Последнее обстоятельство объясняет случаи тяжелого поражения печени у гомозиготных новорожденных и младенцев, у которых наблюдается выраженная гипертермическая реакция даже при легкой простуде. Этой категории пациентов показано быстрое снижение температуры тела даже при незначительной гипертермии.

Риск возникновения эмфиземы возрастает при снижении уровня сывороточного ААТ до 0,8 г/л (N = 2-4 г/л).

Приобретенную недостаточность ААТ наблюдают при нефротическом синдроме, энтеропатиях с потерей белка, острой фазе термических ожогов. Снижение концентрации ААТ в крови возможно у больных вирусным гепатитом вследствие нарушения его синтеза в печени, а также при респираторном дистресс-синдроме, остром панкреатите, коагулопатиях в связи с повышенным расходом этого гликопротеида.

ХОЛИНЭСТЕРАЗА

Референтные величины холинэстеразы в сыворотке крови – 5300-12 900 МЕ/л.

Холинэстераза (ХЭ) – это фермент, который расщепляет эфиры холина. ХЭ синтезируется в печени. В тканях человека присутствуют два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза («истинная» холинэстераза) и сывороточная (псевдохолинэстераза).

Ацетилхолинэстераза принимает участие в проведении нервного импульса, она находится в нервной ткани, скелетных мышцах, в небольших количествах – в эритроцитах. Сывороточная холинэстераза вырабатывается в печени, затем она постоянно циркулирует в крови. Следует отметить, что фермент связывается с альбумином, поэтому при снижении выработки данной фракции белков концентрация холинэстеразы может уменьшаться. Определение активности холинэстеразы в сыворотке представляет наибольший клинический интерес для диагностики отравлений фосфорорганическими веществами и инсектицидами, а также как показатель состояния белково-синтетической функции печени.

Отравления фосфорорганическими веществами и инсектицидами сопровождаются выраженным снижением активности холинэстеразы. Она резко снижается при тяжелых хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе. Значительное снижение активности холинэстеразы наблюдают и при распространенных онкологических поражениях печени. Однако в началь-

ных стадиях обтурационной желтухи снижение активности холинэстеразы выявляют очень редко.

Резкое снижение активности холинэстеразы – типичное проявление нарушения белково-синтетической функции печени у больных вирусным гепатитом при развитии острой печеночной недостаточности, при этом степень ее снижения обратно пропорциональна тяжести заболевания. Наиболее низкие показатели отмечают у больных за несколько дней до развития печеночной комы. Тем не менее длительный период полураспада сывороточной холинэстеразы (7-10 дней) снижает ее возможности в диагностике острой печеночной недостаточности.

В последнее время исследование этого фермента широко используют для контроля за применением релаксантов в хирургической практике. Курареподобные вещества (суксаметоний йодид и др.), применяемые в хирургии для расслабления мышц, обычно быстро разрушаются, преимущественно холинэстеразой сыворотки крови. Тяжелые последствия применения этих средств (длительное апноэ, холинергический шок) возможны как при приобретенной недостаточности холинэстеразы (чаще при хронических заболеваниях печени), так и при врожденном ее дефекте.

При нефротическом синдроме наблюдают повышение активности холинэстеразы.

Небольшое повышение активности холинэстеразы иногда возможно при артериальной гипертензии, сахарном диабете, маниакально-депрессивном психозе, депрессивных неврозах.

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН

Референтные значения церулоплазмينا в сыворотке крови: дети <5 дней – 0,05-0,40 г/л; взрослые – 0,20-0,60 г/л.

Церулоплазмин – это белок, который содержит до 90% меди в плазме (1 молекула церулоплазмينا содержит 6-8 ионов меди). Церулоплазмин относится к α_2 -глобулинам. Этот белок,

обладая высокой оксидазной активностью, участвует в обмене, транспорте и утилизации железа, активирует процесс окисления аскорбиновой кислоты, сульфгидрильных соединений, норадреналина и серотонина, подавляет процесс перекисного окисления липидов.

Церулоплазмин относится к белкам острой фазы (период полураспада – 6 сут.), поэтому возрастание его концентрации в крови наблюдают у больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, гепатитами, инфаркте миокарда, системными заболеваниями, лимфогранулематозом. Повышение уровня церулоплазмينا отмечено у больных шизофренией.

Низкая концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови патогномична для болезни Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральной дегенерации), болезни Менкеса (болезнь курчавых волос), а также при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нефротическом синдроме и тяжелых заболеваниях печени, протекающих с печеночной недостаточностью.

α-ФЕТОПРОТЕИН

Референтные значения α-фетопротейна в сыворотке крови: взрослые – до 10 МЕ/мл; у женщин во II–III триместре беременности – 28-120 МЕ/мл; новорожденные в первые сутки жизни – до 100 МЕ/мл.

α-фетопротейн (АФП) – α-гликопротеин, который является наиболее известным индикатором регенерации и опухолевого роста в печени (первичный рак, тератокарцинома, метастазы). При фульминантном гепатите АФП может повышаться в 5 и более раз; менее значимые повышения встречаются при остром и хроническом гепатите, циррозе печени. Эти повышенные значения, вероятно, отражают регенеративные процессы в печени.

Повышение концентрации АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50% больных выявляют на 1-3 месяца раньше, чем появ-

ляются клинические признаки заболевания. Помимо опухолей печени повышение АФП характерно для тирозинемии, тератобластомы яичка.

Изменение уровня АФП в материнской сыворотке является диагностическим тестом для обнаружения некоторых нарушений развития плода. Так, существенные повышения уровня АФП происходят при дефектах развития нервной трубки у плода, а снижение его количества характерно для синдрома Дауна.

ФАКТОРЫ КОАГУЛЯЦИИ

Печень синтезирует факторы свертываемости крови, включая факторы I, II, V, VII, IX и X. Все эти факторы имеют значительно более короткий период полураспада, чем альбумин. Первоначально происходит снижение уровня фактора VII ввиду его наиболее короткого периода полураспада, затем факторов IX и X. Синтез фактора V не зависит от содержания витамина K, поэтому его определение помогает дифференцировать причину снижения протромбинового индекса (ПИ) или увеличения протромбинового времени (ПВ) между дефицитом витамина K и печеночно-клеточной недостаточностью. Повторные измерения содержания фактора V важны для определения жизненного прогноза при острой печеночной недостаточности. Если его уровень ниже 20% от нормы, то выживаемость крайне низкая в отсутствие трансплантации печени.

Снижение ПИ при холестатических заболеваниях печени обусловлено дефицитом витамина K, который выявляют с помощью пробы с витамином K (введение 10 мг витамина K подкожно): увеличение ПИ на 30% и более в пределах 24 ч свидетельствуют о сохранности синтетической функции печени.

Другими причинами снижения ПИ, помимо патологии печени и дефицита витамина K, могут быть коагулопатия потребления, врожденные дефициты факторов свертывания крови, прием лекарственных препаратов, ингибирующих протромбиновый комплекс.

ФИБРИНОГЕН

Референтные значения фибриногена в сыворотке крови – 1,25-4 г/л.

Фибриноген (фактор I) является важнейшим компонентом системы свертывания крови, который синтезируется в печени. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIa может превращаться в нерастворимый фибрин. Фибриноген синтезируется в печени в количестве 2-5 г/сут, период полувыведения составляет около 4 сут. Повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как фактор риска тромбоза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение фибриногена важно в связи с тем, что он является белком острой фазы и одновременно важным фактором свертывания крови. Его концентрация в плазме повышается при инфекциях, воспалении, травме и стрессе. Концентрация фибриногена в плазме крови повышена у курильщиков, больных сахарным диабетом, при приеме высоких доз эстрогенов, беременности.

Снижение уровня фибриногена выявляют при:

- 1) ДВС-синдроме;
- 2) патологии печени (печеночная недостаточность, цирроз печени);
- 3) при увеличении потребления фибриногена (обширные метастазы, отслойка плаценты и др.);
- 4) врожденный дефицит.

