



Клиническая лабораторная диагностика патологии печени

Ферменты печени

Типы ферментов	Названия
Экскреторные	ЩФ, ЛАП, ГГТ
Секреторные	ХЭ, ЛДГ
Индикаторные:	АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГДГ
цитоплазматические	АЛТ, ГГТ, ЛДГ
митохондриальные	ГЛДГ
митохондриально- цитоплазматические	АСТ

Название соотношения или коэффициента	Показатель
Де Ритиса	
Воспалительный тип: АСТ/АЛТ	≤ 1
Некротический тип: АСТ/АЛТ	≥ 1
АСТ+АЛТ/ГлДГ	
Метастазы и печень	≤ 10
Обструктивная желтуха Билиарный цирроз	5-20
В случае острого начала цирроза печени и хронического гепатита	30-40
Холестатический гепатоз	40-50
Острый вирусный гепатит Острый алкогольный гепатит	5*50
ЛДГ/АСТ	
Гемолитическая желтуха	≥ 12
Гепатоцеллюлярная желтуха	≤ 12

АЛТ/ГлДГ

Обструктивная желтуха

≤ 10

Гепатоцеллюлярная желтуха

≥ 10

γ -ГТ/АСТ

Активный вирусный гепатит

≤ 1

Токсический гепатит

Хронический персистирующий гепатит

Хронический гепатит Острый
алкогольный гепатит Цирроз печени

1-3

Алкогольный цирроз

3-6

Недавняя обструктивная желтуха

Билиарный цирроз

≥ 6

Длительная обструктивная желтуха

Рак печени/метастазы в печень

При заболеваниях печени используют коэффициент Де Ритиса (соотношение активности АСТ/АЛТ). Соотношение АСТ/АЛТ более 2 характерно для алкогольного поражения, а менее 1 — для вирусного гепатита, холестатического синдрома. В большинстве случаев вирусного гепатита соотношение АСТ/АЛТ оставалось ниже 1. При вирусном гепатите в десятки раз возрастает активность АЛТ. При остром алкогольном гепатите активность АСТ выше АЛТ, при этом активность обоих ферментов не превышает 500-600 МЕ/л. У пациентов с токсическим гепатитом, инфекционным мононуклеозом, внутрипеченочным холестазом, при циррозе, метастазах в печень, инфаркте миокарда активность АСТ выше, чем активность АЛТ. Активность АЛТ и АСТ возрастает при приеме эритромицина, парааминосалициловой кислоты, диабетическом кетоацидозе, псориазе, ее также используют для ранней диагностики безжелтушного гепатита.

В дифференциальной диагностике патологии печени важно исследовать соотношения активности изоферментов ЛДГ. Увеличение относительной активности изофермента ЛДГ5 характерно для поражения гепатоцитов.

Длительное повышение активности изоферментов ЛДГ5 и ЛДГ4 дает основание предположить наличие метастазов в печень.

Функции печени и методы их оценки

Функции	Методы оценки
<i>Обмен углеводов</i> Глюконеогенез Утилизация лактата Обмен галактозы	Уровень глюкозы в крови, продукция глюкозы печенью Уровень лактата в крови Способность к элиминации галактозы
<i>Обмен белков и аминокислот</i> Синтез белков плазмы Мочевина Метаболизм аммиака	Концентрация белков плазмы Уровень мочевины сыворотки Уровень аммиака крови
<i>Обмен липидов</i> Метаболизм липопротеинов Гидроксирование витамина D Синтез желчных кислот	Уровень липидов и липопротеинов сыворотки Уровни 25-гидроксихолекаль-циферола Уровни желчных кислот в сыворотке, тесты на мальабсорбцию жиров
<i>Детоксикация и экскреция</i> Обмен билирубина Экскреция ксенобиотиков Метаболизм гормонов	Уровни билирубина в сыворотке, билирубин и уробилиноген в моче Экскреция аминопирина, экскреция бромсульфалеина Определение гормонов, оценка электролитного баланса

Содержание альбумина в сыворотке крови имеет диагностическое значение при острой и хронической формах гепатита. Во всех случаях острого гепатита уровень альбумина в крови остается нормальным. Хронический гепатит сопровождается гипоальбуминемией и гипергаммаглобулинемией.

Печень — центральное звено регуляции свертывания крови.

Гепатоциты синтезируют фибриноген, многие активаторы и ингибиторы каскада ферментативных реакций. Как острый, так и хронический гепатит нарушает эту регуляцию. К диагностическим тестам заболевания печени относят удлинение протромбинового времени, накопление в крови продуктов разрушения фибриногена. Острое поражение печени сопровождается усилением кровоточивости в условиях гипофибриногенемии.

