

БІОХІМІЧНІ СИНДРОМИ ПЕЧІНКИ В ЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

*Навчальний посібник
для самостійної роботи слухачів циклів спеціалізації
та тематичного удосконалення
лікарів лікувального профілю*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківській національний медичний університет

БІОХІМІЧНІ СИНДРОМИ ПЕЧІНКИ В ЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

*Навчальний посібник
для самостійної роботи слухачів циклів спеціалізації
та тематичного удосконалення лікарів лікувального профілю*

**Харків
ХНМУ
2026**

Затверджено Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 8 від 28.08.2026.

Авторський колектив

О. І. Сергієнко, А. І. Чернобай, А. Є. Новохатня, Л. О. Хоменко

Рецензенти

Т. М. Тихонова – д-р мед. наук, проф. (ХНУ імені В. Н. Каразіна).

О. А. Опарін – д-р мед. наук, проф. (Український гуманітарний інститут).

Л. С. Бабинець – д-р мед. наук, проф. (Терноп. держ. мед. ун-т
ім. І. Я. Горбачевського).

Б93 Біохімічні синдроми печінки в лікарській практиці : навч. посіб. для самостійної роботи слухачів циклів спеціалізації та тематичного удосконалення лікарів лікувального профілю / О. І. Сергієнко, А. І. Чернобай, А. Є. Новохатня, Л. О. Хоменко. Харків : ХНМУ, 2026. 96 с.

Навчальний посібник присвячений сучасній клінічній інтерпретації біохімічних синдромів печінки, які засновані на біохімічних показниках сироватки крові і є базисними діагностичними показниками, на яких ґрунтується діагностика хронічних захворювань печінки. У посібнику висвітлені основні дані про біохімічні синдроми при патології печінки та інших захворюваннях.

Навчальний посібник рекомендований для широкого кола лікарів: гастроентерологів, терапевтів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, дієтологів, ревматологів, лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» та інших спеціалістів лікувального профілю. У посібнику наведені тестові завдання, які доцільні для самоконтролю отриманих знань слухачами та можуть бути використані в навчальному процесі.

УДК 616.36:612.35:577.1(075.4)

© Харківський національний
медичний університет, 2026

© О. І. Сергієнко, А. І. Чернобай,
А. Є. Новохатня, Л. О. Хоменко, 2026

ЗМІСТ

Передмова	4
Список скорочень	5
Питання первинного контролю знань	6
Анатомо-фізіологічні особливості печінки	7
Роль печінки в обміні речовин	9
Печінкові ферменти	15
Цитолітичний синдром	19
Холестатичний синдром	64
Імунозапальний синдром	76
Синдром гепатоцелюлярної недостатності	77
Печінкової регенерації і пухлинного росту синдром	82
Артеріовенозного шунтування синдром	83
Висновки	86
Тести заключного контролю знань	87
Рекомендована література	93

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АІГ	– аутоімунний гепатит
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспарататамінотрансфераза
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
АХП	– алкогольна хвороба печінки
ВМН	– верхня межа норми
ВХВ	– внутрішньопечінковий холестаз вагітних
ГАГ	– гострий алкогольний гепатит
ГВГ	– гострий вірусний гепатит
ГЖПВ	– гостра жирова печінка вагітних
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ГДГ	– глутаматдегідрогеназа
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ІГА	– індекс гістологічної активності
КФК	– креатинфосфокіназа
ЛФ	– лужна фосфатаза
ІГА	– індекс гістологічної активності
ІЗС	– імунозапальний синдром
МАСХП	– метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення
ПБХ	– первинний біліарний холангіт
ПСХ	– первинний склерозуючий холангіт
ПКНС	– печінково-клітинної недостатності синдром
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПТЧ	– протромбіновий час
РХПГ	– ретроградна холангіопанкреатографія
СРБ	– С-реактивний білок
СДГ	– сукцинатдегідрогеназа
СГЦН	– синдром гепатоцелюлярної недостатності
УДГТФ	– уридиндифосфатглутамінтрансфераза
ХГ	– хронічний гепатит
ХС	– холестатичний синдром
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– цироз печінки
ЦС	– цитолітичний синдром
АМА	– антимітохондріальні антитіла
АНА	– антинуклеарні антитіла
SMA	– антитіла до гладкої мускулатури
CMV	– цитомегаловірус
EBV	– Епштейна – Барр вірус
5-НК	– 5-нуклеотидаза

ПЕРЕДМОВА

Оцінка рівня біохімічних проб печінки у сироватці крові займає важливе місце в щоденній практичній діяльності лікаря і є рутинним методом діагностики захворювань органів травлення та профілактичних медичних оглядів. Лікарі майже щодня стикаються з оцінюванням показників печінкового комплексу, що допомагає в класифікації пошкоджень печінки, сприяє проведенню диференційної діагностики та лікування. Правильна інтерпретація відхилень «печінкових проб» сприяє пошуку етіологічного фактора захворювання, допомагає встановити причину, оцінити тяжкість та прогноз патологічних процесів у печінці.

Біохімічні синдроми печінки є лабораторними або клініко-лабораторними синдромами при дифузних ураженнях печінки, що відображають пошкодження гепатоцитів, порушення синтетичної, екскреторної функцій печінки та ступінь імунopatологічних розладів. На сьогодні кількість біохімічних проб, які використовуються для діагностики та диференційної діагностики захворювань печінки, налічує понад 150, і їх число неухильно зростає. У зв'язку з різноманітністю клініко-лабораторних біохімічних тестів необхідним є вибір найбільш інформативних з них, які диференційовано відображають різні патологічні зміни при патології печінки. Чітке розуміння індивідуальності кожного лабораторного показника та необхідність інтерпретації результатів з урахуванням конкретної клінічної ситуації дозволить уникнути помилок у трактуванні відхилень печінкових проб.

Функціональні проби печінки класифікуються у зв'язку з певним видом обміну. Виділяють тести, що характеризують білковий, пігментний, ліпідний, вуглеводний та інші види обмінів.

Доцільним є класифікація печінкових проб за синдромальним принципом, тобто по суті порушень гепатобіліарної системи, які ці проби відображають.

Виділяють наступні біохімічні печінкові синдроми: цитолітичний, холестатичний, імунотзапальний, синдром малої печінкової недостатності, синдром регенерації та пухлинного зросту печінки, синдром артеріовенозного шунтування печінки.

Основні розділи посібника представлені загальними відомостями про види та активність печінкових ферментів, їх діагностичне значення як при захворюваннях печінки, так і інших органів та можливість терапевтичної корекції.

Матеріали посібника включають необхідну інформацію про зміни печінкових ферментів при синдромі цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, печінково-клітинної недостатності та іншого у пацієнтів із різними захворюваннями печінки, а саме: хронічному гепатиті та цирозі печінки, аутоімунних, медикаментозних, вірусних, генетичних ураженнях печінки та ін. У посібнику наведені зміни печінкових ферментів при різних рідкісних захворюваннях – целиакії, глікогенної гепатопатії, а також при гіпер- та гипотиреозі, при вагітності та ін.

Перед викладенням основних розділів посібника подано питання первинного контролю знань з метою виявлення рівня підготовки лікарів-слухачів з цієї теми. Питання супроводжуються посиланнями на літературні джерела, де можна отримати необхідну інформацію з досліджуваної тематики.

Завершується посібник тестовими питаннями, які сприятимуть самотійній перевірці слухачами своїх знань з цієї теми.

Навчальний посібник може бути корисним як лікарям-гастроентерологам, так і лікарям інших спеціальностей.

ПИТАННЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Що включають у себе функціональні проби печінки?
2. Яка існує класифікація печінкових ферментів?
3. Які існують маркери цитолітичного синдрому?
4. Які існують маркери холестатичного синдрому?
5. Які існують маркери мезенхімально-запального синдрому?
6. Які існують ступені цитолізу?
7. Які ферменти свідчать про активність запального процесу в печінці?
8. Які біохімічні синдроми більш характерні для хронічного гепатиту?
9. Які біохімічні синдроми більш характерні для ЦП?
10. Які біохімічні показники характерні для аутоімунних захворювань печінки?
11. Які фактори необхідно враховувати для призначення препаратів при синдромі цитолізу?
12. Чим обумовлений синдром цитолізу?
13. Які показники свідчать про синдром патологічної регенерації та пухлинного росту?
14. Які печінкові ферменти позначають синтетичну функцію печінки?
15. Які печінкові ферменти характерні для метаболічних порушень печінки?
16. Назвіть основні позапечінкові захворювання, при яких підвищуються цитолітичні ферменти.
17. Про що свідчить підвищення некон'югованого білірубіну?
18. У яких випадках, крім захворювань печінки, підвищується лужна фосфатаза?
19. Що означає макроферментопатія (макро-АСТ-патія, макро-ЛФ-патія)?
20. Які існують діагностичні етапи пошуку при підвищенні трансаміназ?
21. Які характерні зміни печінкових ферментів при вагітності?
22. Що являє собою безжовтяничний холестаз?
23. Що відображає коефіцієнт де Рітіса?
24. Які біохімічні синдроми переважають при медикаментозному ураженні печінки?
25. При яких захворюваннях показники АСТ вище, ніж АЛТ?
26. Як слід інтерпретувати «гепатоцелюлярне пошкодження гепатоцитів»?

АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ

Печінка – один із найбільших органів людського організму. Він відіграє важливу роль у травленні, обміні речовин. Маса печінки становить приблизно 2,5 % маси тіла дорослої людини – близько 1,5 кг. Вона розташована безпосередньо під діафрагмою у правому верхньому квадраті черевної порожнини та ліворуч від середньої лінії. Печінка поділяється на праву (велику) та ліву (меншу) частки. Виділяють також квадратну та хвостату частки: квадратна частка розташовується між передніми відділами двох поздовжніх борозен, хвостата – між їхніми задніми відділами. На нижній поверхні є поглиблення для жовчного міхура. У глибокій поперечній борозні нижньої поверхні правої частки знаходяться ворота печінки. Через ці ворота в печінку входять печінкова артерія і портальна вена з нервами, що супроводжують їх, а виходять загальна печінкова протока і лімфатичні судини (рис. 1).

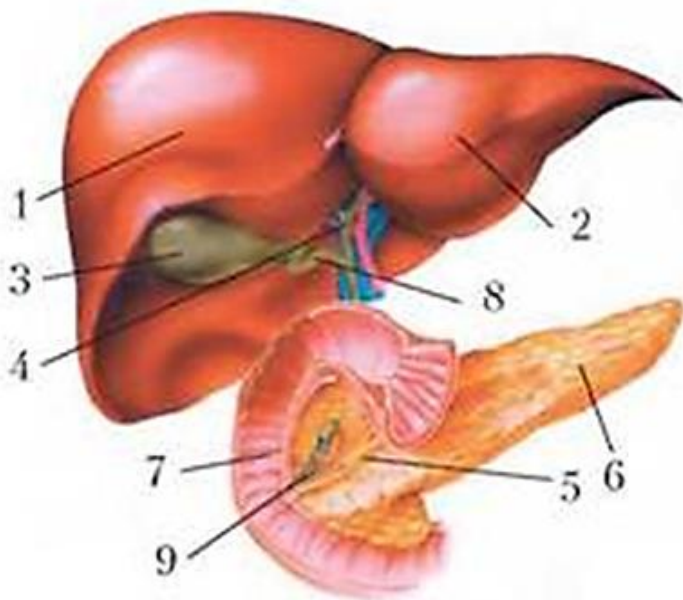


Рис. 1. Анатомія печінки:

- 1 – права доля (частка) печінки;
- 2 – ліва доля (частка) печінки;
- 3 – жовчний міхур;
- 4 – загальна печінкова протока;
- 5 – протока підшлункової залози;
- 6 – підшлункова залоза;
- 7 – дванадцятипала кишка;
- 8 – протока жовчного міхура;
- 9 – загальна жовчна протока

В основу сучасного анатомо-функціонального поділу печінки покладено вчення про сегментарну будову печінки. Часткою, сектором, сегментом називають ділянки печінки різної величини, що мають відокремлені крово- та лімфообіг, іннервацію та відтік жовчі. Ці ділянки відокремлені одна від одної малосудинними борознами. У печінці розрізняють 5 секторів та 8 сегментів. Печінкова часточка, що складається з печінкових клітин, становить основну структурну одиницю печінки. Печінкові клітини розташовуються у вигляді тяжів, які називаються печінковими балками. В них проходять жовчні капіляри, стінками яких є печінкові клітини, а між ними – кровоносні капіляри, стінки яких утворені зірчастими (купферівськими) клітинами. У центрі часточки проходить центральна вена. Печінкові часточки утворюють паренхіму печінки. Між ними сполучною тканиною проходять міжчасточкові артерії, вени і жовчний проток.