НЕБЕЛКОВЫЕ АЗОТИСТЫЕ КОМПОНЕНТЫ КРОВИ

Важным показателем обмена веществ в организме является так называемый остаточный азот крови, содержание которого в норме не превышает 14-28 ммоль/л или 20-40 мг/дл. Это азот различных органических и неорганических соединений, которые остаются в сыворотке крови после осаждения белков. В состав остаточного азота входит азот мочевины (около 50%), аминокис-

лот (25%), креатина и креатинина (7,5%), мочевой кислоты (4%), аммиака и индикана (0,5%).

МОЧЕВИНА

Референтные значения мочевины в сыворотке крови – 2,7-8,3 ммоль/л.

В процессе дезаминирования аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований, биогенных аминов и других азотсодержащих веществ образуется высокотоксичный аммиак (NH₃), основным путем обезвреживания которого является синтез мочевины (рис. 8).

Содержание мочевины в сыворотке крови прежде всего зависит от интенсивности синтеза мочевины в печени и выделения ее почками. Причинами **повышения уровня мочевины** являются:

1. Нарушение азотовыделительной функции почек (острые и хронические заболевания почек).
2. Нарушение оттока мочи по мочевым путям в результате сдавления мочеточника, опухоли или пареза мочевого пузыря, стриктуры мочеточника или мочеиспускательного канала и др.
3. Снижение почечной перфузии (застойная сердечно-сосудистая недостаточность, шок).
4. Обезвоживание организма при неукротимой рвоте, диарее.
5. Сахарный диабет и др.
6. Повышенный катаболизм белка (голодание, кахексия, например при злокачественных новообразованиях, лейкозы, лучевая болезнь, массивные ожоги).
7. Избыточное поступление белковой пищи.
8. Прием некоторых лекарственных препаратов.

Уменьшение содержания мочевины в сыворотке крови может наблюдаться при тяжелых заболеваниях печени (цирроз печени, печеночная недостаточность), при генетических дефектах ферментов орнитинового цикла в печени. В этих случаях не происходит достаточного обезвреживания аммиака в организме, что является одной из причин развития печеночной энцефалопатии и печеночной комы.

Низкая концентрация мочевины может быть обусловлена также диетой с низким содержанием белка (при вегетарианстве) или нарушением всасывания аминокислот в тонкой кишке (различные энтеропатии), после гемодиализа или чрезмерного объема внутривенных инфузий.

АММИАК

Референтные значения аммиака в сыворотке крови для новорожденных – до 150 мкмоль/л, у детей от 0 до 1 мес. – до 92 мкмоль/л, дети – до 50 мкмоль/л, взрослые – до 32 мкмоль/л.

Определению концентрации аммиака в крови при заболеваниях печени отводят роль индикатора шунтирования печени (т.е. вещества, которые в норме поступает из кишечника в систему воротной вены и в печень). В патологических условиях, при развитии венозных коллатералей, аммиак поступает в систему общего кровотока, минуя печень, и становится, таким образом, показателем сброса портальной крови.

Кроме шунтовой гипераммониемии, повышение аммиака характерно для врожденных и приобретенных ферментопатий. К врожденным относятся гипераммониемия I и II типов, цитруллинемия, аргининосукцинурия, гипераргининемия, некоторые органические ацидурии и дефекты окисления длинноцепочечных жирных кислот. К приобретенным ферментопатиям относится синдром Рея, при котором отмечается особенно высокая гипераммониемия (в 3-5 раз выше нормы). Подробный метаболизм аммиака описан в главе «Детоксикация аммиака».

Выраженная гипераммониемия возникает при развитии острой печеночной недостаточности, что объясняется развитием массивного некроза печени. Синтез мочевины из аммиака нарушается при повреждении более 80% паренхимы печени. Повышение содержания аммиака в крови иногда наблюдают при раке печени, хроническом активном гепатите, жировой дистрофии, приеме некоторых ЛС (барбитуратов, наркотических анальгетиков, фуросемида и др.).

Повышение концентрации аммиака сыворотки крови закономерно возникает при циррозах печени. При циррозе печени без энцефалопатии концентрация аммиака в крови обычно повышается не более чем на 25-50% по сравнению с верхней границей нормы, а при развитии энцефалопатии – на 50-100%.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРАЗОТЕМИИ

Таблица 16. Эффективность гепатопротекторов при печеночно-клеточной недостаточности и гиперазотемии (по С.В. Морозову с соавт., 2011 г. и Н.Б. Губергриц, 2012 г.) с дополнением

Препараты	Синтетическая недостаточность	Печеночная гиперазотемия
Липоевая кислота	+	-
ЭФЛ	±	±
Препараты животного происхождения	-	-
Силимарин	+	-
L-орнитин L-аспартат	+	+
Адеметионин	+	-
УДХК (Урсодезоксихолевая кислота)	±	-
Цитруллина малат	+	+

Примечание:

(+) – положительный терапевтический эффект;
 (±) – относительный терапевтический эффект;
 (-) – эффект отсутствует.

Механизмы действия гепатопротекторных препаратов при печеночно-клеточной недостаточности и гиперазотемии

Липоевая кислота является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в энергетическом балансе организма. По характеру биохимического действия липоевая кислота сходна с витаминами группы В.

Силимарин специфически стимулирует РНК-полимеразу и активирует синтез структурных и функциональных белков и фосфо-

липидов в поврежденных гепатоцитах. Стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию клеток печени. На экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина скорости фиброзной трансформации ткани печени, что обусловлено повышением клиренса свободных радикалов и непосредственным подавлением синтеза коллагена.

Адеметионин – активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, но больше всего в местах его образования и потребления: в печени и головном мозге. Адеметионин играет центральную роль в промежуточном метаболизме и уступает только АТФ по универсальности в отношении участия в разнообразных биохимических реакциях. Адеметионин действует в организме человека по трем принципиальным метаболическим путям: трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование (синтез полиаминов), в которых он служит либо донором групп, либо модулятором ферментов.

Молекула S-аденозил-L-метионина (адеметионин) донирует метильную группу в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран белков, гормонов, нейромедиаторов и др. (трансметилирование). Является предшественником физиологических тиоловых соединений – цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), КоА и др. в реакциях транссульфатирования. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов: путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Эффективность адеметионина доказана рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым мультицентровым исследованием при алкогольном циррозе печени. Лечение адеметионином 1200 мг/день перорально в течение 24 месяцев повышает выживаемость у пациентов с алкогольным циррозом печени.

L-орнитин-L-аспартат является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения печеночной энцефалопатии (ПЭ), что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями.

L-орнитин-L-аспартат обладает детоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака в организме, в частности при заболеваниях печени. Действие препарата связано с его участием в орнитиновом цикле мочевинообразования (активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфатсинтетазы). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона.

L-орнитин-L-аспартат повышает толерантность к пищевому белку, способствует его усвоению и уменьшению продукции аммиака.

Препарат способствует уменьшению астенического синдрома, способствует оптимизации энергетического обмена: повышению выносливости, быстрому восстановлению после физической нагрузки. Это связано с тем, что орнитиновый цикл тесно переплетается с циклом Кребса, в котором происходит синтез АТФ.

При рассмотрении результатов восьми РКИ получены достоверные доказательства того, что L-орнитин-L-аспартат превосходит по эффективности плацебо в рамках улучшения печеночной энцефалопатии и снижения сывороточного уровня аммиака без повышения частоты нежелательных явлений и снижения показателя переносимости лечения.

Цитруллин малат (Стимол) обладает противоастеническим действием, а также способствует детоксикации печени. Цитруллин – аминокислота, участвующая в протекающем в печени цикле нейтрализации аммиака, образующегося в результате распада азотсодержащих соединений. В печени из аммиака образуется мочевины. Цитруллин встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония. Малат вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, способствует нормализации обмена веществ, активирует неспецифические защитные факторы организма.