Основные патологические процессы,
формирующие лабораторную диагностику
заболевания, следующие синдромы:

- цитолиза;
- внутриклеточного холестаза;
- внутрипеченочного и внепеченочного холестаза;
- токсического поражения гепатоцитов;
- недостаточности синтетических процессов в гепатоцитах;
- замедления инактивации токсических соединений;
- воспалительный.

Синдром цитолиза

Патофизиологическая основа синдрома цитолиза — нарушение целостности плазматической мембраны гепатоцитов и их органелл с развитием гиперферментемии. Выраженная гиперферментемия при поступлении в кровь цитозольных ферментов характерна для инфекционного гепатита, лекарственных и токсических повреждений печени, отравлений, декомпенсированных циррозов, перифокального воспаления паренхимы при холангитах. В энзимодиагностике синдрома цитолиза доминирует определение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ.

В норме активность как АЛТ, так и АСТ в крови не превышает 24 МЕ/л; в пределах **100** МЕ/л гиперферментемию рассматривают как «серую зону», что может быть связано с реактивными изменениями в гепатоцитах. Активность АЛТ выше **100** МЕ/л свидетельствует о поражении паренхимы печени. Увеличение активности АЛТ в 100-200 раз (до 2-6 тыс. МЕ/л) отражает обширное поражение гепатоцитов при вирусном гепатите и отравлении органическими растворителями.

Обмен углеводов

Выход глюкозы из печени поддерживает уровень сахара крови в промежутках между приемами пищи; основными источниками глюкозы при этом являются гликоген (гликогенолиз) и глюконеогенез (из лактата, аланина и глицерина). Печень также превращает в глюкозу галактозу и фруктозу.

Обмен аминокислот и белков

Аминокислоты, получаемые из пищи и образующиеся при катаболизме белков тканей, поступают в печень. В печени некоторые из них дезаминируются или трансаминируются до кетокислот, другие метаболизируются до мочевины и аммиака. В печени также синтезируется большинство белков плазмы (за исключением иммуноглобулинов, синтезируемых лимфоидной тканью).

Обмен липидов

Печень играет важную роль в обмене липидов. Она извлекает из сосудистого русла остатки хиломикронов и синтезирует ЛПОНП. Липопротеины промежуточной плотности превращаются печеночной липазой в ЛПНП. На поверхности гепатоцитов находится большое количество ЛПНП-рецепторов. В печени синтезируются предшественники ЛПНП, также как и фермент *лецитин-холестерин ацил-трансфераза (ЛХАТ)*, превращающий предшественники в функциональные ЛПНП-частицы. Роль печени в обмене липидов включает также продукцию кетоновых тел из неэтерифицированных жирных кислот, секрецию холестерина в желчь.

Обмен желчных кислот

Основными желчными кислотами являются холевая и хенодезоксихолевая кислоты, синтезируемые из холестерина только в печени. Они секретируются в желчь, и большая их часть вновь возвращается в печень по кровотоку из кишечника. Синтез новых желчных кислот регулируется количеством «реутилизованных» кислот.

Оценка функций печени

Под тестами оценки функций печени обычно подразумеваются измерения компонентов крови, свидетельствующих о наличии и типе поражения печени. В повседневной клинической практике для этого используется определение *уровня билирубина, активности ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы)* в образцах сыворотки. Определение *концентрации сывороточного альбумина* также может быть одним из показателей заболеваний печени.

Эти биохимические определения могут помочь в дифференциации следующих состояний:

- обструкция билиарного тракта;
- острое гепатоцеллюлярное повреждение;
- хронические заболевания печени.

Концентрация общего билирубина сыворотки и активность сывороточной щелочной фосфатазы свидетельствует о холестазах, блокаде оттока желчи.

Концентрация альбумина сыворотки является одним из существенных показателей синтетической способности печени, хотя на уровень альбумина влияют и многие другие факторы.

Билирубин

Билирубин является конечным продуктом обмена гема, железосодержащего протопорфирина, находящегося в основном в гемоглобине. Источником гёма, кроме того, служит миоглобин, гемсодержащие ферменты. В ретикулоэндотелиальной системе ежедневно образуется около 450 мкмоль билирубина, 80% которого образуется в результате распада «изношенных» эритроцитов, а 20% образуется из миоглобина, цитохромов дыхательной цепи и при распаде предшественников эритроцитов в красном костном мозге.

- Билирубин образуется при разрушении гемоглобина в ретикуло-эндотелиальной системе.
- Билирубин транспортируется кровью в связанном с альбумином виде в печень, где конъюгируется и выводится.
- Неконъюгированный билирубин не растворим в воде, конъюгированный билирубин - растворим в воде.