Печінка отримує подвійне кровопостачання з печінкової артерії і ворітної вени: більше 70 % крові надходить до печінки через ворітну вену, до 30 % насичена киснем кров надходить через печінкову артерію. Відвідна судинна система представлена печінковими венами – *vv. hepatica* (правою, середньою, лівою), що впадають у нижню порожнисту вену.

Жовчовивідна система печінки представлена складними розгалуженнями жовчних ходів. Початковим елементом жовчовивідної системи є жовчні міжклітинні каналці, які утворені біліарними полюсами двох і більше суміжних гепатоцитів і не мають власної стінки. Стінкою жовчних каналців є цитоплазматичні мембрани суміжних гепатоцитів. Міжклітинні каналці, зливаючись один з одним на периферії печінкової часточки, утворюють крупніші перилобулярні жовчні дуктули – холангіоли (каналці Герінга), що мають базальну мембрану. Проходячи через пограничну пластинку гепатоцитів, у перипортальній зоні холангіоли впадають у міждолькові жовчні протоки (дукти). Анастомозуючи між собою, міжчасточкові жовчні протоки набувають вигляду великих септальних проток, вистелених високими призматичними епітеліоцитами.

Після об'єднання правої і лівої жовчних проток утворюється загальна печінкова протока, яка, зливаючись із протокою жовчного міхура, впадає в загальну жовчну протоку, що відкривається у просвіті 12-палої кишки в зоні великого дуоденального сосочка (фатерова сосочка).

Структурно-функціональною, мікроциркуляторною, обмінною та секреторною одиницею печінки є ацинус. Уявлення про ацинус печінки засноване на тому, що кров із печінкової артерії та ворітної вени, перш ніж потрапити до синусоїдів, спрямовується в їх бічні розгалуження – артеріоли та венули. Ці бічні відгалуження печінкової артерії та ворітної вени, що лежать у портальних трактах, утворюють основу печінкових ацинусів.

Ацинус має форму трикутника. Центральна вена розташовується у точці трикутника, а основа – біля зовнішнього краю, причому дві інші точки трикутника пов'язані з портальними тріадами. У цій моделі гепатоцити визначаються зонами. Гепатоцити в зоні 1 (її ще називають перипортальною зоною) розташовані найближче до портальних зон і першими отримують кров, багату киснем і поживними речовинами. Ці гепатоцити метаболічно активні і беруть участь у синтезі холестерину, окисленні жирних кислот і виробленні жовчних кислот. На відміну від цього гепатоцити в зоні 3 (центрилобулярній) отримують кисень і нутриєнтну кров і є основним ефектором гліколізу, ліпогенезу та біотрансформації ксенобіотиків (найвища концентрація цитохрому р450). У зоні 2 (мідзональній) гепатоцити мають значний регенеративний потенціал, і ця зона містить найбільшу кількість овальних клітин (рис. 2).

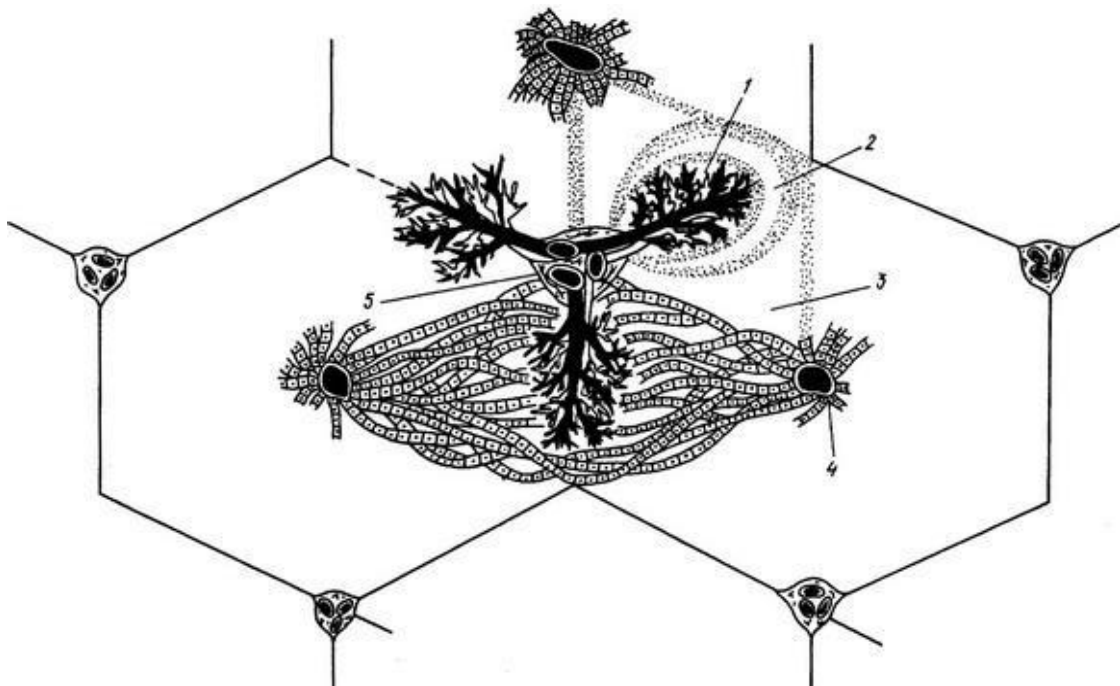


Рис. 2. Схема печінкового ацинуса:

1 – центральна вена; 2 – жовті капіляри; 3 – гепатоцити; 4 – печінкова тріада (гілки ворітної вени, печінкової артерії та жовчної протоки); 5 – синусоїдні капіляри

Прості ацинуси розташовані між двома центральними (термінальними) печінковими венулами. Лінія, що з'єднує ці венули, утворює вісь ацинуса.

Поняттям «ацинус» зручніше користуватися як біопсійним матеріалом з метою оцінки наявних некрозів чи жирової дистрофії печінки, а для судження про збереження чи порушення архітекτονіки печінки слід орієнтуватися на гексагональну часточку.

РОЛЬ ПЕЧІНКИ В ОБМІНІ РЕЧОВИН

Печінка є головним органом гомеостазу та метаболічних процесів організму, вона бере участь у всіх видах обміну речовин – білковому, жировому, вуглеводному, мінеральному, вітамінному, пігментному, гормональному (табл. 1). Печінка бере участь в обміні амінокислот, регулює процеси переамінування, дезамінування; у ній відбувається синтез гепарину, колагену, глутатіону, розщеплення протеїнів до сечовини, катаболізм пуринових (сечова кислота) та піримідинових речовин.

Печінка здійснює синтез та розпад ферментів, які регулюють усі метаболічні процеси, синтез найважливіших факторів згортання крові – фібриногену, протромбіну, проконвертину, проакцелерину. Печінка утворює більшу частину факторів згортання крові (фібриноген, протромбін, фактор VII і деякі інші). Для утворення факторів коагуляції у печінці необхідний вітамін К, особливо при утворенні протромбіну і факторів VII, IX і X. При відсутності вітаміну К концентрація всіх цих чинників знижується настільки, що може запобігти згортанню крові.

Роль печінки в обміні речовин

Обмін вуглеводів	Обмін ліпідів	Обмін білків
Гліколіз	Окислення жирних кислот	Синтез білків, у тому числі білків плазми крові
Вступ фруктози і галактози в гліколіз	Синтез триацилгліцеролів	Розпад білків. Утворення сечовини
ПВК перетворюється в ацетил-CoA	Утворення кетонів	Перетворення у вуглеводи і ліпіди
Вихід глюкози в кров (підтримує стабільну концентрацію глюкози в крові)	Синтез жирних кислот, подовження ланцюга жирних кислот, десатурація	Перетворення у низькомолекулярні азотовмісні речовини
Цикл трикарбонових кислот	Синтез ліпопротеїнів	Взаємоперетворення амінокислот
Глікогеногенез	Синтез фосфоліпідів	
Пентозофосфатний цикл	Ліполіз	
Глюконеогенез	Синтез холестеролу	

Роль печінки в білковому обміні полягає в наступному: вона є єдиним органом, де відбувається синтез білків – альбумінів, відповідальних за онкотичний тиск крові та виконуючих транспортну функцію для погано розчинних речовин. Таким чином, сироватковий альбумін є достовірним показником синтетичної функції печінки.

У печінці синтезується основна маса альфа- і бета-глобулінів, а при патології і гама-глобуліни, які в нормальних умовах утворюються у плазматичних клітинах імунної системи.

Білкові фракції – це кількісне співвідношення фракцій загального білка сироватки крові: альбумінів, α_1 -, α_1 -2-, β -, β_2 -, коефіцієнта А / Г. Глобулінові фракції за складом більш різноманітні.

У плазмі крові людини міститься близько 100 різних білків. Зазвичай методом електрофорезу виділяють кілька стандартних фракцій:

- 1) фракція альбумінів;
- 2) фракція глобулінів;
- 3) співвідношення альбуміни / глобуліни;
- 4) фракція альфа-1-глобулінів;
- 5) фракція альфа-2-глобулінів;
- 6) фракція бета-глобулінів;
- 7) фракція гамма-глобулінів.

Альфа-глобуліни включають білки «гострої фази запалення», що збільшуються при запаленнях та інфекціях, а також ті, що транспортують ліпіди та гормони.

Альфа-1-глобуліни включають альфа-1-антитрипсин (інгібітор протеолітичних ферментів), альфа-1-кислий глікопротеїн та інші білки, що беруть участь у транспорті ліпідів та гормонів. Збільшення їх рівня може вказувати на гострі запалення, захворювання печінки та процеси тканинного розпаду.

Альфа-2-глобуліни містять гострофазні білки, такі як альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін та церулоплазмін, які залучені в імунні реакції та запальні процеси. Підвищення рівня може свідчити про нефротичний синдром, цукровий діабет, гіпотиреоз та інфекційні захворювання.

Бета-глобуліни – клас білків у плазмі крові, які входять до групи глобулінів і виконують різноманітні функції в організмі, включаючи транспорт заліза (трансферин), гемопексин (білок, що зв'язує гем), перенесення холестерину (бета-ліпопротеїди) та участь у системах згортання крові й імунітету (компоненти комплексу), ліпопротеїди та частину імуноглобулінів. Вони беруть участь у транспорті ліпідів, заліза, а також у реакціях імунітету.

Підвищення їх рівня може бути пов'язане із захворюваннями печінки, гіперліпідемією, нефротичним синдромом, первинною і вторинною гіперліпопротеїнемією, моноклональною гаммапатією, прийомом естрогенів, залізодефіцитною анемією (підвищення трансферину); вагітністю, механічною жовтяницею.

Гамма-глобуліни – це клас глобулінових білків плазми. В цій фракції містяться в основному антитіла, які забезпечують захист організму від чужорідних речовин і інфекцій. Гамма-глобуліни виробляються у відповідь на потрапляння в організм антигенів (наприклад бактерій, вірусів) і зв'язуються з ними, роблячи їх нешкідливими, та виконують імунний захист.

Вони є маркерами інфекцій: рівень гамма-глобулінів може вказувати на наявність інфекції (особливо гострої при підвищенні IgM) або аутоімунних захворювань. Зниження рівня гамма-глобулінів (гіпогаммаглобулінемія) може свідчити про імунодефіцит або хронічні інфекції та може бути результатом генетичних порушень, імунодефіцитів, прийому певних лікарських препаратів, впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища та інших факторів.

Крім того, гамма-глобуліни є назвою лікарського препарату, який містить протибактеріальні та противірусні антитіла, що застосовуються з лікувальною та профілактичною метою. Препарати, що містять людський імуноглобулін, використовуються для лікування інфекційних захворювань, а також для профілактики ускладнень, особливо при гіпоглобулінемії (нестачі антитіл).

Аналіз рівня гамма-глобулінів допомагає в діагностиці різних захворювань, включаючи інфекційні, аутоімунні та онкологічні (наприклад мієломну хворобу).

Гамма-глобуліни включають у себе різні класи імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG, IgE, IgD), кожен з яких відповідає за певні аспекти імунної відповіді. Беруть участь у запальних реакціях: гамма-глобуліни можуть активувати інші компоненти імунної системи, що призводить до запалення, яке допомагає у боротьбі з інфекціями, здійснюють регуляцію імунної відповіді – гамма-глобуліни допомагають у регулюванні та підтримці імунного гомеостазу.

Роль печінки в ліпідному обміні полягає в синтезі ліпопротеїдів, складних ліпідів (холестерин, фосфоліпіди, жирні та жовчні кислоти, нейтральні жири), гідролізі тригліцеридів, обміні ліпідів, перетворенні коротколанцюгових жирних кислот.