В исследовании с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии в стадии цирроза классов А, В, С по прогностической классификации Child-Pugh и хронической портосистемной энцефалопатией (ПЭП) 0-III стадий, рандомизированных в зависимости от терапии на три клинически сопоставимые группы, исследовали эффективность комплексной терапии с применением цитруллина малата. В результате проведенного исследования установлено, что использование цитруллина малата в комплексной терапии больных хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии различного генеза в стадии цирроза достоверно улучшает клиническое течение одного из наиболее важных его осложнений – портосистемной энцефалопатии, способствуя регрессии либо купированию ее клинических проявлений. Применение Стилмола достоверно способствовало нормализации сна, координации движений, увеличению скорости познавательных процессов, а также достоверному уменьшению степени выраженности астеновегетативного синдрома у обследуемого контингента больных.

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Концентрация липидов и липопротеидов в сыворотке – чувствительный, но недостаточно специфичный показатель состояния печени. При остром поражении паренхимы часто наблюдаются увеличение концентрации триглицеридов, понижение концентрации эфиров холестерина и появление патологических липопротеидов. У больных с хроническими паренхиматозными болезнями печени обнаруживаются менее заметные, но более постоянные нарушения. Они отражают недостаточность триацилглицероллипазы и недостаточность лецитинхолестеринацилтрансферазы. Стандартная липидограмма крови включает пять показателей: 1) общий холестерин, 2) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), 3) липопротеины высокой плотности (ЛПВП), 4) триглицериды (ТГ), 5) коэффициент атерогенности. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний или подозрения на врожденное нарушение обмена жиров проводят еще

6 анализов: 1) аполипопротеин А, 2) аполипопротеин В, 3) липопротеин (а), 4) липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), 5) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), 6) электрофорез липопротеинов.

ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН

Референтные значения общего холестерина в сыворотке крови у взрослых составляет 3,6-5,2 ммоль/л (150-250 мг/дл).

Холестерин (холестерол, ХС) находится в плазме крови в виде сложных эфиров с жирными кислотами, а также в составе липопротеинов (ЛП). На долю свободного холестерина приходится 25-35%, а его эфиров – 65-75%. Наиболее частыми причинами повышения содержания холестерина (гиперхолестеринемии) в сыворотке крови являются:

1. Заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз любой локализации, гипертоническая болезнь, ИБС).
2. Различные гиперлипопротеидемии: I, IIA, IIB, III, IV, V (чаще II типа), семейный ApoB-100-дефицит, семейная комбинированная гиперлипоидемия, полигенная гиперхолестеринемия, фитостеролемия, гипербеталипопротеинемия.
3. Заболевания печени, особенно сопровождающиеся внутри- и внепеченочным холестазом.
4. Эндокринные заболевания: сахарный диабет I и II типов, изолированный дефицит соматотропного гормона (СТГ), гипотиреоз.
6. Заболевания почек: нефротический синдром, гломерулонефриты, хроническая почечная недостаточность.
7. Алкоголизм.
8. Наследственные болезни обмена веществ: гликогенозы I, III и VI типов, болезнь Вольмана, дефицит лизосомной кислой липазы.
9. Ожирение.
10. Талассемия.

Снижение содержания холестерина (гипохолестеринемия) наблюдается при следующих патологических состояниях:

1. Гипертиреоз.

2. Тяжелые поражения печени (цирроз, злокачественные опухоли, активный гепатит), сопровождающиеся печеночно-клеточной недостаточностью.
3. Синдром мальабсорбции.
4. Длительное голодание или недостаточное питание.
5. Наследственные болезни обмена веществ: семейная абета-липопротеинемия, семейная гиполипопротеинемия, болезнь ретенции хиломикронов (болезнь Андерсена).

При оценке результатов исследования общего ХС следует учитывать, что некоторые ЛС оказывают выраженное влияние на его концентрацию в крови.

Повышают концентрацию ХС в крови андрогены, хлорпропамид, глюкокортикоиды (ГК), адренотропный гормон (АКТГ), эпинефрин (адреналин), сульфаниламиды, мепробамат, фенотиазины, тиазидные диуретики, аспирин, амиодарон, оральные контрацептивы.

Снижают концентрацию ХС в крови колхицин, галоперидол, ингибиторы моноаминоксидазы, статины, неомицин, тироксин, кетоконазол.

Еще большее диагностическое значение имеет определение холестерина (ХС) в отдельных фракциях (ЛП).

ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные значения ЛПВП в сыворотке крови – 0,9-2,2 ммоль/л.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – это фракция липопротеинов, участвующая в транспорте холестерина из периферических тканей в печень. Повышение уровня **ЛПВП** в сыворотке крови наблюдают:

- При заболеваниях, сопровождающихся изменением метаболизма ЛПВП в печени (первичном билиарном циррозе печени, хроническом гепатите, некоторых интоксикациях).
- При наследственном увеличении ЛПВП.

Снижение ЛПВП выявляют при:

- атеросклерозе;
- первичных гипо- α -липопротеинемиях;
- некоторых формах гипертриглицеридемиях;
- сахарном диабете;
- патологии почек (нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности);
- холестазах.

Снижение холестерина ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза, ИБС. Важно оценивать не только абсолютный уровень ЛПВП, но и вычислять отношение ЛПВП к общему холестерину или к ЛПНП. Уменьшение концентрации ЛПВП на каждые 0,13 ммоль/л ниже среднего ведет к увеличению риска развития ИБС на 25%.

ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные значения ЛПНП в сыворотке крови – 1,55-3,5 ммоль/л.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – основная транспортная форма холестерина. Высокий уровень ЛПНП ассоциируется с повышенным риском ИБС, атеросклерозом. Увеличение уровня ЛПНП в сыворотке крови наблюдают:

- при атеросклерозе;
- наследственной гиперлипопротеинемии IIa и IIb;
- ожирении;
- сахарном диабете, гипотиреозе;
- нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности;
- синдроме Кушинга;
- холестазах.

Снижение уровня ЛПНП характерно при приеме лекарственных препаратов (статины, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота).

ТРИГЛИЦЕРИДЫ

Референтные значения триглицеридов в сыворотке крови – 0,41-1,8 ммоль/л.

Триглицериды (ТГ) – это нейтральные жиры, циркулирующие в плазме крови в виде липопротеинов. Продуцируются жировыми клетками, печенью, кишечником, поступают в организм с пищевыми продуктами. Триглицериды определяют в сыворотке или плазме крови после 12-часового голодания пациента.

Причинами повышения концентрации триглицеридов (гипертриглицеридемия) являются:

1. Гиперлиппротеидемия I, IIБ, III, IV и V типов, дефицит лецитин-холестеринацетилтрансферазы (ЛХАТ), синдром хиломикронемии (фенотип I и V).
2. Вирусные гепатиты, алкогольный и билиарный циррозы печени.
3. Обструкция желчных путей.
4. Острый инфаркт миокарда и хронические формы ИБС, атеросклероз.
5. Тромбоз сосудов мозга.
6. Сахарный диабет I и II типов, гипотиреоз.
7. Нефротический синдром.
8. Ожирение.
9. Талассемия.
10. Гликогенозы.

Причинами снижения уровня триглицеридов (гипотриглицеридемии) являются:

1. Гиполиппротеинемия, в частности наследственная абеталиппротеинемия.
2. Гипертиреоз.
3. Синдром мальабсорбции
4. Заболевания печени с тяжелым нарушением ее функции.

При интерпретации результатов количественного определения триглицеридов следует учитывать характер питания пациентов.

КОЭФФИЦИЕНТ АТЕРОГЕННОСТИ

Референтные значения коэффициента атерогенности – 1,5-3,0.

Коэффициент атерогенности (КА) – это отношение атерогенных фракций ЛПНП и ЛПОНП к антиатерогенной фракции ЛПВП. КА в известной мере делает наглядным вероятность формирования атеросклеротических изменений.