Неконъюгированный (непрямой, надпеченочный) билирубин.

Билирубин является липофильным веществом, поэтому перед экскрецией он подвергается конъюгации, которая осуществляется ферментами печени. Неконъюгированный билирубин транспортируется плазмой в связанной с белками (преимущественно альбумином) форме.

В нормальных условиях связь билирубина с белками довольно прочная, несмотря на то, что ионы водорода, жирные кислоты, некоторые лекарственные вещества (например салицилаты и сульфаниламиды) могут конкурировать с билирубином за связь с белком. Благодаря своим свойствам неконъюгированный билирубин не фильтруется в клубочках почек и в норме не содержится в моче.

Конъюгированный (прямой, подпеченочный) билирубин.

Связь билирубина с белком предотвращает его легкий захват тканями, хотя печень избирательно связывает неконъюгированный билирубин, по-видимому, благодаря наличию специальных рецепторов. Внутриклеточный транспортный белок переносит билирубин в гранулярную эндоплазматическую сеть, где уридилилдифосфатглюкуро-нилтрансфераза конъюгирует большую часть билирубина с глюкуроновой кислотой, образуя билирубинмоно- и диглюкурониды, которые в большей степени растворимы в воде, чем неконъюгированный билирубин.

Конъюгированный билирубин
экскретируется в желчь. Нормальная
желчь содержит около 25% билирубин-
моноглюкуронида и 75%
диглюкуронида, здесь же определяются
следы неконъюгированного билирубина

Диагностика холестаза

Форма	Показатели
Холестаз без желтухи	ЩФ↑, ЛАП↑, ГТТ↑
Холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов	АЛТ↑, ГТТ↑, ХЭ↑, ЛАП↑, АСТ↑, ГлДГ↑
Холестаз с желтухой	ЩФ↑, ЛАП↑, ГТТ↑, билирубин↑
Холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов	ЩФ↑, ЛАП↑, ГТТ↑, билирубин↑ АЛТ↑, АСТ↑, ГлДГ↑

Достоверные маркеры синдрома внутрипеченочного холестаза — повышение в крови активности ЩФ, ГГТ и 5-нуклеотидазы. В мембране эпителия желчевыводящих протоков ферменты расположены близко друг от друга, поэтому при деструкции мембран их активность в кровотоке повышается одновременно и в равной степени.

Синдром внутриклеточного холестаза.

Увеличение размеров гепатоцитов и сдавления ими желчных ходов между дольками печени приводят к возникновению синдрома внутриклеточного холестаза с умеренным увеличением в крови активности ЩФ и ГГТ, поражению эпителия желчевыводящих протоков. Повышение в крови содержания желчных кислот — также ранний симптом холестаза.

Трансаминазы

Определение активности двух трансаминаз — АЛТ и АСТ, широко используется в клинической практике как чувствительный, неспецифический показатель острого поражения гепатоцитов, независимо от его этиологии. Причины поражения печени включают гепатит, вне зависимости от генеза поражения, токсические повреждения, нарушения при шоке, тяжелой гипоксии, острой сердечной недостаточности и других нарушениях. АЛТ — более специфичный индикатор заболеваний печени, чем АСТ, но последняя более чувствительна, так как содержится в печени в большем количестве.

Щелочная фосфатаза

Увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) при заболеваниях печени является результатом увеличенного синтеза фермента клетками, расположенными в желчных канальцах, обычно в ответ на холестаз, который может быть интра- и внепеченочным. Холестаз, даже непродолжительный, приводит к увеличенной активности фермента, по крайней мере вдвое превышающей нормальный уровень. Высокая активность ЩФ может также наблюдаться при инфильтративных заболеваниях печени (например опухолях). Это также характерно для цирроза.

Лактатдегидрогеназа

Уровень ЛДГ часто возрастает при гепатоцеллюлярной дисфункции, хотя на практике определение активности этого фермента редко используют в диагностике заболеваний печени из-за низкой специфичности показателя (фермент широко распространен в организме).

γ-Глутамилтранспептидаза

γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП) — это микросомальный фермент, широко представленный в тканях, особенно таких, как печень и почечные каналы.

Активность ГГТП в плазме резко повышается (иногда более, чем в 50 раз) при холестазе и является показателем печеночной недостаточности. Увеличение активности ГГТП наблюдается также у лиц, употребляющих алкоголь, даже в отсутствие явной патологии печени. Индуцировать активность фермента могут такие лекарственные вещества, как фенитоин. При остром поражении печени изменение активности ГГТП параллельны изменениям активности трансаминаз.



Вопросы?