В організмі людини резерви жирів локалізовані в основному в жировій тканині, а в печінці вміст їх менший – приблизно 1 % маси органа. Під час значного фізичного навантаження, стресового стану, а також голодування в жировій тканині стимулюються ліполіз і вивільнення жирних кислот. Вільні жирні кислоти потрапляють у кров і у вигляді комплексів та з альбуміном плазми розносяться до інших органів і тканин. До 50 % цих жирних кислот можуть поглинатись печінкою і використовуватись для окиснення до CO_2 і H_2O , утворення кетонів тіл або синтезу триацилгліцеринів, фосфоліпідів і ефірів холестерину.

При голодуванні різко збільшується окиснення жирних кислот з утворенням кетонів тіл у печінці, звідки вони переносяться кров'ю до периферичних тканин, де використовуються як джерело енергії.

Печінка відіграє центральну роль в обміні холестерину. Вміст його в організмі підтримується на постійному рівні за допомогою регуляторних механізмів. У печінці синтезується близько 80 % холестерину організму. Біосинтез його регулюється за принципом негативного зворотного зв'язку, тому при потраплянні в організм значної кількості холестерину з їжею синтез його гальмується, і навпаки. Крім того, синтез холестерину знаходиться під контролем інсуліну і глюкагону, тобто залежить від забезпечення організму поживними речовинами. Виводиться холестерин із печінки у складі жовчі у кишечник.

Участь печінки у вуглеводному обміні визначається підтримкою стабільної глікемії, синтезом (глюконеогенез) та розпадом глікогену (глікогеноліз), обміном галактози та перетворенням її на глюкозу, перетворенням фруктози на глюкозу, синтезом інсуліна, утворенням глюкуронової кислоти.

Всмоктуючись у кишечнику, глюкоза надходить з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина її фосфорилується з утворенням глюкозо-6-фосфату.

Фруктоза і галактоза після всмоктування перетворюються у печінці у глюкозо-6-фосфат. Спадковий дефіцит ферментів перетворення фруктози і галактози у печінці зумовлює розвиток захворювань – непереносимості фруктози, фруктоземії, галактоземії.

У нормі вміст глікогену в печінці складає 70–100 г, при споживанні їжі, багатій на вуглеводи, зростає до 150 г. Через декілька годин після прийому їжі глікоген печінки поступово розпадається до вільної глюкози для забезпечення потреби організму у вуглеводах (але стільки ж синтезується із глюкози їжі). Приблизно через 24 год голодування вміст глікогену в печінці падає майже до нуля, і для забезпечення організму глюкозою з максимальною інтенсивністю буде переважати процес глюконеогенезу.

Якщо порушується синтез глікогену (через дефект ферментів синтезу), то вміст глікогену в клітинах знижується. Такі спадкові хвороби називаються аглікогенозами. Найактивнішими проявами аглікогенозу є виражена гіпоглікемія натще (немає запасу глікогену), втрата свідомості, судоми, відставання розумового розвитку через голодування мозку. Звичайно такі діти помирають у ранньому віці.

За відсутності ферментів, що викликають мобілізацію глікогену, такі глікогенні хвороби називаються глікогенозами. Відомо декілька різновидів глікогенозів, пов'язаних із недостатністю різних ферментів (хвороба Гірке, хвороба Помпе, хвороба Корі, хвороба Андерсена, хвороба Мак-Ардля). Глікогенози супроводжуються збільшенням печінки, м'язовою слабкістю, гіпоглікемією натще.

Роль печінки в пігментному обміні полягає у руйнуванні гемоглобіну, утворенні, транспорті та обміні білірубіну, утворенні фекальних жовчних пігментів, холатоутворенні, ентерогепатичній циркуляції жовчних кислот.

У сироватці крові є два види білірубіну: непрямий і прямий.

Непрямий (вільний) білірубін (становить близько 75 % загального білірубіну) – такий, що не пройшов кон'югації з глюкуроновою кислотою (некон'югований білірубін), знаходиться у крові в комплексі із сироватковим альбуміном. Непрямий білірубін нерозчинний у воді, токсичний, не проходить через нирковий фільтр.

Прямий (зв'язаний) білірубін (становить відповідно до 25 % загального білірубіну) – такий, що пройшов кон'югацію з глюкуроновою кислотою (кон'югований білірубін), секретується гепатоцитами в жовч і лише частково, в незначній кількості надходить у кров. Прямий білірубін менш токсичний, він проходить через нирковий фільтр, переноситься через клітинну мембрану в жовчні капіляри, а потім у кишечник, де в результаті відновлювальних процесів перетворюється у мезобілірубін і мезобіліноген (уробіліноген), стеркобіліноген.

Основна кількість продуктів перетворення білірубіну в кишечнику виводиться з організму людини у складі калових мас. Разом з тим деяка частина жовчних пігментів та продуктів їх біотрансформації всмоктується з кишечника у кров і підлягає подальшим перетворенням.

У нормі вміст загального білірубіну становить 1,7–20,5 мкмоль/л (0,1–1,2 мг/100 мл), непрямого – 1,7–17,1 мкмоль/л (0,1–1,0 мг/100 мл) і прямого – 0,86–4,3 мкмоль/л (0,05–0,25 мг/100 мл).

Печінка зберігає важливі вітаміни шляхом їх депонування – А, D, E, K, B12, а також мінерали, зокрема залізо та мідь. Запасів вітаміну А, достатніх для попередження його дефіциту в організмі, вистачає на 10 міс, запасів вітаміну D – на 3–4 міс, а вітаміну B12 – на рік або декілька років.

Печінка запасає залізо у вигляді феритину. Порівняно з кількістю заліза, що є складовою частиною гемоглобіну, істотно більша його кількість депонується

в печінці у вигляді феритину. Клітини печінки містять велику кількість білка апоферитину, який може з'єднуватися із залізом, утворюючи феритин.

Інші функції печінки. Значна роль печінки у регуляції кислотно-лужного стану: стабілізація значень рН здійснюється печінкою завдяки зміні швидкості синтезу глютаміну та використанню бікарбонатів у синтезі сечовини.

Дезінтоксикаційна та кліренсна функція печінки здійснюється ферментативною інактивацією (стероїдні гормони, естрогени, андрогени, альдостерон) та кон'югацією з різними знешкоджуючими речовинами (глюкуроною та сірчаною кислотою, таурином, гліцином, цистеїном, оцтовою кислотою, АДГ, дезамінування серотоніну та гістаміну), відновними процесами (нітросполуки перетворюються на аміносполуки), шляхом гідролізу (лікарські засоби), шляхом метилювання (похідні пурину) та включення токсичних речовин у синтез нешкідливих для організму інгредієнтів – відбувається біотрансформація екзогенних речовин у водорозчинні кінцеві продукти, які потім виділяються із жовчю.

У печінці токсичний аміак (продукт дезамінування амінокислот, амінів, пуринових і піримідинових основ) перетворюється у нешкідливу сечовину, яка дифундує у кров і через нирки виводиться з організму.

Фермент аргіназа, який каталізує заключну реакцію циклу утворення сечовини, знаходиться виключно у цитоплазмі гепатоцитів. При споживанні багатой білками їжі зростає вміст у печінці всіх ферментів циклу.

При ураженнях печінки здатність її до синтезу сечовини тією чи іншою мірою знижується, що супроводжується гіперамоніємією, гіпераміноацидемією, аміноацидурією. Отруєння аміаком є важливим чинником печінкової коми.

Таким чином, печінка є центральним органом метаболізму, де створюється єдиний енергетичний обмінний пул практично для всіх класів речовин.

У печінці відбувається депонування крові внаслідок зміни обсягу внутрішньо-печінкових кровоносних судин, що забезпечується синусоїдами.

Печінка має велике значення в активації сигнальних речовин, сприяючи перетворенню гормонів з неактивної форми на активну (тироксин на трийодтиронін).

Печінка виконує важливу функцію забезпечення процесів неспецифічного захисту. Ця функція реалізується за допомогою великої кількості макрофагів, здатних здійснювати фагоцитоз бактерій, вірусів, токсинів та різних частинок. У печінці виробляються такі компоненти неспецифічного захисту, як гостро-фазові білки та фактори комплементу.

Найбільш специфічним продуктом діяльності гепатоцитів є жовч та їх холатоутворююча функція – синтез жовчних кислот з холестерину. Тому за складом жовчних кислот та жовчі можна з високою вірогідністю діагностувати функціональний стан гепатоцитів.

Гепатоцити активно виділяють у жовч жовчні кислоти, холестерин, фосфоліпіди, електроліти та інші інгредієнти.

Жовч утворюється у печінці. Її участь у травленні різноманітна. Вона емульгує жири, збільшуючи поверхню, де здійснюється їх гідроліз ліпазою, розчиняє продукти гідролізу жирів, сприяє їх всмоктуванню та ресинтезу тригліцеридів в ентероцитах, підвищує активність панкреатичних та кишкових ферментів, особливо ліпази. Жовч посилює гідроліз та всмоктування білків та вуглеводів, всмоктування жиророзчинних вітамінів, холестерину та солей кальцію, є стимулятором жовчоутворення, жовчовиділення, моторної та секреторної діяльності тонкої кишки, апоптозу та проліферації ентероцитів.

Таким чином, печінка є центральним органом метаболізму, де створюється єдиний енергетичний обмінний пул практично для всіх класів речовин.

ПЕЧІНКОВІ ФЕРМЕНТИ

В організмі людини кожен фізіологічний процес пов'язаний із ферментативною активністю. Ферменти – це білкові молекули, які беруть участь у біохімічних процесах в організмі людини як каталізатори. Нормальна активність ферментів у сироватці відображає взаємозв'язок між біосинтезом і вивільненням ферментів (під час нормального оновлення клітин), а також їх очищенням із кровотоку.

Визначення ферментів використовується в клінічній практиці для встановлення діагнозу, проведення диференційної діагностики, оцінки динаміки перебігу хвороби, визначення ефективності лікування, ступеня одужання та прогнозу захворювання. Існує три типи змін ферментів у патології: гіперферментемія – це підвищення активності ферментів порівняно з нормою, гіпоферментемія – його зменшення, дисферментемія – це поява ферментів у крові, які зазвичай не піддаються виявленню.

Різнманітність функцій печінки та різноманітний характер їх порушень при значному спектрі захворювань виключає можливість використання будь-якого надійного тесту для адекватної характеристики функціонального стану органа. У кожній клінічній ситуації необхідно використовувати кілька діагностичних тестів з подальшою їхньою правильною інтерпретацією відповідно до клінічної картини захворювання.

Профіль печінкових ферментів завжди слід оцінювати у поєднанні з ретельним збиранням анамнезу та клінічним обстеженням.

Сучасна панель біохімічних тестів включає в себе велику кількість ферментів, які, однак, не завжди мають достатню специфічність і чутливість. Внаслідок цього лише комплексна оцінка результатів лабораторних тестів та клінічної картини захворювання дозволяє встановити правильний діагноз і призначити адекватне лікування.

Для діагностики порушень застосовуються лабораторні показники, зокрема печінкові проби – це комплекс досліджень, за допомогою яких можна визначити активність ферментів і дізнатися про можливі патології з боку гепатобіліаного тракту.

Референсні значення (норми) можуть відрізнятися залежно від лабораторії, методу дослідження, статі та віку пацієнта. Завжди слід орієнтуватися на норми, зазначені у бланку результатів. Нижче наведено узагальнені референсні інтервали (табл. 2).

Таблиця 2

Нормальні рівні основних печінкових ферментів

Показник	ВМН (верхня межа норми)	Походження
АЛТ, Од/л	31(чоловіки), 31 (жінки)	Печінка, м'язи
АСТ, Од/л	31(чоловіки), 31 (жінки)	Печінка, м'язи, міокард, клітини крові, головний мозок
ГГТП, Од/л	36 (чоловіки), 36 (жінки)	Печінка, кишечник, підшлункова залоза, нирки, передміхурова залоза
ЛФ, Од/л	129 (чоловіки), 104 (жінки)	Печінка, кістки, кишечник, нирки, плацента
Білірубін, мкмоль/л	21 (чоловіки), 21 (жінки)	Печінка, гемоліз еритроцитів
Протромбіновий час, с	9,6–1,8 (для чоловіків та жінок)	Печінка
Альбумін, г/л	35–50 (для чоловіків та жінок)	Печінка

Аномальні рівні печінкових ферментів (значення, що перевищує верхню референтну межу) можуть сигналізувати про пошкодження печінки або зміну потоку жовчі. Зміна печінкових ферментів може бути супутньою біохімічною картиною у пацієнта із симптомами або ознаками, що вказують на захворювання печінки, або бути ізольованим, несподіваним виявленням у пацієнта, який пройшов широкий спектр лабораторних тестів на непечінкове захворювання, або при незначних, невизначених скаргах. Остання ситуація є поширеним клінічним сценарієм сьогодні через рутинне включення печінкових тестів в автоматизовані панелі аналізів крові.