Расшифровка результата анализа

- КА < 3,0 – низкая вероятность;
- КА 3,0-4,0 – умеренный риск;
- КА > 4,0 – высокий риск.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

К основным средствам, оказывающим гипополипдемическое действие, относят:

- секвестранты желчных кислот (колестирамин и др.);
- никотиновую кислоту и ее производные;
- фибраты – производные фиброевой кислоты (гемфиброзил, ципрофибрат и др.);
- тиоктовую кислоту;
- статины (симвастин, аторвастатин, розувастатин и др.);
- УДХК (Урсофальк);
- *Plantago ovata* (Мукофальк).

Колестирамин (Квестран) адсорбирует желчные кислоты, образуя нерастворимые комплексы, выделяющиеся из организма с фекалиями. У больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей снижение содержания желчных кислот в сыворотке уменьшает их отложение в дермальной ткани и снижает зуд. Терапевтический эффект проявляется в течение первого месяца. Для поддержания полученных результатов необходимо продолжение лечения. Длительное применение может нарушать пищеварение (всасывание жиров, витаминов А, D, К), провоцировать кровоточивость и снижать содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Никотиновая кислота включается в простетическую группу ферментов, являющихся переносчиками водорода: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), регулирует окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание, синтез белков и жиров, распад гликогена.

Угнетает липолиз в жировой ткани, уменьшает скорость синтеза ЛПОНП. Нормализует липидный состав крови: снижает уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и повышает уровень ЛПВП, обладает антиатерогенными свойствами. Оказывает сосудорасширяющее действие, в т.ч. на сосуды головного мозга, улучшает микроциркуляцию, повышает фибринолитическую активность крови и уменьшает агрегацию тромбоцитов (уменьшает образование тромбосана А₂).

Гемфиброзил нормализует липидный состав плазмы крови: уменьшает содержание триглицеридов, ЛПОНП, повышает ЛПВП, аполипопротеид AI и аполипопротеид AII. Ингибирует периферический липолиз, способствует выведению из печени свободных жирных кислот, блокирует включение длинноцепочечных ацилов во вновь синтезированные триглицериды (тем самым снижая их синтез в печени), ускоряет удаление холестерина из печени и стимулирует его выделение с калом.

Ципрофибрат (Липанор) увеличивает уровень ЛПВП. Повышает эффективность диеты, направленной на снижение содержания холестерина ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

Тиоктовая кислота (Берлитион) является коферментом окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот, нормализует энергетический, углеводный и липидный обмен, регулирует метаболизм холестерина. Улучшает функции печени, снижает повреждающее влияние на нее эндогенных и экзогенных токсинов.

Статины

Симвастатин (Зокор) при пероральном приеме гидролизруется с образованием активного метаболита, ингибирующего 3-гидрок-

си-3-метилглутарил-КоА-редуктазу (катализирует лимитирующую стадию синтеза холестерина). Снижает как повышенный, так и нормальный уровень холестерина, концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. В результате увеличивается соотношение ЛПВП и ЛПНП и редуцируется холестерин/ЛПВП. Повышает содержание ЛПВП и снижает концентрацию триглицеридов. При наследственном отсутствии рецепторов ЛПНП (гомозиготная семейная гиперхолестеринемия) симвастатин неэффективен.

Аторвастатин (Липримар) – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин.

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также ЛПОНП и триглицеридов, вызывает неустойчивое повышение содержания ЛПВП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов, а также снижает уровень ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает содержание общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает уровень ЛПВП.

У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает содержание липопротеидов промежуточной плотности.

Розувастатин (Крестор) является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту – предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез Хс и катаболизм ЛПНП. Увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные плазменные концентрации Хс-ЛПНП, общего Хс, триглицеридов, повышает концентрацию ЛПВП. Он также снижает концентрацию аполипопротеина В, ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 в плазме крови. Розувастатин снижает соотношение ЛПНП/ЛПВП, общий Хс/ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ЛПНП примерно 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших розувастатин в дозах 20–40 мг, среднее снижение составило 22%.

УДХК (Урсофальк) – гипохолестеринемический эффект связан с конкурентным подавлением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в гепатоцитах, уменьшением экскреции холестерина в желчь и увеличением экскреции печенью ЛПНП. В литературе имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и УДХК выше, чем удвоенной дозы статинов.

Plantago ovata (Мукофальк) – оболочка семян подорожника овального, также известного под названием псиллиум. При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты. При связывании достаточно большого количества желчных кислот снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и уве-

личивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови.

Потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- α гидроксилазу холестерина, что приводит к повышенному образованию желчных кислот из холестерина и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие, повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция ЛПНП-холестерина из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. Растворимые объемоформирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина. Уменьшается также и всасывание холестерина из кишечника.

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия. В экспериментальных исследованиях на животных также было показано, что псиллиум обладает наибольшей эффективностью среди пищевых волокон в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина печени (табл. 17).

Таблица 17. Эффективность пищевых волокон в снижении холестерина в крови и печени

Пищевые волокна	Снижение уровня холестерина в крови (%)	Снижение уровня холестерина в печени (%)
Псиллиум (Мукофальк)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян Plantago ovata была доказана в целом ряде (более 50) рандомизи-

рованных клинических исследований, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень холестерина снижался примерно на 10-15%.

В одном из исследований больные с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего холестерина в среднем на 14,8%, а уровня ЛПНП – на 20,2%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями.

В 1998 году Управление контроля качества продуктов и лекарств США (FDA, Food and Drug Administration) подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум (Мукофальк), могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемиях. В 2003 году данная рекомендация была также подтверждена и Европейским медицинским агентством (EMA, European Medicines Agency).

Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 10-15 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 2-3 пакетикам Мукофалька в день), лечение должно быть длительным, не менее 2 месяцев, и вплоть до постоянного приема. Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Мезенхимально-воспалительный синдром обусловлен активацией клеток ретикулоэндотелиальной системы. Для него характерны увеличение в крови содержания белков острой фазы, диспротеинемия, повышение концентрации иммуноглобулинов и появление неспецифических аутоантител к органеллам гепатоцитов.

Для диагностики этого синдрома используют следующие критерии:

- Появление неспецифических маркеров воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена и др.).
- Изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой).
- Повышение уровня γ -глобулинов сыворотки, нередко в сочетании с гипопротеинемией.
- Повышение уровня IgG, IgM, IgA.
- Повышение в крови неспецифических антител (к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам).

Определение этих биохимических показателей может быть использовано для диагностики активности патологического процесса в печени.

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Глюкоза

Референтные значения глюкозы крови, взятой натощак, составляют 3,5-5,7 ммоль/л для лиц в возрасте до 50 лет и 4,4-6,2 ммоль/л для лиц старше 50 лет. Повышение концентрации глюкозы более 6,2 ммоль/л называют гипергликемией, а уменьшение ниже 3,3 ммоль/л – гипогликемией.

Глюкоза равномерно распределяется между форменными элементами крови и плазмой с некоторым преобладанием в последней. Концентрация глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной, что объясняется ее непрерывным использованием клетками тканей и органов. Концентрацию глюкозы в крови регулируют ЦНС, гормональные факторы и печень. Диагностическое значение имеют следующие концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак (ВОЗ рекомендует для постановки диагноза использовать только результаты исследования плазмы венозной крови):

- нормальная концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (<110 мг%);
- концентрацию глюкозы в плазме крови натощак от 6,1 ммоль/л (>110 мг%) до 7 (<128 мг%) определяют как нарушенную гликемию натощак;

■ концентрация глюкозы в плазме крови натощак более 7 ммоль/л (>128 мг%) расценивается как предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтвержден с помощью дополнительных обследований (гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, постановка тестов толерантности к глюкозе, инсулин, с-пептид, глюкагон, определение антител к инсулину и островкам Лангерганса).

Основными причинами **гипергликемии** помимо сахарного диабета I или II типа являются:

1. Заболевания гипофиза, сопровождающиеся повышенной секрецией соматотропного гормона и АКТГ (опухоль гипофиза, болезнь Иценко–Кушинга, акромегалия).
2. Заболевания надпочечников, сочетающиеся с усиленной продукцией катехоламинов или глюкокортикостероидов (феохромоцитома и др.).
3. Тиреотоксикоз.
4. Заболевания поджелудочной железы (сахарный диабет, острый и хронический панкреатит, опухоль поджелудочной железы).
5. Побочное действие некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, тироксин, АКТГ, адреналин, эстрогены, индометацин, большие дозы никотиновой кислоты, тиазидные диуретики, этакриновая кислота, фуросемид и др.).
6. Физиологическая гипергликемия (прием пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, интенсивные физические упражнения, значительное эмоциональное напряжение, стресс).

Основными причинами **гипогликемии** являются:

1. Дефицит субстрата окисления (результат несоответствия высоких метаболических потребностей при незначительных запасах веществ, необходимых для глюконеогенеза). Подобные гипогликемии наиболее характерны для детей с внутриутробной задержкой развития и недоношенных детей. Они могут развиваться при массивных поражениях печени, а также возникать на фоне химиотерапии.
2. Избыточная продукция инсулина. Данные гипогликемии возникают при врожденном гиперинсулизме (персистирую-

щие гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных), причиной которого являются мутации генов, ответственных за работу β -клеток поджелудочной железы, и инсулиномах. Транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии наблюдаются у детей, рожденных в асфиксии, пациентов с диабетической фетопатией, а также при фетальном эритробластозе.

3. Дефицит контринсулярных гормонов (надпочечниковая недостаточность, СТГ-дефицит, гипопитуитаризм, дефицит глюкагона).
4. Нарушение продукции инсулиноподобных ростовых факторов (синдром Беквита-Видемана, ИФР-2-продуцирующая опухоль).
5. Наследственные заболевания обмена веществ: галактоземия, фруктоземия, гликогенозы 0, I, III, VI, IX типов, митохондриальные заболевания, дефекты дыхательной цепи, тирозинемия тип 1, нарушения окисления длинноцепочечных жирных кислот и синтеза кетонов, др.
6. Прием инсулина и сахароснижающих препаратов.
7. Отравления, протекающие с угнетением функции печени, в том числе с нарушением процессов гликогенеза и глюконеогенеза (алкоголь, аспирин, β -блокаторы, мышьяк).
8. Инфекции (малярия, заболевания, сопровождающиеся диареей).
9. Опухоли различной локализации (рак надпочечников, рак желудка, фибросаркома, первичный рак печени).
10. Заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания углеводов в кишечнике (энтериты, последствия гастрэктомии, синдром короткой кишки и др.).
11. Алиментарная гипогликемия (длительное голодание).

ПИРУВАТ

Референтные значения пирувата составляют 34-103 ммоль/л.

Пируват является важнейшим промежуточным продуктом метаболизма клеток. Полное окисление пирувата, образующегося в процессе гликолиза, осуществляется в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) с высвобождением большого количества энергии. В условиях дефицита O_2 пируват обеспечивает обра-

зование лактата (рис. 9). Пируват участвует также в метаболизме аминокислот, липидов и некоторых биологически активных веществ (например, ацетилхолина), обеспечивая многочисленные пути взаимопревращений белков, жиров и углеводов.

Повышение концентрации пирувата в крови отмечается:

1. При нарушениях его использования в цикле трикарбоновых кислот, например за счет снижения интенсивности окислительного фосфорилирования в условиях дефицита O_2 .
2. При увеличении катаболизма глюкозы, развивающегося в анаэробных условиях вследствие перестройки метаболизма на гликолитический путь расщепления глюкозы.
3. При голодании.
4. При нарушении окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетил-КоА в связи с дефицитом витамина B_1 (тиамина), входящего в состав активного цикла дегидрогеназ, катализирующих эту реакцию.
5. При блокировании пентозофосфатного пути расщепления глюкозы вследствие дефицита витамина B_1 , входящего в состав транскетолазы.
6. При тяжелой сердечной недостаточности (НК II-III стадии).
7. При инсулинозависимом сахарном диабете, особенно при диабетическом кетоацидозе.
8. При тяжелых заболеваниях печени с нарушением ее функции.
9. При уремии.

ЛАКТАТ В КРОВИ

Референтные значения лактата в венозной крови составляет 0,9-2,1 ммоль/л, в артериальной – до 1,25 ммоль/л.

Молочная кислота (лактат) – конечный продукт гликолиза. Повышение содержания лактата в крови наблюдается при многих патологических состояниях, характеризующихся местной или распространенной гипоксией, или из-за снижения перфузии ткани. При этом метаболизм перестраивается с аэробного на анаэробный и основным путем превращения глюкозы становится

гликолитический путь, что ведет к накоплению лактата. Накопление лактата может уменьшить рН крови и снизить концентрацию бикарбоната, приводя к метаболическому ацидозу.

Измерение уровня лактата крови должно быть частью оценки любого больного в критическом состоянии. Уровень лактата крови в качестве маркера сложных метаболических нарушений является хорошим предиктором в интенсивной практике. По данным Roumen и Redl, опубликованным в 1993 г., лактат оказался лучшим предиктором развития респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности у больных с политравмой, нежели многокомпонентная шкала оценки критического больного как APACHE. Снижение уровня лактата крови на фоне интенсивной терапии оказалось хорошим показателем ее адекватности.

Da Silva и Hemneber в публикации 2000 г. показали значимость и сопряженность измеренных у новорожденного на 30-й минуте после родов таких параметров, как дефицит оснований и уровень лактата в крови, в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной внутриродовой асфиксии. Лактемия меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. Концентрация лактата более 9 ммоль/л была связана с умеренной или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью 84% и специфичностью 67%.

Причины повышения лактата:

1. Применение жгута или трудности при заборе крови.
2. Центральная и периферическая гипоксия или ишемия, септицемия, шок.
3. Тяжелая острая застойная сердечная недостаточность, эндокардиты, тяжелые сосудистые заболевания, заболевания сердца с цианозом или другие причины острой гипоксии.
4. Цирроз печени и печеночная недостаточность.
5. Почечная недостаточность, ренальный тубулярный синдром.
6. Лейкозы.
7. Тяжелая анемия.
8. Гипервентиляция.

9. Патологические состояния, сопровождающиеся усилением мышечных сокращений (эпилепсия, столбняк, тетания и др.).
10. Интенсивная физическая нагрузка.
11. Острое кровотечение.
12. Сахарный диабет.
13. Лекарственные препараты: интоксикация аспирином; адреналин (особенно в избыточных дозах); фруктоза, глюкоза, изониазид (передозировка), метформин, метилпреднизолон, налидиксовая кислота, фенформин, пропиленгликоль (растворитель при инъекциях), бикарбонат натрия в\в, сахараза, тербуталин, тетракозактрин, отравление этанолом.
14. Метаболические заболевания: нарушения дыхательной цепи, митохондриальные заболевания, тирозинемия I типа, галактоземия, фруктоземия нарушения обмена длинноцепочечных жирных кислот, некоторые органические ацидурии, нарушения метаболизма биотина, гликогенозы, нарушения глюконеогенеза, синдром Рейе.

Дифференциальный диагноз первичных метаболических нарушений представлен в таблице 18.

Таблица 18. Дифференциальный диагноз первичных метаболических нарушений (Г. Хоффман, 2013 г.)

Кетоны	Лактат	Другие органические кислоты	Глюкоза	Аммиак	Предположительный диагноз
↑↑	Норма или ↑↑	↑↑	Варибельна	Норма или ↑	Органические ацидурии
↑↑↑	Норма	↑↑	Варибельна	Норма или ↑	Дефицит оксотиолазы
↑↑↑	Норма или ↑	↑↑	↑↑↑	Норма	Сахарный диабет
Норма или ↑↑	↑↑↑	Варибельны	Варибельна	Норма или ↑	Нарушения дыхательной цепи, дефицит пируватдегидрогеназы
Норма или ↑↑	↑↑	Варибельны	↓	Норма	Нарушения глюконеогенеза, некоторые гликогенозы
↓	Норма или ↑↑	↑	↓	Норма или ↑	Дефект окисления жирных кислот

Важно обращать внимание на соотношение лактат – пируват, в норме не превышающее 10/1.