Біохімічні проби печінки – один із найбільш затребуваних скринінгових аналізів крові, будь-то обстеження при підозрі на захворювання печінки, моніторинг активності захворювання або просто рутинний аналіз крові. Ці аналізи можуть надати масу інформації про різні патологічні процеси.

Ізольовані зміни біохімічних маркерів пошкодження печінки у, здавалося б, здорового пацієнта часто є проблемою навіть для досвідченого лікаря і зазвичай призводять до ряду додаткових дорогих тестів і консультацій, які в кінцевому підсумку можуть виявитися непотрібними.

Підвищені показники функції печінки виявляються приблизно у 8 % населення загалом. Ці підвищення можуть бути тимчасовими у пацієнтів без симптомів, і

до 30 % підвищень зникають через три тижні. Таким чином, слід виявляти обережність при інтерпретації цих результатів, щоб уникнути непотрібного тестування.

Ферменти крові умовно поділяють на наступні групи:

Індикаторні (клітинні, маркерні) – локалізовані у клітинах тканин, потрапляють у кров у результаті фізіологічного старіння та руйнування клітин або внаслідок підвищення проникності клітинних мембран. У крові знаходиться декілька десятків індикаторних ферментів.

У нормі клітинні ферменти у крові мають невелику активність та не виконують специфічних функцій. При надходженні у кров вони інактивуються протеазами сироватки та тканин. Активність цих ферментів збільшується при ураженні органів, коли спостерігається потужна руйнація клітинних мембран. Ферменти цієї групи поділяються на неспецифічні та органоспецифічні.

Неспецифічні індикаторні ферменти каталізують універсальні реакції метаболізму та локалізовані у більшості органів та тканин.

Органоспецифічні ферменти знаходяться лише в тих органах і тканинах, де відбуваються специфічні реакції, властиві лише для клітин цього органа. Саме тому підвищення активності цих ферментів у крові свідчить про органну локалізацію патологічного процесу (уроканіназа, орнітинкарбамоїлтрансфераза, аргіназа). Ці показники, будучи печінково-специфічними ферментами, тим не менш, у рутинну клінічну практику не впроваджені.

Секреторні (плазмоспецифічні) – синтезуються у печінці, виділяються у кров, де виконують певні фізіологічні функції (ферменти системи згортання крові, фібринолізу, холінестераза, церулоплазмін, фібриноген, протеази ренін-ангіотензинової та калікреїнової систем тощо).

Екскреторні ферменти синтезуються у печінці, підшлунковій залозі, слизовій оболонці кишечника. Ці ферменти дозволяють судити про пошкодження паренхіми печінки та наявність холестазу. Поява цих ферментів у крові пов'язана з природною руйнацією клітинних структур, в яких вони утворюються (лужна фосфатаза (ЛФ), лейцинамінопептидаза (ЛАП), 5-нуклеотидаза (5-НК), гамма-глутамілтранс-пептидаза (ГГТП), трипсин, ліпаза та ін.).

Ферменти орнітинового циклу – аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, зниження рівня активності яких відбиває пригнічення знешкоджуючої функції печінки.

Діагностичний пошук при виявленому лабораторному ураженні гепатоцитів повинен включати аналізи на вірусні гепатити А, В і С, виявлення метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) та алкогольної хвороби печінки (АХП), скринінг на спадковий гемохроматоз, аутоімунний гепатит (АІГ), хворобу Вільсона, дефіцит α -1-антитрипсину. Слід також враховувати медикamentозний анамнез (табл. 3)

**Основні причини захворювань печінки
та обстеження залежно від імовірної етіології**

Причина ураження печінки	Лабораторні дослідження
Алкогольна хвороба печінки (АХП). Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП/МАСГ)	АЛТ, АСТ, ГГТ, вуглевод-дефіцитний трансферин (CDT), середній об'єм еритроцита (MCV), ліпіди, глікований гемоглобін (GHb-A1C), визначення толерантності до глюкози, IgA
<u>Аутоімунні захворювання печінки:</u> • АІГ (аутоімунний гепатит), • ПБХ (первинний біліарний холангіт) • ПСХ (первинний склерозуючий холангіт)	IgG, IgA, IgM, антинуклеарні антитіла, антитіла до гладенької мускулатури, мітохондріальні антитіла
Вірусні захворювання печінки: вірусний гепатит	HBsAg, анти-HCV антитіла, анти-HAV антитіла IgM, анти-HEV антитіла, анти-CMV антитіла, анти-EBV антитіла
Інші захворювання, що спричиняють підвищення рівнів печінкових проб: целиакія, гемохроматоз, хвороба Вільсона, дефіцит альфа-1-антитрипсину	Антитіла до тканинної трансглютамінази, феритин, коефіцієнт насичення трансферину, виявлення міді в сечі, церулоплазмін, альфа-1-антитрипсин

Найбільш поширені зміни у рівнях ферментів, що трапляються у клінічній практиці, можна розділити на дві основні групи: з переважанням гепатоцелюлярного ушкодження або з переважанням холестатичного ушкодження. Хоча деякі захворювання печінки можуть демонструвати змішану біохімічну картину, зазвичай підвищені рівні АСТ та АЛТ з легкими відхиленнями рівнів лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази, здатність розрізняти ці дві підгрупи має основне значення для звуження диференційної діагностики.

ЦИТОЛІТИЧНИЙ СИНДРОМ

Синдром цитолізу (цитолітичний синдром, гепатоцелюлярне пошкодження, синдром порушення цілісності гепатоцитів, «синдром біохімічного жаху») – неспецифічна реакція клітин печінки на дію факторів, що ушкоджують клітини печінки.

Слід відмітити, що на зміну більш звичному поняттю «цитолітичний синдром», який вживали тривалий час, прийшов термін «гепатоцелюлярне пошкодження гепатоцитів». Таке нововведення пов'язане з тим, що підвищення рівня печінкових амінотрансфераз не рівнозначне некрозу гепатоцитів, а частіше асоційоване з порушенням стану клітинної стінки.

Цитолітичний синдром (ЦС) є одним з найбільш важливих та поширених лабораторних біохімічних синдромів у клінічній практиці, активність якого визначає всю тактику ведення та лікування хворих з захворюваннями печінки. Пацієнти можуть не мати будь-яких специфічних скарг у зв'язку із захворюваннями печінки, і виявлення цитолізу становить для лікаря проблему з погляду трактування результатів лабораторних досліджень, дифдіагностики та проведення лікування до моменту постановки остаточного діагнозу.

Синдром виникає внаслідок підвищення проникності або порушення цілісності печінкових клітин, є неспецифічною реакцією гепатоцитів на дію різних факторів, що призводить до виходу складових частин клітини в міжклітинний простір і кров. Він включає різні за ступенем вираженості і механізму розвитку пошкодження гепатоцитів: від легких порушень проникності мембрани до повного некрозу. На початкових стадіях цитолізу змінюється стан ліпідного шару мембран (зокрема наростає перекисне окислення ліпідів), і клітинна мембрана гепатоциту стає більш проникною для низки субстанцій, насамперед для внутрішньоклітинних ферментів. В основі прояву синдрому лежить порушення структурно-функціональних властивостей клітин печінки.

Проявом ЦС є підвищення активності близько 20 ферментів плазми крові. У крові з'являється «ферментний спектр» – підвищуються індикаторні ферменти: АЛТ, АСТ, ЛДГ заг., ЛДГ5, наростає рівень феритину, сироваткового заліза, міді, вітаміну В₁₂. Руйнування гепатоцитів обумовлює надходження натрію і води в клітину: клітини набухають, порушується їх структура і функція. Ці порушення можуть бути як зворотними, так і незворотними. У зв'язку з цим виділяють дві стадії ЦС:

- біохімічну, преморфологічну – зворотну, пов'язану з підвищеною проникністю мембран гепатоцитів;
- морфологічну – незворотну, пов'язану з дистрофією, апоптозом і некрозом гепатоцитів.

ЦС відноситься до основних показників активності патологічного процесу в печінці. Встановлення причин цитолізу, як правило, відіграє важливу роль у розумінні патогенезу патологічного процесу в печінці і призначенні лікування.

За останні десятиліття відзначається збільшення кількості випадків виявлення підвищених показників АСТ та АЛТ у людей в усьому світі: у США підвищення рівня трансаміназ визначається майже у 10 % населення.

Виділяють наступні варіанти розвитку ЦС: токсичний, вірусний, алкогольний, лікарський, радіаційний, імунний і аутоімунний, гідростатичний, гіпоксичний, пухлинний, нутритивний, екологічний кліматичний цитоліз та ін.

Індикаторами цитолізу є такі ферменти:

- аланінамінотрансфераза (АЛТ);
- аспартатамінотрансфераза (АСТ);
- гамма-глутамілтранспептидаза (ГГПТ);
- лактатдегідрогеназа – ЛДГ (5-та фракція);
- глутаматдегідрогеназа (ГДГ);
- альдолаза;
- фруктозомонофосфатдальдолаза (ФМФА);
- фруктозодифосфатдальдолаза (ФМФА).

Слід також враховувати, що АЛТ, ГПТ, ЛДГ є цитоплазматичними ферментами, ГДГ – мітохондріальним, АСТ – цитоплазматично-мітохондріальним ферментом. АЛТ локалізується виключно в цитоплазмі клітин, і поява його в сироватці крові свідчить про пошкодження клітинної стінки, тоді як більша частина АСТ знаходиться в мітохондріях і у меншій кількості в цитоплазмі, а її надмірне виявлення у сироватці крові говорить про руйнування клітинних органел, насамперед мітохондрій. Це важливо знати для непрямой оцінки важкості пошкодження гепатоцитів, інколи ж і для уточнення його етіології.

Пошкоджуючі фактори залежно від етіології захворювання можуть бути різними. До них відносяться руйнівна дія гепатотропних вірусів при вірусних гепатитах, токсична дія алкоголю, лікарських препаратів, ліпотоксичність при МАСХП, порушення секреції та транспорту жовчних пігментів при холеста-тичних захворюваннях, різні аутоімунні порушення, хвороби накопичення, дефіцити різних ферментів, спадкові та генетичні порушення, паразитарні захворювання, гостра жирова дистрофія печінки у вагітних та ін.

В оцінці ступеня прояву патологічного процесу в печінці основне значення надається активності амінотрансфераз АЛТ та АСТ. Для діагностики гепато-целюлярних ушкоджень АЛТ вважається більш специфічною, ніж АСТ, оскільки вона переважно знаходиться в клітинах печінки і лише у малих кількостях представлена в інших тканинах.

Найбільш відомі амінотрансферази – це АСТ та АЛТ. Вони є маркерами гепатоцелюлярного ушкодження печінки, беруть участь у глюконеогенезі.

Амінотрансферази – ферменти, що каталізують взаємне перетворення аміно-кислот і α -кетокислот шляхом перенесення аміногрупи. Їх відкрили А.Е. Браунштейн і М.Г. Крицман у 1937 р. Переамінування відбувається за наявності коферменту – фосфопіридоксалу, який є фосфорильованим похідним вітаміну В₆. Амінотранс-ферази, у тому числі АЛТ і АСТ, є ферментами, які беруть участь у передаванні аміногруп аспартату та аланіну до кетоглутарової кислоти, і є маркерами захво-рювань печінки.

АЛТ (аланінамінотрансфераза) – це фермент, який є ключовим індикатором стану печінки та інших органів, зокрема серця та скелетних м'язів. Це білковий фермент, який складається із 496 амінокислот, має період напіввиведення 47 ± 10 год і кодується геном АЛТ, що міститься на довгому плечі хромосоми 8 (8q24,3).

АЛТ – фермент, що каталізує перенесення аміногрупи аланіну на альфа-кетоглутарову кислоту з утворенням піровиноградної та глутамінової кислот. Переамі-нування відбувається у присутності коферменту – піридоксальфосфату (похідного вітаміну В₆ в печінці) та є основним процесом у циклі трикарбонових кислот.

АЛТ – виключно цитоплазматичний фермент, тоді як АСТ присутня в цито-плазматичній і мітохондріальній формах, на яку припадає ~ 5 % загальної актив-

ності ферменту. АЛТ є більш гепатоспецифічною, тоді як АСТ у високих рівнях виявляється в серці, скелетних м'язах, нирках, головному мозку й еритроцитах.

Найвища активність АЛТ проявляється в печінці та нирках, нижча – у підшлунковій залозі, серці, скелетних м'язах, жирових тканинах, кишечнику, передміхуровій залозі та головному мозку.

Гендерна різниця активності ферменту полягає у трохи нижчому його рівні у жінок, ніж у чоловіків. Рівень АЛТ часто коливається протягом дня.

Активність АЛТ у клітинах печінки приблизно у 3 тис. разів вища, ніж активність АЛТ у сироватці крові. При пошкодженні або руйнуванні клітин, що містять велику кількість АЛТ (печінка, міокард, скелетні м'язи, нирки), відбувається викид цього ферменту у кров, що призводить до підвищення у ній кількості АЛТ – так званого «синдрому біохімічного жаху».