Увеличение этого соотношения наблюдается при:

- 1) острой и хронической застойной недостаточности кровообращения;
- 2) нарушении периферического кровообращения (артериальный тромбоз, эмболия, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, тромбофлебит, флеботромбоз и другие);
- 3) острым кровотечении;
- 4) заболеваниях сердца, сопровождающихся цианозом;
- 5) уремии, пиелонефрите, циррозе печени, тяжелых анемиях и других заболеваниях.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

L-карнитин (Карнитен) – это природное вещество, родственное витамину группы В, участвующее в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где эти кислоты подвергаются β-окислению с образованием АТФ и ацетил-КоА.

L-карнитин обладает анаболическим, антигипоксическим действием, стимулирует регенеративную активность тканей, улучшает аппетит и активизирует жировой обмен. L-карнитин также улучшает белковый обмен, угнетает анаэробный гликолиз и образование кетокислот, уменьшает степень лактоацидоза, способствует экономному расходованию гликогена. Оказывает выраженное нейротрофическое действие, ускоряет регенерацию нервной ткани.

Убидекаренон (Коэнзим Q₁₀) – природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом. Убидекаренон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе обмена энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий

клеток. Участвует в процессах клеточного дыхания, увеличивая синтез АТФ. Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие. Предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления. Сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Убидекаренол препятствует удлинению интервала QT, улучшает переносимость физической нагрузки.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Механизм действия обусловлен его антиоксидантным, антигипоксантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение «липид – белок», уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть.

Мексидол повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран. Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроциты и тромбоциты) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП.

Мексидол модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Цитруллина малат (Стимол) обладает двойным механизмом действия, благодаря содержанию двух ингредиентов: малата

и цитруллина, которые являются ключевыми звеньями основного метаболического цикла человека. Малат – это органическое вещество, соль яблочной кислоты. Малат вовлекается в цикл Кребса и глюконеогенез, снижает концентрацию лактата в крови, способствует нормализации обмена веществ и активирует неспецифические защитные факторы организма. Цитруллин – аминокислота, участвующая в протекающем в печени цикле нейтрализации аммиака, образующегося в результате распада азотсодержащих соединений. Цитруллин встраивается в цикл мочевины, повышает выведение ионов аммония.

Диметилксобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон) проявляет антиацидотические, мембраностабилизирующие, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, нормализует кровоток и метаболизм тканей мозга, уменьшает сердечную и легочную недостаточность, улучшает регуляцию кровообращения, в т.ч. мозгового.

Антиацидотическое действие реализуется за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции КЩС, усиления внутриорганного кровотока и тканевого метаболизма, также Димефосфон уменьшает содержание молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга.

Димефосфон стабилизирует мембраны клеток, восстанавливая реактивность мозговых сосудов, улучшая функции больших полушарий и ствола головного мозга, уменьшает глубину нарушений сознания, восстанавливает цикл «сон – бодрствование», рефлекс, дуги которых замыкаются через ствольные отделы, уменьшает выраженность пирамидальных, мозжечковых, вестибулярных, зрительных и слуховых расстройств.

Антиоксидантное действие осуществляется за счет предотвращения активации перекисного окисления липидов и повышения активности антиоксидантных ферментов в тканях головного мозга.

Димефосфон усиливает энергетические процессы в мозге как напрямую, воздействуя непосредственно на митохондрии, так и косвенно,

стимулируя гипофиз-тиреоидную систему, повышая потребление тканями тиреоидных гормонов, что сопровождается активизацией энергетических и катаболических процессов в митохондриях клеток. Проявляет свойства некоторых нейротрансмиттеров (ГАМК-позитивная, Н-холино- и дофаминергическая активность).

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ СРЕДСТВА

Гипогликемические, или противодиабетические средства – лекарственные средства, снижающие уровень глюкозы в крови и применяемые для лечения сахарного диабета.

Наряду с инсулином, препараты которого пригодны только для парентерального применения, существует ряд синтетических соединений, оказывающих гипогликемическое действие и эффективных при приеме внутрь. Основное применение эти ЛС имеют при сахарном диабете II типа.

Пероральные гипогликемические (сахароснижающие) средства можно классифицировать следующим образом:

- производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, хлорпропамид);
- меглитиниды (натеглинид, репаглинид);
- бигуаниды (метформин);
- тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон);
- ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза, миглитол);
- инкретиномиметики.

Производные сульфонилмочевины

Действие производных сульфонилмочевины связано главным образом со стимуляцией бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Основной предпосылкой для проявления их эффекта является наличие в поджелудочной железе функционально активных бета-клеток. На мембране бета-клеток производные сульфонил-

мочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток.

При длительном лечении производными сульфонилмочевины их первоначальный стимулирующий эффект на секрецию инсулина исчезает. Полагают, что это обусловлено уменьшением числа рецепторов на бета-клетках. После перерыва в лечении реакция бета-клеток на прием препаратов этой группы восстанавливается.

Некоторые препараты сульфонилмочевины оказывают также внепанкреатическое действие. Экстрапанкреатические эффекты не имеют большого клинического значения, к ним относят увеличение чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину и снижение образования глюкозы в печени. Механизм развития этих эффектов обусловлен тем, что эти препараты (особенно глимепирид) увеличивают число инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшают инсулино-рецепторное взаимодействие, восстанавливают трансдукцию пострецепторного сигнала.

Кроме того, имеются данные, что производные сульфонилмочевины стимулируют высвобождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона.

Выделяют 3 поколения препаратов производных сульфонилмочевины:
1-е поколение: толбутамид, карбутамид, толазамид, ацетогексамид, хлорпропамид;

2-е поколение: глибенкламид, глизоксепид, глиборнурид, гликвидон, гликлазид, глипизид;

3-е поколение: глимепирид.

В настоящее время в России препараты сульфонилмочевины 1-го поколения практически не применяют.

Основное отличие препаратов 2-го поколения от производных сульфонилмочевины 1-го поколения – бóльшая активность (в 50-100 раз), что позволяет использовать их в более низких дозах и, соответственно, снижает вероятность возникновения

побочных эффектов. Препараты сульфонилмочевины имеют различную выраженность и продолжительность действия, что и определяет выбор ЛС при назначении.

Глибенкламид (Манинил) обладает наиболее выраженным гипогликемическим эффектом из всех производных сульфонилмочевины. Он используется как эталон для оценки гипогликемического действия вновь синтезируемых препаратов. Мощное гипогликемическое действие глибенкламида обусловлено тем, что он обладает наибольшим сродством к АТФ-зависимым калиевым каналам бета-клеток поджелудочной железы.

Гликлазид (Диабетон) – второе по частоте назначения после глибенкламида пероральное гипогликемическое средство. Помимо того что гликлазид оказывает гипогликемическое действие, он улучшает гематологические показатели, реологические свойства крови, положительно влияет на систему гемостаза и микроциркуляции; предупреждает развитие микроваскулитов, в т.ч. поражение сетчатой оболочки глаза; подавляет агрегацию тромбоцитов, значительно увеличивает индекс относительной дезагрегации, повышает гепариновую и фибринолитическую активность, увеличивает толерантность к гепарину, а также проявляет антиоксидантные свойства.

Гликовидон (Глюренорм) является ЛС, которое можно назначать пациентам с умеренно выраженными нарушениями функции почек, т.к. через почки выводится лишь 5% метаболитов, остальное (95%) – через кишечник.

Глипизид (Мовоглекен), обладая выраженным эффектом, представляет минимальную опасность в плане гипогликемических реакций, поскольку не кумулируется и не имеет активных метаболитов.

Пероральные противодиабетические препараты являются основными средствами лекарственной терапии сахарного диабета типа II (инсулинонезависимого) и обычно назначаются больным старше 35 лет без кетоацидоза, дефицита питания, осложнений или сопутствующих заболеваний, требующих немедленной инсулинотерапии.