Основні причини підвищення аланінамінотрансферази печінки багатогранні. Вони пов'язані не тільки з патологією печінки, але можуть змінюватися при багатьох хронічних захворюваннях.

Найчастіше підвищений рівень трансаміназ спостерігається при наступному:

- генетичні порушення (синдром Жильбера, хвороба Вільсона – Коновалова, спадковий гемохроматоз);
- жировий гепатоз (патологія, при якій у печінці накопичується жир);
- вірусні гепатити А, В, С, D, E, F, G, SEN, TTV;
- аутоімунний гепатит;
- цироз печінки;
- внутрішньопечінковий холестаз;
- злоякісні пухлини печінки та метастатичні ураження печінки;
- медикаментозні та токсичні пошкодження печінки;
- судинні захворювання печінки (портальна гіпертензія, синдром Бадда – Кіарі та інші венооклюзійні стани);
- гострий та хронічний панкреатит;
- цукровий діабет I та II типів;
- ожиріння;
- гіпотиреоз (недостатнє вироблення гормонів щитоподібної залози);
- патологія м'язів – міозити;
- вагітність;
- сепсис.

Знижений рівень АЛТ зазвичай не сприймається як діагностичний критерій. Однак аланінамінотрансфераза може бути знижена при дефіциті вітаміну В₆. Піридоксаль-5'-фосфат (активна, біологічно доступна форма вітаміну В₆) не завжди додають до реагентів для вимірювання аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ), хоча Міжнародна федерація клінічної хімії

рекомендує використовувати його як кофактор. Це справедливо для пацієнтів зі зниженим вмістом вітаміну В₆, попередника піридоксаль-5'-фосфата.

Знижений рівень АЛТ може відзначатися у випадках:

- некрозу, цирозу печінки (при зменшенні кількості синтезуючих АЛТ клітин);
- захворювання нирок та нирковій недостатності;
- виснаження організму – значна втрата ваги чи м'язової маси може призвести до зниження активності ферменту;

- недоїдання та недостатнє споживання білка знижує синтез АЛТ, що частіше спостерігається в осіб похилого та старечого віку;

- деякі причини низького рівня АЛТ нижчі за норму:

- дефіцит вітаміну В₆, також частіше спостерігається в осіб похилого та старечого віку;

- вроджені порушення, що впливають на розвиток печінки, або генетичні захворювання, такі як гіпобеталіпопротеїнемія, які можуть викликати хронічно низькі рівні ферментів;

- гемодилуція внаслідок надмірного споживання рідини або внутрішньовенного введення рідин, що може штучно знизити концентрацію ферментів, що вимірюється;

- куріння;

- інтенсивні фізичні вправи;

- протизаплідні таблетки, фенобарбітал;

- прийом харчових добавок;

- гормональна терапія;

- низький рівень вітаміну D;

- інфекції сечостатевої системи;

- пухлини;

- аутоімунні захворювання.

Іноді рівень АЛТ може знижуватися під час вагітності. Індекс маси тіла, рівень холестерину та вік можуть впливати на рівень АЛТ.

Симптоми низького рівня АЛТ:

- постійна втома та слабкість;

- оніміння в руках, ногах або кистях рук;

- нудота;

- труднощі концентрації уваги.

Низьконормальні значення АЛТ (< 17 МО/л) було визначено як прогностичні маркери підвищеного ризику смертності.

Слід зазначити, що більшість клінічних рекомендацій фокусуються на підвищених, а не на низьких трансаміназах, що може призвести до недооцінки значущості низьких значень. Якщо низький рівень АЛТ спричинений дефіцитом

вітаміну В₆, то може бути рекомендований прийом препаратів з вітаміном В₆. Крім того, можна збільшити споживання продуктів, багатих на вітамін В₆, таких як нут, бобові, горіхи, банани та авокадо.

Аспартатамінотрансфераза (АСТ) – фермент, що існує в печінці, серці, мозку, підшлунковій залозі, нирках, м'язах та в багатьох тканинах тіла людини. АСТ здійснює реакцію трансамінування (зворотного перенесення аміногруп з амінокислот на кетокислоту), яка забезпечує синтез та руйнування окремих амінокислот в організмі.

Найбільш висока активність АСТ виявляється у серці, печінці, скелетній мускулатурі, нервовій тканині та нирках, менш виражена у підшлунковій залозі, селезінці, легенях. У міокарді здорових людей активність АСТ приблизно в 10 000 разів вища, ніж у сироватці крові.

Для активації АСТ необхідна наявність коферменту піридоксальфосфату. Тому при нестачі вітаміну В₆, з якого виробляється цей кофермент, відбувається гальмування синтезу в організмі, і можлива тимчасова зміна активності АСТ.

Рівень АСТ може коливатися протягом дня та залежати від недавньої фізичної активності, оскільки фізичні вправи можуть тимчасово підвищувати рівень АСТ через м'язове навантаження.

Низький рівень АСТ рідко трапляється у загальній популяції. Більшість лабораторій вважають рівень АСТ нижчим за 10–15 МО/л. У поодиноких випадках низький рівень АСТ може бути ознакою дефіциту вітаміну В₆. Вітамін В₆ необхідний для правильного функціонування ферменту АСТ, виступаючи як кофактор у його метаболічних процесах. Без достатньої кількості вітаміну В₆ організм не може виробляти та підтримувати нормальний рівень АСТ.

Дефіцит вітаміну В₆ трапляється рідко, але найчастіше спостерігається у людей похилого віку, алкоголіків і людей із супутніми захворюваннями, такими як хронічне захворювання нирок, що не пов'язане з рівнем вітаміну В₆, при замісній гормональній терапії, при запальних захворюваннях кишечника, аутоімунних захворюваннях, що впливають на вироблення ферментів.

Якщо основною причиною є хронічна хвороба нирок, симптоми можуть включати втому, набряки, зміни в сечовипусканні та підвищений артеріальний тиск.

АСТ міститься у високих концентраціях у м'язовій тканині. У людей зі зниженою м'язовою масою може спостерігатися нижчий рівень АСТ. Це може спостерігатися також за таких причин:

- літній вік (рівень ферментів може знижуватися природним чином): літні люди, які зазнають вікової втрати м'язової маси (саркопенія);
- люди із хронічними захворюваннями, що спричиняють атрофію м'язів;
- особи, які перебувають у тривалому постільному режимі або у стані нерухомості,

- особи з певними генетичними м'язовими захворюваннями;
- люди, які дотримуються дієти з вкрай низьким вмістом білка.

У деяких вагітних може спостерігатися зниження рівня АСТ, особливо у першому триместрі. Вважається, що це пов'язано з гемодилуцією (збільшенням обсягу крові, що призводить до зниження концентрації ферментів) та змінами білкового обміну під час вагітності. Ці зміни зазвичай тимчасові і відбуваються після пологів.

У пацієнтів із хронічною хворобою нирок, особливо ті, що перебувають на діалізі, може спостерігатися низький рівень АСТ. Це може бути обумовлено рядом факторів, включаючи дефіцит вітаміну В₆ (який виводиться під час діалізу), уремію, що впливає на вироблення ферментів, та загальне погане харчування, що часто трапляється у пацієнтів із захворюваннями нирок.

Деякі препарати потенційно можуть знижувати рівень АСТ, хоча про це рідко повідомляється. До них відносяться:

- високі дози вітаміну С (аскорбінової кислоти);
- деякі антибіотики при тривалому застосуванні;
- деякі хіміотерапевтичні препарати;
- ліки, що порушують метаболізм вітаміну В₆.

У поодиноких випадках генетичні варіації, що впливають на вироблення або функцію ферментів, можуть призводити до конституційно низького рівня АСТ. У таких людей зазвичай немає симптомів, і вони не потребують лікування, оскільки їх низький рівень відповідає їх нормальним значенням.

Слід проконсультуватися з лікарем, якщо низький рівень АСТ супроводжується:

- симптомами дефіциту вітаміну В₆ (шкірні висипання або дерматит, потріскані губи, тріщини або виразки навколо рота, опухлий, гладкий язик, перепади настрою, ослаблення імунітету);
- нез'ясовною м'язовою слабкістю або виснаженням;
- симптомами недоїдання чи мальабсорбції;
- хронічною втомою чи слабкістю;
- симптомами анемії (втома, слабкість, блідість шкіри);
- неврологічними симптомами, такими як сплутаність свідомості або периферична невропатія (поколювання в руках та ногах).

Цитозольна АСТ (сАСТ) та мітохондріальна АСТ (мАСТ) є справжніми ізоферментами та імунологічно помітні. Більш поширеним ізоферментом є мАСТ, приблизно 80 % загальної активності АСТ у печінці людини забезпечується мАСТ. Найчастіше визначення АСТ виконується для диференційної діагностики патології печінки та міокарда.

На практиці ізольоване підвищення АСТ *in vivo* зазвичай спричинене пошкодженням непечінкових клітин, особливо клітин, що містять мітохондрії, і тому особливо показовим є для рабдоміолізу. Ізольоване підвищення значень АСТ передбачає також непечінкове джерело АСТ.

Через переважну локалізацію АСТ у мітохондріях цей маркер використовують для прогнозування тяжкості некрозу клітин.

Причини «ізольованого» підвищення вмісту АСТ у плазмі крові:

- до 5 норм – фізіологічне підвищення у новонароджених, інші – гепатити, панкреатит, макроензимемія;
- від 5 до 10 норм – інфаркт міокарда, травма, операція, міозити, холестаз, хронічний гепатит;
- більше 10 – гострий гепатит, печінкова недостатність, краш(crush)-синдром, важка тканинна гіпоксія (можливе перевищення у 100 разів!).

Основні причини підвищення аспартатамінотрансферази (АСТ):

- після перенесеного інфаркту активність АСТ може підвищитися у п'ять-шість разів;
- при пошкодженні печінки через токсини, такі як свинець, ртуть або пестициди;
- рівень АСТ аномально високий у більш ніж половини людей, які страждають на анорексію, в основному через втрату маси та голодування;
- до препаратів і добавок, які можуть підвищити АСТ, відносяться: НПЗЗ, такі як ібупрофен, ліки від тиску, опіати, протисудомні препарати, хіміотерапевтичні агенти, кава;
- хронічне зловживання алкоголем;
- приступ жовчнокам'яної хвороби може спричинити як легке, так і короткочасне різке (до 100 разів) підвищення рівня АСТ;
- аномальне руйнування еритроцитів (гемоліз) призводить до вивільнення АСТ з клітин крові, що спостерігається при аутоімунних захворюваннях, малярії та збільшеній селезінці;
- при тяжкому запаленні підшлункової залози (панкреатиті);
- блокування притоку крові до печінки;
- метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки: стеатогепатит;
- цироз (тривале пошкодження та рубцювання печінки);
- обтурація (закриття просвіту) жовчних проток, що транспортують жовч із печінки в жовчний міхур та кишечник.

Активність АСТ у новонароджених та немовлят приблизно вдвічі вища, ніж у дорослих, але вони знижуються до рівня дорослих приблизно до шести місяців.

До підвищення АСТ можуть призвести стани, не пов'язані з печінкою: гостре серцево-судинне захворювання, ожиріння, інтенсивні фізичні вправи, м'язова травма, панкреатит, судоми, нещодавно перенесена операція (табл. 4).

Непечінкові причини підвищення активності АЛТ та АСТ

Фактори	АЛТ	АСТ	Коментарі
Індекс маси тіла (ІМТ)	На 40–50 % вище у хворих із високим ІМТ	На 40–50% вище у хворих із високим ІМТ	Прямий зв'язок між масою тіла та рівнем АЛТ, АСТ
Гемолітична анемія	Помірне підвищення	Значне підвищення	Залежить від ступеня гемолізу. Зазвичай у кілька разів нижче, ніж підвищення ЛДГ
Пошкодження м'язів, тяжке фізичне навантаження	Помірне підвищення	Значне підвищення	Пов'язано зі ступенем підвищення КФК і альдолази
Целіакія	Незначне	Незначне	Визначення антитіл до гліадину й транслутамінази; біопсія тонкого кишечника

Підвищення АСТ – ранній маркер інфаркту міокарда, вона може підвищуватись навіть раніше змін на ЕКГ, її рівень різко зростає через 6–8 год, пік спостерігається через 1–2 доби. АСТ збільшується у 2–20 разів, АЛТ у 1,5–2 рази, тому коефіцієнт де Рітиса сильно зростає.

АСТ прямо залежить від обсягу ураження міокарда. При розширенні зони інфаркту формуються повторні піки. Прирости активності ферменту можуть бути при декомпенсації з боку інших органів (печінки, поліорганної недостатності) і вимагають додаткового обстеження. АСТ знижується до норми на 5–6-й день після інфаркту міокарда. Відсутність зниження після інфаркту через 3–4 дні (або 10–15-кратне перевищення норми ферменту) – несприятлива прогностична ознака, що потребує негайної корекції терапії. При стенокардії рівень АСТ зазвичай не зростає.

АСТ і АЛТ також підвищені при онкології через пошкодження тканин, спричинене ростом пухлини та утворенням метастазів. АСТ може бути знижена у вагітних. У дітей діагностична цінність рівня АСТ важлива насамперед при дерматоміозитах. Легенева емболія може призводити до підвищення рівня АСТ у 2–3 рази. Помірне збільшення активності (у 2–5 разів від верхньої межі норми) відзначається при гострих панкреатитах, пошкодженні м'язів при значному ударі, а також при гангрени та гемолітичних захворюваннях (активність АСТ в еритроцитах приблизно у 15 разів вище, ніж у сироватці крові, внаслідок внутрішньосудинного гемолізу).

Слід зазначити, що інтенсивні м'язові вправи з надмірним навантаженням можуть спричиняти минуле збільшення активності АСТ у сироватці крові. Існують певні статеві відмінності в рівні активності АСТ. Активність ферменту у сироватці крові у жінок дещо нижча, ніж у чоловіків.

Існує таке поняття як макро-АСТ-емія. Вона формується внаслідок сполуки АСТ з імуноглобулінами чи іншими молекулами. У цих випадках можлива роль аутоімунних механізмів, коли АСТ відіграє роль «мішені» для імуноглобулінів

при подібності молекули АСТ з будь-яким антигеном (молекулярна мімікрія). Як правило, відбувається комплексування АСТ із IgG.

Макро-АСТ-емія – доброякісний стан, при якому рівні АСТ можуть бути високими та варіювати в різних межах, іноді спонтанно нормалізуючись, іноді носять сімейний характер. Макро-АСТ-емія може бути діагностована випадково у здорових дітей та дорослих; може бути асоційована з аутоімунними захворюваннями – ревматоїдним артритом, моноклональною гаммапатією та іншою патологією; з целиакією; із серцево-судинними захворюваннями у літньому віці; зі злоякісними пухлинами зі специфічною імунотерапією, із сепсисом.

Другу групу захворювань, асоційованих із макро-АСТ-емією, становить патологія печінки: хронічний гепатит С, період реконвалесценції після гострого гепатиту С, хронічний криптогенний гепатит.

Вирізняють макроензимемії двох типів. При І типі кон'югатом ензиму є імуноглобуліни. У разі макро-АСТ-емії частіше відбувається комплексування IgG з цитоплазматичною фракцією АСТ, а IgM з мітохондріальною його фракцією. У цих випадках АСТ відіграє роль «мішені» для імуноглобулінів при подібності до АСТ з будь-яким антигеном (молекулярна мімікрія).

При II типі ензими асоціюються з різними плазмовими факторами (ліпопротеїни, ліки, уривки клітинних стінок та ін.) або утворюються в результаті самополімеризації.

Як правило, наявність макроферментів не вважається патологією, але постійно підвищені значення ферменту можуть призвести до проведення численних інвазивних та/або дорогих діагностичних тестів. Тому макро-АСТ-емію включають в алгоритми диференційної діагностики при ізольованому безсимптомному підвищенні трансаміназ.

Описані клінічні спостереження інших так званих макроензимемій – дуже рідкісного і складного для диференційної діагностики стану, при якому відбувається комплексування молекул того чи іншого ферменту з імуноглобулінами або небілковими речовинами: макро-КФК-емія, макро-ЛДГ-емія, макро-ГГТП-емія, макроамілаземія, макроліпаземія, макролужна фосфатаза.

Макроензимемії складні для діагностики та диференційної діагностики, але при встановленні правильного діагнозу виключають необхідність складних, часто інвазивних методів діагностики та необґрунтованого лікування. Макроамілаземія може спричинити необґрунтовану діагностику патології підшлункової залози. Деякі інші макроензимемії створюють ілюзію патології печінки, що змушує лікаря та пацієнта проводити непотрібні лікувально-діагностичні заходи.

Нині є кілька методів виявлення макроензимів у крові. В основі всіх методів лежить відмінність молекули макроферменту від молекули звичайного ензиму. Деякі з цих методів є прямими, тобто такими, що дозволяють безпосередньо

визначити присутність у крові ферментного комплексу, що має набагато більшу молекулярну масу, ніж молекула нормального ферменту. В основу прямого методу покладено розподіл білків сироватки за молекулярною масою. Інші методи є непрямими, оскільки виявлення макроензиму в крові проводиться не шляхом виявлення самого ферментного комплексу, а ґрунтується на виявленні будь-якої з властивостей макроензиму. Прямі тести мають більше діагностичне значення і спричиняють менше технічних та діагностичних помилок.

Слід, однак, відзначити, що в рутинній клінічній практиці використання методів виділення макроензимів нині не використовується через дуже складні в технічному плані методики. Крім того, для деяких варіантів макроензимемії, наприклад для макро-АСТ-емії, методи поділу макро-АСТ-комплексів наразі невідомі.

Зниження рівня амінотрансфераз може вказувати на спонтанне одужання, і в той же час бути індикатором погіршення печінкової недостатності через значне зменшення маси функціонуючих гепатоцитів. При цьому нерідко спостерігається так звана *білірубін-ферментна дисоціація*: нормальний або знижений рівень активності АЛТ та АСТ та підвищення рівня білірубіну, що є прогностично несприятливою подією, що свідчить про розвиток фульмінантної печінково-клітинної недостатності. Прогноз для пацієнта у такому разі вкрай несприятливий.

На користь прогресування печінкової недостатності в такому випадку, як правило, свідчить підвищення рівня білірубіну та МНВ (міжнародне нормалізоване відношення). Навпаки, зниження АЛТ та АСТ, що супроводжується нормалізацією білірубіну та МНВ, вказує на відновлення функціональної здатності печінки.

Розрізняють такі варіанти розвитку цитолітичного синдрому:

- переважно токсичний (цитотоксичний) цитоліз, пов'язаний із прямою пошкоджуючою дією етіологічного агента):

- вірусний;
- алкогольний;
- токсичний;
- лікарський;
- радіаційний;

- імунний цитоліз (дія етіологічного агента опосередковується імунопатологічними реакціями) – аутоімунний;

- гідростатичний цитоліз:

- при розвитку жовчної гіпертензії;
- при розвитку гіпертензії у системі печінкових вен;
- гіпоксичний цитоліз (синдром «шокової печінки»);

- пухлинний цитоліз;

- нутритивний цитоліз: при різкому дефіциті енергетичної цінності їжі (загальне голодування) і вираженому дефіциті окремих компонентів харчування (парціальне голодування).

Сьогодні відомо про 5 основних механізмів, які призводять до загибелі гепатоцитів:

- пошкодження цитоплазматичної мембрани і порушення цитоскелета гепатоцитів;
- порушення функцій мітохондрій;
- втрата внутрішньоклітинного іонного гомеостазу;
- активація лізосомальних цитоплазматичних ферментів;
- окислювальний стрес в результаті невідповідності прооксидантних і анти-оксидантних ресурсів клітини.

Найважливішу роль в патогенезі ЦС відіграє ураження клітинної мембрани гепатоцитів. Різні фактори, що ушкоджують (віруси, токсини, ксенобіотики) мають прямий і опосередкований вплив на мембрану гепатоцитів, що супроводжується порушеннями їх структури з утворенням розривів у цитоплазматичній мембрані і може призвести до загибелі клітини.

Ураження клітинної мембрани супроводжується швидкою втратою внутрішньоклітинних компонентів – електролітів (у першу чергу калію), ферментів та інших інгредієнтів, які виходять в позаклітинний простір, що призводить до розладу обмінних процесів у клітині і робить незворотним руйнуванням клітинних мембран і органел.

Пошкодження ліпідних шарів мембран, що поєднані зі зміною їх в'язкості, як правило, пов'язані з активацією ПОЛ і виснаженням внутрішньоклітинних запасів АТФ в мітохондріях. При цьому виходять у кров як ферменти цитозолу (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП), так і ферменти біліарного полюса мембран гепатоцитів (ГГТП, ЛФ, ЛАП, 5-нуклеотидаза), що відображає порушення струму жовчі по протоках і розвиток холестазу.

Ферменти, які виходять із клітини, є маркерами деструкції гепатоцитів (цитолізу) і широко використовуються у клінічній практиці для оцінки тяжкості захворювання і контролю ефективності лікування.

Універсальним механізмом ЦС незалежно від етіологічного фактора є утворення вільних радикалів, реактивних метаболітів, що призводять до ініціації ПОЛ і пригнічення активності ферментів АОЗ.

Цитоліз, викликаний ПОЛ, пояснюється наступними механізмами розвитку:

- вільні радикали (супероксидний, гідроксильний, синглетний кисень та інші агресивні окислювачі) на тлі низької активності ферментів АОЗ (каталази, СОД та ін.) і концентрації вітаміну Е, спричиняють на початку оборотні зміни ліпідного шару клітинних мембран, підвищуючи їх проникність; при тривалій ініціації і накопиченні продуктів ПОЛ настає деструкція мембран, внутрішньоклітинних органел і загибель клітини в цілому;

- утворені комплексні сполуки продуктів ПОЛ з білками призводять до зміни фізико-хімічних властивостей білкових структур клітинних мембран, а також до зміни структури і зниження каталітичної активності білків-ферментів, що призводить до деградації печінкової клітини.

Маркери ЦС представлені індикаторними ферментами сироватки крові, перш за все це АЛТ – чисто цитоплазматичний фермент (норма 7–53 МО/л) і АСТ – здебільшого мітохондріальний і меншою мірою – цитоплазматичний фермент (норма 14–47 МО/л). Завдяки переважному розташуванню АЛТ в цитозолі печінки його підвищення вважають більш специфічним для захворювань печінки.

На сьогодні верхня межа АЛТ сироватки хоч і має варіабільність серед показників лабораторій, зазвичай становить близько 35 МО/л.

Нещодавні дослідження показали, що верхній поріг рівня АЛТ має бути знижений, оскільки люди, у яких трохи підвищені рівні АЛТ, що знаходяться у верхній межі норми (35–40 МО/л), мають підвищений ризик смертності від хвороб печінки. Верхні порогові значення рівнів сироваткової АЛТ і АСТ можуть недооцінювати поширеність хронічних захворювань печінки.

Крім того, було висловлено припущення, що жінки мають дещо нижчий за нормальний рівень АЛТ, ніж чоловіки. Одне з таких досліджень, проведених у США, визначило верхню межу АЛТ у розмірі 29 МО/л для чоловіків та 22 МО/л для жінок.

Згідно з даними клінічного керівництва Американського коледжу гастроентерології (ACG) 2017, нові «нормальні» діапазони для АЛТ та АСТ зазвичай вважаються нижчими, ніж старіші, більш традиційні діапазони. Хоча конкретні цифри можуть дещо відрізнятися між лабораторіями та дослідженнями, нові порогові значення для АЛТ та АСТ становлять близько 29–33 Од/л у чоловіків і 19–25 Од/л у жінок відповідно. Ці нові порогові значення показали вищу чутливість у виявленні проблем із функцією печінки.

Це має клінічні та фінансові наслідки, включаючи більшу кількість пацієнтів, що направляються на лікування з приводу підвищених показників печінкових ферментів, більшу кількість тестів та збільшення витрат [13].

Слід зазначити, що амінотрансфери притаманні не тільки тканині печінки, вони (особливо АСТ) трапляються також у м'язах, еритроцитах, нирках, тому пряме «органне» діагностичне значення амінотрансфераз відносно невелике, однак у хворого зі встановленою патологією печінки амінотрансфери є найчутливішим показником ЦС.

Найбільш стійка гіперферментемія (> 500 МО/л при нормі 40 МО/л і менше) вказує на гострий гепатоцелюлярний некроз або ушкодження, що зазвичай спостерігається при таких патологіях:

- гострий вірусний гепатит;

- токсичний чи медикаментозний гепатит;
- ішемічний гепатит або інфаркт печінки;
- загострення аутоімунного гепатиту;
- реактивація хронічного вірусного гепатиту;
- гострий синдром Бадда – Кіарі;
- гостра жирова дистрофія у вагітних;
- проходження каменю через загальну жовчну протоку.

Високі рівні амінотрансфераз зберігаються протягом декількох днів, а у разі вірусних гепатитів – тижнів. Величина та швидкість зміни рівня амінотрансфераз можуть дати початкове уявлення про диференційну діагностику.

Дуже високі рівні амінотрансфераз (> 75 разів вище верхньої референтної межі) вказують на ішемічне або токсичне пошкодження печінки у більш ніж 90 % випадків гострого пошкодження печінки, тоді як вони рідше спостерігаються при гострому вірусному гепатиті.