Меглитиниды – прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид)

Реваглинид (Новонорм, Диаглинид) – производное бензойной кислоты. Несмотря на отличие по химической структуре от производных сульфонилмочевины, он также блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывает их деполяризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым секрецию инсулина. Инсулиноотропный ответ на прием пищи развивается в течение 30 минут после применения и сопровождается понижением уровня глюкозы в крови в период приема пищи (концентрация инсулина между приемами пищи не повышается). Как и у производных сульфонилмочевины, основной побочный эффект – гипогликемия. С осторожностью назначают реваглинид больным с печеночной и/или почечной недостаточностью.

Натеглинид (Старликс) – производное D-фенилаланина. В отличие от других пероральных сахароснижающих средств, эффект натеглинида на секрецию инсулина более быстрый, но менее стойкий. Применяют натеглинид преимущественно для снижения постпрандиальной гипергликемии при диабете II типа.

Бигуаниды

Их действие в основном определяется угнетением глюконеогенеза в печени (в т.ч. гликогенолиза) и повышением утилизации глюкозы периферическими тканями. Они также тормозят инактивирование инсулина и улучшают его связывание с инсулиновыми рецепторами (при этом повышается усвоение глюкозы и ее метаболизм).

Бигуаниды (в отличие от производных сульфонилмочевины) не снижают уровень глюкозы в крови у здоровых людей и у больных диабетом II типа после ночного голодания, но существенно ограничивают его возрастание после приема пищи, не вызывая при этом гипогликемию.

Помимо сахароснижающего действия бигуаниды при длительном применении положительно влияют на липидный обмен. Препараты этой группы тормозят липогенез (процесс, при котором глюкоза и другие вещества превращаются в организме в жирные кислоты), активируют липолиз (процесс расщепления липидов, особенно содержащихся в жире триглицеридов, на составляющие их жирные кислоты под действием фермента липазы), понижают аппетит, способствуют уменьшению массы тела. В ряде случаев их применение сопровождается уменьшением содержания триглицеридов, холестерина и ЛПНП (определяемых натошак) в сыворотке крови. При сахарном диабете II типа нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена. Так, 85-90% больных сахарным диабетом II типа имеют повышенную массу тела. Поэтому при сочетании сахарного диабета II типа с избыточной массой тела показаны ЛС, нормализующие липидный обмен.

Бигуаниды могут применяться в комбинации с инсулином при наличии резистентности к нему. Сочетание этих препаратов с производными сульфонамидов показано в случаях, когда последние не обеспечивают полной коррекции нарушений метаболизма. Бигуаниды могут вызывать развитие лактацидоза, что ограничивает применение препаратов этой группы.

Наиболее широко в клинической практике применяется **Метформин**.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

В основе химической структуры **тиазолидиндионов** лежит тиазолидиноное кольцо. В эту новую группу противодиабетических средств входят **пиоглитазон (Диаб-норм)** и **росиглитазон (Авандия)**. ЛС этой группы повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках. Тиазолидиндионы являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). У человека эти рецепторы находятся в основных для действия инсулина тканях-мишенях: в жировой ткани, в скелет-

ной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPAR γ регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того, PPAR γ -чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот.

Для того чтобы тиазолидиндионы оказывали свой эффект, необходимо присутствие инсулина. Эти ЛС снижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов, увеличивают концентрацию ЛПВП и холестерина; предотвращают гипергликемию натошак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза (Глюкобай) и миглитол (Диастабол))

Ингибиторы альфа-глюкозидаз тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии. Принятые с пищей углеводы в неизменном виде попадают в нижние отделы тонкой и толстой кишки, при этом всасывание моносахаридов пролонгируется до 3-4 часов. В отличие от сульфонамидных гипогликемических средств, они не увеличивают высвобождение инсулина и, следовательно, не вызывают гипогликемию.

Показано, что длительная терапия акарбозой сопровождается достоверным снижением риска развития кардиальных осложнений атеросклеротического характера. Применяют ингибиторы альфа-глюкозидаз в виде монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами. Начальная доза составляет 25-50 мг непосредственно перед едой или во время еды и в последующем может быть постепенно увеличена (максимальная суточная доза 600 мг).

Показаниями к назначению ингибиторов альфа-глюкозидаз являются сахарный диабет типа II при неэффективности диетоте-

рапии (курс которой должен составлять не менее 6 мес.), а также сахарный диабет типа I (в составе комбинированной терапии).

Инкретиномиметики

Инкретины – гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкой кишки в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона – глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП).

К инкретиномиметикам относят 2 группы препаратов:

- вещества, имитирующие действие ГПП-1, – аналоги ГПП-1 (лираглутид, эксенатид, ликсисенатид);
- вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, разрушающего ГПП-1, – ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин).

Лираглутид (Саксенда) уменьшает массу тела у человека преимущественно посредством уменьшения массы жировой ткани. Уменьшение массы тела происходит за счет уменьшения потребления пищи. Лираглутид не увеличивает 24-часовой расход энергии. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, а также улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы также включает небольшую задержку опорожнения желудка.

Ситаглиптин (Янувия), ингибируя ДПП-4, повышает концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиотропного пептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их уровень повышается в ответ на прием пищи. Инкретины

являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы.

При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции р-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с циклическим АМФ.

ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению уровня гликемии.

При низкой концентрации глюкозы крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются. ГПП-1 и ГИП не влияют на выброс глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая уровень инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона.

У пациентов с СД II типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению уровня гликированного гемоглобина HbA1c и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с СД II типа прием одной дозы препарата Янувия приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению уровня циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2-3 раза, нарастанию плазменной кон-

центрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкозы в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Пищевые волокна (псиллиум, Мукофальк)

Пищевые волокна нормализуют функцию желудочно-кишечного тракта, уровень пептидных гормонов, реакцию поджелудочной железы на поступление углеводистой пищи, замедляют всасывание, способствуя выведению из организма моносахаридов и холестерина. У здоровых лиц достаточное поступление с пищей пищевых волокон улучшает толерантность к углеводам и липидный обмен, у лиц с сахарным диабетом – снижает уровень гликемии.

Положительное влияние пищевых волокон на течение сахарного диабета обусловлено их влиянием на процесс всасывания углеводов, т.е. на уровень постпрандиальной (после приема пищи) гликемии.

Дополнительное введение в рацион лиц с сахарным диабетом продуктов, обогащенных пищевыми волокнами в количестве не менее 10-15 г на прием, дает выраженный лечебный эффект (снижаются гликемия и липидемия). Однако в таких количествах данные добавки резко ухудшают вкусовые качества пищи, самочувствие пациентов (вызывают вздутие живота, боль и послабление стула). В этой связи вопрос целесообразности применения подобных наполнителей у лиц с сахарным диабетом оставался открытым.

В отличие от отрубей и других препаратов грубых пищевых волокон, **псиллиум (Мукофальк)** способствует уменьшению метеоризма. При этом, по данным исследований, из всех пищевых волокон псиллиум обладает максимальным эффектом по удерживанию глюкозы, что приводит к снижению постпрандиальной гликемии.

Эффективность гипогликемического действия псиллиума имеет наивысшую степень доказательности А: в недавно опубликованном метаанализе 35 исследований было продемонстриро-

вано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 ммоль/моль); $p = 0,048$) у пациентов с СД 2-го типа (рис. 22).