При ішемічному або токсичному пошкодженні печінки рівні АСТ зазвичай досягають піку раніше, ніж АЛТ через особливий внутрішньочасточковий розподіл ферменту, а рівні амінотрансфераз мають тенденцію швидко знижуватися після досягнення піку.

Приблизно у 80 % пацієнтів з ішемічним ушкодженням печінки рівень білірубіну в сироватці нижчий 34 мкмоль/л, а лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – маркер ішемічного ушкодження – може досягати дуже високих концентрацій (співвідношення АЛТ / ЛДГ < 1).

Важливо підкреслити, що зниження рівня амінотрансферази само собою після вираженого підвищення не має прогностичного значення, оскільки і покращення стану печінки пацієнта, і масивний некроз печінки можуть мати схожу біохімічну картину. У цій ситуації пацієнти з високим рівнем білірубіну в сироватці та подовженим протромбіновим часом повинні ретельно контролюватися, запобігаючи ризику печінкової недостатності.

У випадках гострого вірусного гепатиту рівень амінотрансферази зазвичай досягає піку до появи жовтяниці і потім знижується поступово, а рівень білірубіну в сироватці крові підвищується сильніше.

Весь алфавіт вірусного гепатиту (А, В, С, D, E, F, G, TTV, Sen та ін.) може бути відповідальним за помітне підвищення рівня амінотрансфераз, хоча підвищення трансаміназ, пов'язане з інфекцією гепатиту С, менш виражено, ніж при гепатиті А або В.

Пацієнти з гострим вірусним гепатитом можуть не мати характерних клінічних (артралгії, субфебрильна температура) або специфічних (жовтяниця) симптомів захворювання, однак діагноз може бути поставлений після рутинного аналізу із безсимптомною гіпертрансаміназемією.

Наявність симптомів частіше трапляється у пацієнтів із гострою інфекцією гепатиту А (70–80 % інфікованих дорослих) або В (30–50 % інфікованих дорослих), ніж у пацієнтів із гострою інфекцією гепатиту С (20 % пацієнтів). Зокрема, наявність факторів ризику, таких як поїздка в райони, ендемічні за вірусним гепатитом, або парентеральні втручання, можуть допомогти виявити причину наявності вірусного ураження печінки (табл. 5).

При хронічних захворюваннях печінки тривала висока гіперферментемія погіршує прогноз захворювання.

Таблиця 5

Найчастіші причини значного підвищення активності амінотрансфераз

Причини	Рівень АЛТ / АСТ	Рівень білірубіну	Коментарі
Ішемія печінки	10–50 норм	<5 норм	АСТ > АЛТ: швидке зниження рівня амінотрансфераз після початкового піку; АЛТ / ЛДГ < 1: наявність супутніх захворювань
Токсичне ураження	> 10 норм	<5 нор	Біохімічний профіль подібний до ішемічного пошкодження; вказівки на прийом токсичних препаратів
Гострий вірусний гепатит	Від 5–10 до > 10 норм	5-10 нори	Повільне зниження рівня амінотрансфераз; наявність факторів ризику
Гостра біліарна обструкція	5–10 норм	Від 5–10 до > 10 норм	Підвищення амінотрансферази передуює холестази; як правило, швидке зниження протягом 24–48 год після обструкції
Алкогольний гепатит	5–10 норм	Від 5–10 до > 10 норм	АСТ / АЛТ > 2

Співвідношення АСТ / АЛТ > 2 у поєднанні з підвищеним рівнем ГГТ з великою ймовірністю вказує на алкогольну етіологію ураження печінки. Водночас підвищення АЛТ понад 500 МО/л, навіть незважаючи на співвідношення АСТ до АЛТ більше двох, вказує на неалкогольну природу патології печінки (табл. 6).

Таблиця 6

Рідкісні причини значного підвищення амінотрансфераз у сироватці крові

Захворювання	Характерні ознаки	Лабораторні дані	Коментарі
Хвороба Вільсона – Коновалова	Молодий вік, низький рівень ЛФ, високий рівень білірубіну	Низький рівень церулоплазміну, мутації гена АТФ 7В	При гострій формі хвороби рівень міді у сечі та крові не має діагностичного значення; часто спостерігаються гемоліз та ниркова недостатність
Аутоімунний гепатит	Молодий вік; підвищений рівень гамма-глобулінів	ANA та/або ASMA у сироватці крові	У деяких випадках може поєднуватися з іншими аутоімунними захворюваннями
Гепатит Е	Поїздки до ендемічних зон	Anti-HEV	
Інші гепатотропні віруси	Часто виявляються клінічні ознаки мононуклеозу	Anti-CMV, anti-EBV	Підвищений рівень ЛФ

Підвищення амінотрансфераз середнього ступеня вираженості (300–500 Од/л) спостерігається при хронічних захворюваннях печінки (наприклад хронічному гепатиті), біліарній обструкції, за винятком випадків, коли проходження каменю через загальну жовчну протоку може призводити до тимчасового високого (тисячі МО/л) підвищення амінотрансфераз.

Легке підвищення амінотрансфераз (< 300 МО/л) неспецифічне і часто може бути при хворобах:

- вірусні цирози печінки;
- неалкогольний жировий гепатоз;
- внутрішньопечінковий холестаз;
- гепатоцелюлярний рак.

Майже всі рецептурні та безрецептурні препарати пов'язані з, як мінімум, невеликим ризиком підвищення АЛТ / АСТ / лужної фосфатази або білірубіну з гепатотоксичністю або без неї.

Поширені класи ліків, які можуть викликати підвищення біохімічних проб печінки, включають антибіотики, протиепілептичні засоби, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины), протитуберкульозні препарати, антиретровірусне лікування ВІЛ, біологічні агенти для лікування раку.

Слід зазначити, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины) були пов'язані з підвищеними рівнями АЛТ та АСТ, але є велика кількість літератури, що підтверджує безпеку у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, і лише в окремих випадках повідомлялося про гепатотоксичність.

У пацієнтів з високими рівнями АЛТ (> 1000 МО/л) дуже важливий точний анамнез використання ацетамінофену або як монотерапія, або у поєднанні з анальгетико-наркотичними комбінаціями.

У той же час показники АЛТ і АСТ у межах лабораторної норми можуть спостерігатися у пацієнтів при гемохроматозі, ураженні печінки метотрексатом, аміодароном, при стеатозі печінки, важких ураженнях печінки (при великому некрозі, цирозі печінки, вірусному гепатиті С), внаслідок значного зменшення кількості повноцінних гепатоцитів і зниження їх синтетичної функції.

Для оцінки тяжкості та прогнозу велику інформацію дають повторні вимірювання. Зниження до нормального рівня свідчить про відновлення печінкової тканини.

Діагностичними мають не лише значення АСТ та АЛТ, але і їх співвідношення. У 1957 р. Фернандо де Рітіс (Fernando De Ritis) вперше запропонував визначати співвідношення сироваткової активності ферментів трансаміназ – АСТ та АЛТ у діагностиці гострих вірусних гепатитів як діагностичний критерій. Відтоді цей простий і доступний показник носить назву коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АСТ / АЛТ у здорових людей у нормі становить 1,33). Використання цього коефіцієнта актуальне лише при значеннях амінотрансфераз вище за норму. У нормі співвідношення АСТ / АЛТ у жінок вище (до 1,7), ніж у чоловіків (до 1,3) через менші референтні значення АЛТ. Це співвідношення відображає перебіг та агресивність захворювання печінки. При хронічних вірусних захворюваннях, таких як хронічний вірусний гепатит та хронічний алкоголізм, а також неалко-

гольна жирова хвороба печінки, підвищене співвідношення АСТ / АЛТ є предиктором довгострокових ускладнень, включаючи фіброз та цироз.

При вірусних гепатитах у фазі активності він дорівнює 0,6–0,7 (запальний тип), при алкогольних гепатопатіях, токсичних ураженнях печінки, хвороби Вільсона – Коновалова – 1,75–1,9 (некротичний тип).

Сьогодні чітко встановлено, що рівні сироваткових АЛТ і АСТ підвищуються в кілька разів при «гострих» вірусних гепатитах (наприклад гепатитах А і Е), що АЛТ зазвичай вище, ніж АСТ, при цьому співвідношення АСТ / АЛТ значно нижче 1,0 і зазвичай знаходиться у діапазоні від 0,5. Підвищене відношення АСТ / АЛТ лише трохи вище за 1 (1,09) є предиктором прогресування хронічного вірусного гепатиту С до цирозу.

Коефіцієнт де Рітиса відображає стадію гострого вірусного гепатиту та відіграє важливу роль при оцінці прогнозу.

Підвищення коефіцієнта АСТ / АЛТ більше 1,16 є предиктором прогресування в цироз та несприятливого результату. При хронічних захворюваннях печінки коефіцієнт де Рітиса добре корелює з іншими прогностичними шкалами (ChildPugh, MELD).

Саме підвищення АСТ, а не АЛТ, є предиктором фіброзу, а інші співвідношення, що включають АСТ, такі як індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів (APRI) та індекс FIB4 (який включає чотири параметри: АСТ, АЛТ, тромбоцити та вік), також є більш значущими. Причина, за якою АСТ більше підвищується, ніж АЛТ з прогресуванням фіброзу, неясна, але може бути пов'язана або з підвищеним вивільненням мітохондрій, або з відносно зниженим кліренсом.

Причини класичного перевищення активності сироваткової АСТ у співвідношенні 2:1 над активністю сироваткової АЛТ при алкогольному гепатиті пояснюються дефіцитом піридоксаль-5-фосфату у людей, які зловживають алкоголем, який необхідний для синтезу АЛТ і меншою мірою АСТ. Цей дефіцит також пояснює, чому у таких людей спостерігається помірне (< 300 МО/л) підвищення рівня АЛТ. При алкогольному ураженні печінки також спостерігається пошкодження мітохондрій, що призводить до підвищеного вивільнення мАСТ.

Гострі токсичні ураження печінки, наприклад парацетамолом, можуть мати співвідношення АСТ / АЛТ більше 2,0. Медикаментозний гепатит зазвичай пов'язаний з вищим рівнем сироваткового АСТ порівняно з АЛТ, особливо коли відомо, що препарат ушкоджує мітохондрії.

При алкогольному стеатогепатиті співвідношення коефіцієнта де Рітиса завжди перевищує 1,0, у пацієнтів з НАСГ співвідношення АСТ / АЛТ становить < 1, особливо у пацієнтів з патологічним ожирінням. Підвищене співвідношення АСТ / АЛТ при НАСГ пов'язане з розвитком цирозу.

Згідно з висновками німецьких фахівців, коефіцієнт де Рітца (≥ 2) допомагає достовірно прогнозувати ризик 30-денної смертності у пацієнтів із ураженням печінки, асоційованим із сепсисом.

Співвідношення АСТ / АЛТ також може бути індикатором пошкодження м'язової тканини, в якій переважає мітохондріальна фракція АСТ. При підвищенні АЛТ співвідношення АСТ / АЛТ описується як найкращий рутинний маркер резистентності до інсуліну у дорослих з ожирінням та без нього.

Гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП) – це пептидаза, яка каталізує реакцію перенесення гамма-глутамінового залишку глутамінової кислоти на акцепторний пептид або на α -амінокислоту. ГГТП є частково цитоплазматичним ферментом і частково пов'язаний з мембраною мікросомальної фракції і біліарного полюса гепатоцита та є індикатором холестазу. Міститься в цитоплазмі клітин, транспортуючи амінокислоти та пептиди через клітинну мембрану у клітину, а також найбільше міститься в епітелії проксимальних каналців нирок, менше – у печінці, підшлунковій залозі, кишечнику.

Основною функцією ГГТП є участь в обміні амінокислот, метаболізмі медіаторів запалення. ГГТП, що визначається у сироватці, є в основному печінковою. ГГТП елімінується з плазми жовчним міхуром; активність ферменту в жовчному міхурі в 10 разів вища, ніж у плазмі. Невелика частина руйнується у нирках і виводиться із сечею.

Найбільша активність відзначається у нирках (у 7 000 разів вище, ніж у сироватці), печінці (у 200–500 разів вище, ніж у сироватці) та підшлунковій залозі. Незначна активність ГГТП визначається у кишечнику, мозку, серці, селезінці, передміхуровій залозі.

Активність ГГТП у здорових людей у сироватці крові дорівнює 23,9–67,3 МО/л. Норма ГГТП для чоловіків < 55 МО/л, для жінок < 38 МО/л.

Підвищення рівня сироваткової ГГТП може спостерігатись при досить широкому колі патологічних станів, включаючи захворювання підшлункової залози, інфаркт міокарда, ниркову недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет. Рівень ГГТП, як правило, підвищується при захворюваннях жовчовивідних шляхів, прийомі препаратів, що індукують цитохром, та зловживанні алкоголем. ГГТП бере участь у метаболізмі глутатіону та його продукції у багатьох тканинах організму. ГГТП більш специфічна для жовчних захворювань порівняно з лужною фосфатазою, оскільки її немає в кістках.