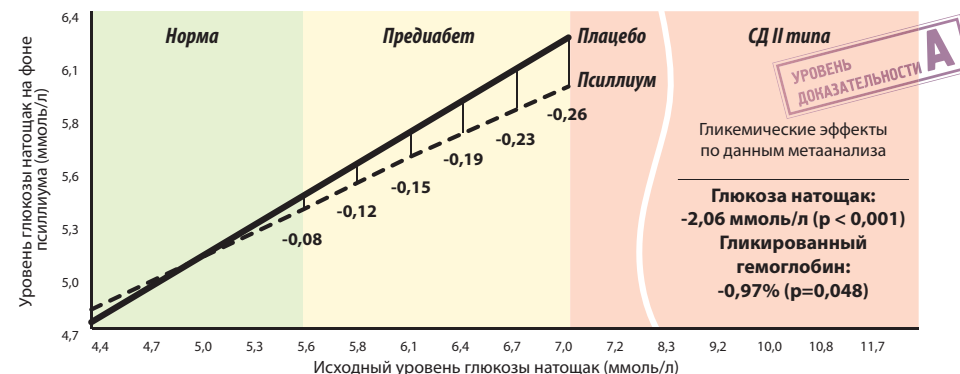


Рис. 22. Данные метаанализа по влиянию псиллиума на уровень глюкозы натощак у лиц с сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и лиц с эугликемией

Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае менее выражено. Важно отметить, что у лиц с нормогликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Таким образом, группа гипогликемических средств включает целый ряд препаратов, которые обладают различным механизмом действия, отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам. Знание этих особенностей позволяет врачу сделать максимально индивидуальный и правильный выбор терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray G. P. S-adenosylmethionine protects against acetaminophen hepatotoxicity in two mouse models / G. P. Bray, G. M. Tredger, R. Williams // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 15. – P. 297– 301.
2. Drug-induced liver disease / Ed by N. Kaplowitz, L. D. De Leve. 2nd ed. N. Y.: Informa Healthcare USA, 2007.,- 808с.
3. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus.//*Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-1614.
4. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. 1, 2 // Braunwald E., Isselbacher K.J, Petersdorf R.G. et al.// McGraw-Hill Book Company – 1300 p. *Journal of Hepatology*.1998.- №28.-P.615–621.
5. Jover R., Ponsoda X., Fabra R. et al. S-Adenosyl-L-Methionine prevents intracellular glutathione depletion by GSH-depleting drugs in rat and human hepatocytes// *Drug Invest*. – 1992. – Vol. 4, Suppl. 4. – P. 46–53.
6. Pares A., Planas P., Toppec, M., et al.. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: Results of a controlled double-blind randomized and multicenter trial. // *J. Hepatol*. – 1998. – V. 28, № 4. – P. 615-621.
7. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited [review] // *Hepatology*. 2002. 36 (3). P. 525–531.
8. Ponsoda X., Jover R., Gomez-Lechon M. J., et al. Intracellular glutathione in human hepatocytes incubated with S-adenosyl-L-methionine and GSH-depleting drugs / // *Toxicology*. – 1990. – Vol. 70. – P. 293–302.
9. Rambaldi A., Bradly P.J., laquinto G. et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases a systematic Cochrane hepatobiliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials // *Am.J. Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 100, N 11. – P. 2583-2591.
10. Roumen RM, Redl H, Schlag G, et al: Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 1995; 23: 474–480.
11. Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin // *Forsch. Komplementmed*. – 2008 – Vol. 15, N 1. – P. 9–20.
12. Saller R., Meier R., Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases // *Drugs*. – 2001. –Vol. 61, N 14. – P. 2035–2063.
13. Yang Z., Zhuang L., Lu Y. et al. Effects and tolerance of silymarin (milk thistle) in chronic hepatitis C virus infection patients: a metaanalysis of randomized controlled trials // *Biomed Res Int*. 2014;941085.
14. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. перевод с англ. – М.: Лабора, 2007. – 560 с.
15. Биологическая химия: Учебник. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
16. Биохимические основы патологических процессов: учеб. пособие / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Медицина, 2000. – 304 с.
17. Биохимия человека. Марри Р, Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с; Т. 2. – 415 с.
18. Биохимия: учеб. для вузов / Под ред. Е.С. Северина, 2003. – 779 с.
19. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Вести, 2002, – 416 с.
20. Болезни печени по Шиффу. Введение в гепатологию : руководство / Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей ; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова, М.В. Маевской. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 698 с.
21. Болезни печени по Шиффу. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / Шифф Ю.Р. пер. с англ. под ред. Н.А. Мухина [и др.]. ГЭОТАР-Медиа М.: Гэотар-медиа, 2011. – 480 с.: ил.

22. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Л.И. Буторова. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.
23. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика: учеб. пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 800 с.
24. Внутренние болезни: учебник. – 6-е изд., перераб. и доп. / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко, В.А. Сулимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
25. Гастроэнтерология. Справочник практического врача / А.В. Калинин, И.В. Маев, С.И. Рапопорт; под общ. ред. проф. С.И. Рапопорта. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
26. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Гепатопротекторы: от теории к практике / – М.: 4ТЕ Арт, 2012. – 52 с.
27. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов / К.-Й. Гундерманн // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 2. – С. 21–24.
28. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения: монография / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.Л. Чернышов, В.Л. Мельников. – Пенза: Информационно-издательский центр, ПГУ, 2005. – 228 с.
29. Заболевания печени и желчных путей. /Шерлок Ш., Дули Д. – М.: Гэотар-медиа, 2002. – С. 371-376.
30. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). – М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2009. – 20 с.
31. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24-42.
32. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 2. www.gastro-j.ru
33. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016;95(6):181-186.
34. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. – М.: МЕДпресс-информ, 2013, 96: ил.
35. Клиническая биохимия. Ткачук В.А. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
36. Клиническая биохимия/ Маршалл В.Дж. / Пер. с англ. – М.; СПб.: БИНОМ; Невский Диалект, 2000. – 368 с.
37. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований / Под ред. проф. Камышникова В.С. – М.: МЕД-пресс-информ, 2015. – 720 с.
38. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство: в 2 т. – Том 1./ под ред. Долгова В.В., Меньшикова В.В. – М.: Геотар-Медиа, 2012. – 928 с.
39. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врачей / Медведев В.В., Волчек Ю.З. Под ред. А.И. Карпищенко.– СПб.: Гиппократ, 1995. – 208 с.
40. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
41. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. / Назаренко Г.И., Кишкун А.А. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.

42. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белосов, Моисеев В.С., Лепяхин В.К. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 539 с.
43. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
44. Кулинский В.И., Бахтаирова В.И. Клиническое значение биохимических лабораторных тестов: учеб. пособие / ГОУ ВПО Иркутский гос. мед. ун-т Росздрава. – Иркутск: [б. и.], 2006. – 63 с.
45. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие для врачей – М.: Форте Принт, 2012. – 36 с.
46. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике: справочник / Под ред. Проф. В.Н. Титова. – М.: Гэотар-медиа, 2004.
47. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований : учеб. пособие / Под ред. С.С. Вялова, С.А. Чорбинской. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
48. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы: руководство, библиотека врача-специалиста – М.: Гэотар-медиа, 2010. – 112 с.
49. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2012. Т. 84, №2. С. 62-68.
50. Подымова С.Д. Внутрпеченочный холестаза: патогенез и лечение с современных позиций / Consillium Medicum, приложение № 2 (гастроэнтерология). 2004. С. 3–6.
51. Пропедевтика внутренних болезней, часть 3: Лабораторные и инструментальные методы исследования в клинике внутренних болезней. / Шапошник И.И., Комар С.И., Котлярова В.Н., Катукова В.Е., Исупов Е.Б., Максимов С.В., Рытвинская Н.П., Эктова Л.А., Потапова Н.П. Медицинский Вестник. – 2008. – №5. – 160 с.
52. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.
53. Хлынов И.Б., Чикунова М.В. Первичный билиарный цирроз: критерии диагностики и собственный опыт терапии. // Врач, №1, 2015.

КОЛОНОСКОПИЯ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

www.endofalk.ru

- ✓ Кратко и доступно для пациента о колоноскопии и подготовке
- ✓ Информация, достаточная для качественной самостоятельной подготовки пациента к исследованию

Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия

Что такое колоноскопия

Разница в плохой и хорошей подготовке

Подготовка толстой кишки к колоноскопии

Какую схему подготовки выбрать

Как приготовить раствор

Как принимать раствор

Как оценить качество подготовки

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия

Подготовка к исследованию становится приятной



Эндофальк №6 = 3 литра раствора
Эндофальк №8 = 4 литра раствора



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