Активність ГГТП сироватки зростає при всіх форм захворювань печінки. Вона найбільш висока у разі розвитку обструктивних уражень печінки (внутрішньо- або підпечінковий холестаз), досягаючи підвищення у 5–30 разів від нормальних значень.

У зв'язку з тим, що ГГТП міститься в мікросомах гепатоцитів, лікарські препарати групи індукторів мікросомального окислення можуть стимулювати її активність. До індукторів мікросомальних ферментів печінки належать снодійні засоби (барбітурати, хлоралгідрат), транквілізатори (діазепам, хлордіазепоксид, мепробамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), протисудомні (фенітоїн), протизапальні (фенілбутацин, спіронолактон) та інші лікарські засоби (табл. 7).

Таблиця 7

Лікарські препарати, що індукують холестаза

Групи	Препарати
Психотропні	Хлорпромазин, діазепам, мепробамат, плаксидил, лібриум
Антибактеріальні	Еритроміцин, ампіцилін, нітрофурантоїн, ко-тримоксазол, цефтріаксон, гризеофульвін, рифампіцин, оксацилін
Гіпоглікемічні	Хлорпропамід, толбутамід, метагексамід
Антиаритмічні	Аймалін
Антидепресанти	Карбамазепін, амітриптилін
Імуносупресанти	Циклоспорин А
Антигельмінтні	Тіабендазол
Оральні контрацептиви	Естрогени
Анаболічні стероїди	Тестостерон, метилтестостерон
Антитиреоїдні препарати	Метимазол, тіоурацил
Хіміопрепарати	Нітрофурантоїн
Діуретики	Хлортіазид
Анальгетики	Пропоксифен

Рівні ГГТП збільшуються в середньому у 12 разів при обструктивному захворюванні печінки порівняно з ЛФ, який збільшується тільки у 3 рази, тому ГГТП трохи чутливіший, ніж ЛФ у цьому відношенні.

Рівень активності ГГТП у дітей може бути надійним показником ушкодження жовчних проток. Це корисний показник для поділу двох форм ідіопатичного холестаза з ураженням жовчних проток або без нього.

У немовлят із діагнозом біліарної атрезії, яким проводять хірургічне лікування, рівні ГГТП залишаються високими у крові, якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні. Це пов'язано з високим рівнем ГГТП у грудному молоці людини протягом, як мінімум, чотирьох тижнів після пологів.

Існує зв'язок між активністю ГГТП у плазмі та масою, при цьому значення на 50 % вище у людей з ІМТ понад 30 кг/м². Вважається, що це пов'язано з відкладенням жиру в печінці (стеатоз) у огрядних людей. Стеатоз із підвищеним рівнем ГГТП у плазмі також трапляється при цукровому діабеті, неалкогольному стеатогепатиті та неалкогольній жировій хворобі печінки. Будь-яке захворювання печінки, яке призводить до фіброзу та/або цирозу, таке як алкогольний цироз, ПБХ, ПСХ, гемохроматоз, дефіцит α 1-антитрипсину та хвороба Вільсона, викличе підвищений рівень ГГТП у плазмі.

Об'ємні утворення, включаючи злоякісні новоутворення (ГЦК або метастази, вторинні відносно злоякісних новоутворень в інших частинах тіла) та грануле-

матозні захворювання, наприклад саркоїдоз і туберкульоз, також пов'язані з підвищеним рівнем ГГТП у плазмі. Найбільш висока ця активність при ракових метастазах у печінку, що протікають з холестазом.

Виражене підвищення ферменту спостерігається при хронічній інтоксикації алкоголем, медикаментозному ураженні печінки, тривалому холестазі. При раку печінки фермент також різко підвищений. Активність ГГТП підвищується поряд з ЛАП, 5НТ, ЛФ при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів з явищами холестазу.

Вживання деяких речовин і препаратів (алкоголь та парацетамол, фенobarбітал тощо) може спричинити підвищення рівня ГГТП без фактичного ураження клітин печінки: на рівень ГГТП в крові прямо впливає прийом медикаментів та алкоголю.

При обструкції жовчних шляхів (підвищення ГГТП швидше і більше, ніж лужної фосфатази та білірубину). При інтерпретації підвищених значень ГГТП враховують, крім рівня активності ГГТП, реакцію ГГТП щодо амінотрансфераз: ГГТП / АСТ або ГГТП / АЛТ (у пацієнтів з жовтяницею це відношення вимірює поширення холестазу щодо пошкоджень клітинної мембрани).

При вірусних гепатитах активність ГГТП підвищується раніше, ніж рівень АЛТ і АСТ. У початковій безсимптомній стадії первинного біліарного цирозу відмічено десятикратне підвищення активності ферменту. Активність даного ферменту можна використовувати як тест для розмежування гострого алкогольного ураження печінки та гострого вірусного гепатиту.

При гострому вірусному гепатиті ГГТП дорівнює 94–132 МО/л, при гострому алкогольному гепатиті – 303–353 МО/л, холестатична форма гострого гепатиту – 590–920 МО/л.

Основними причинами зниження ГГТП є гіпотиреоз, тривалий прийом деяких ліків (наприклад аскорбінова кислота, статини, клофібрат та гормональні контрацептиви), а також декомпенсований цироз печінки. У жінок фермент виробляється менш активно, ніж у чоловіків (табл. 8).

Таблиця 8

Непечінкові причини зміни активності ГГТП у сироватці крові

Фактори	Зміни	Коментарі
ІМТ	На 25 % вище при ІМТ 25–30 кг/м ² . На 50 % вище при ІМТ > 30 кг/м ²	Ефект однаковий у чоловіків та жінок
Приймання їжі	Підвищує максимально на 30 Од/л	
Куріння	На 10 % вище при курінні 2 пачок/добу та майже у 2 рази вище при курінні більшої кількості сигарет	
Вагітність	На 25 % нижче на ранніх стадіях вагітності	
Ліки (карбамазепін, циметидин, фуросемід, гепарин, метотрексат, оральні контрацептиви, фенobarбітал, фенітоїн)	Підвищений до 2 норм, однак може підвищуватися до 5 норм, особливо при прийомі фенітоїну	Підвищується внаслідок не тільки ушкодження гепатоцитів, а й індукції синтезу ферменту de novo

Підвищення рівня ГГТП може спостерігатися при цукровому діабеті, гіпертиреозі, ревматоїдному артриті, хронічному обструктивному захворюванні легень та після інфаркту міокарда, що знижує специфічність даного тесту у діагностиці хвороб печінки.

Визначення рівня ГГТП для клініцистів є важливим з двох причин. По-перше, одночасне підвищення ЛФ та ГГТП свідчить про печінкове походження ЛФ. По-друге, підвищення ГГТП при виявленому співвідношенні АСТ до АЛТ більше двох може бути використане як тест для виявлення осіб, які вживають алкоголь.

Важливо відзначити, що активність ГГТП підвищена у всіх хворих на алкогольну хворобу печінки і лише у чверті пацієнтів, які зловживають алкоголем, але без ураження печінки. Абсолютне значення ГГТП не корелює ні з кількістю алкоголю, ні з тривалістю зловживання.

Збільшення ГГТП при нормальних показниках решти біохімічних печінкових тестів (включно із ЛФ) не повинно бути причиною для проведення подальших обстежень із метою виявлення патології печінки.

Рекомендується використовувати ГГТП як допоміжний показник – для визначення печінкового походження ЛФ або для підтвердження алкогольної природи патології печінки при підвищенні АСТ та $\text{АСТ} / \text{АЛТ} > 2$.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) каталізує зворотну реакцію окислення лактату (молочної кислоти) до пірувату (піровиноградної кислоти).

Основні функції ЛДГ: участь у гліколізі (переробка глюкози для отримання енергії, окислення лактату в піруват та зворотне перетворення). Норма – 90–280 МО/л.

ЛДГ зазвичай входить у біохімічні панелі печінки, але має слабку діагностичну специфічність для захворювань печінки. Значно підвищені рівні ЛДГ спостерігаються при гепатоцелюлярному некрозі, шоківій печінці, лімфомі чи гемолізі, пов'язаному із захворюваннями печінки.

Істотно поступається в чутливості амінотрансферазам, має менше клінічне значення і рідше використовується як маркер активності запального процесу в печінці.

В організмі ЛДГ представлена п'ятьма органоспецифічними ізоферментами, що дозволяє використовувати їх визначення в сироватці крові з метою топічної діагностики: при гепатиті підвищується активність ЛДГ4 і ЛДГ5, при інфаркті міокарда – ЛДГ1 і ЛДГ2, при міопатіях – ЛДГ1, ЛДГ2, ЛДГ3.

Рівень ЛДГ у крові може підвищуватися при пошкодженні тканин (наприклад при інфаркті міокарда, інфаркті легень, травмах), гемолітичній анемії, деяких онкологічних захворюваннях, інтенсивному фізичному навантаженні, у новонароджених та вагітних.

При ГВГ активність ЛДГ в сироватці крові збільшується в перші дні жовтяничного періоду, при легкій і середняжкій формі захворювання вона досить швидко повертається до нормального рівня. У всіх пацієнтів з інфекційним гепатитом відносна активність ізоферментів ЛДГ4 та ЛДГ5 підвищено у перші 10 діб. Характерно, що рівень підйому залежить від тяжкості захворювання.

У період клінічного одужання у третини хворих збільшення відносних цифр згаданих вище біокаталізаторів – єдиний показник, що свідчить про незакінчений відновний процес в органі.

Значно, але короткочасно фермент підвищується при ішемічних змінах в печінці. При інфільтрації печінки злоякісними клітинами ЛДГ підвищується довго і поєднується з високим рівнем ЛФ.

Нормальні показники ферменту можуть бути індикатором малоінтенсивного гемолізу при гемолітичній хворобі і синдромі Жильбера.

Альдолаза (АЛД) – це ензим, який бере участь у процесі гліколізу, розщеплюючи фруктозо-1,6-бісфосфат на гліцеральдегід-3-фосфат і дигідроксіацетонфосфат.

У людському організмі існує кілька ізоформ альдолази – А, В, С, які знаходяться в різних тканинах:

- 1) альдолаза А міститься в скелетних м'язах, міокарді, селезінці;
- 2) альдолаза В міститься у печінці;
- 3) альдолаза С – у мозку.

Альдолаза є найважливішим учасником біосинтезу АТФ. Вона також бере участь в інших «підробних» функціях (мінорних), таких як підтримка м'язів, регуляція форми та рухливості клітин, скорочення поперечносмугастих м'язів, організація актинового цитоскелету та регуляції.

Нормальні рівні альдолази: дорослі – від 1,0 до 7,5 МО/л, діти – від 1,4 до 8,1 МО/л (трохи вище через активне зростання та м'язову активність).

Тест на альдолазу широко використовується в медичній діагностиці для оцінки м'язових розладів, таких як дистрофія м'язів, дерматоміозит або поліміозит, а також для дослідження незрозумілого м'язового болю чи слабкості. Тест також використовується для діагностики гемолітичної анемії з метою виявлення станів, що впливають на еритроцити.

Альдолаза як фермент вуглеводного циклу збільшується при активних гепатитах, у тому числі і токсичного генезу, первинному і метастатичному раку печінки і досягає 15–25 МО/л.

Дефіцит альдолази А – надзвичайно рідкісне захворювання, яке пов'язане із накопиченням глікогену. Цій розлад викликано проблемою в гені ALD, який відповідає за кодування ферменту ALD. Найбільш поширені симптоми: міопатія (захворювання м'язів, що призводить до м'язової слабкості), рабдоміоліз (розпад пошкодженої скелетної м'язової тканини), гемолітична анемія (ненормальний розпад еритроцитів).

Альдолаза В (ALDOB) відіграє ключову роль у вуглеводному обміні, оскільки каталізує один з основних етапів гліколітико-глюконеогенного шляху. Хоча вона каталізує розщеплення глюкози, особливо важливу роль вона відіграє в метаболізмі фруктози, який відбувається в основному в печінці, кірковому шарі нирок і слизовій оболонці тонкого кишечника.

Альдолаза В – це печінковий тип альдолази. Він є одним із її трьох ізоферментів – А, В і С. Дефекти гена, що кодує альдолазу В, були ідентифіковані як причина спадкової непереносимості фруктози.

Глутаматдегідрогеназа (ГДГ) – цинквмісний індикаторний фермент, що розташований у мітохондріях, відіграє важливу роль в обміні амінокислот. Фермент каталізує зворотну реакцію перетворення L-глутамінової кислоти в альфа-кетоглутарову. Найбільша його кількість зосереджена у гепатоцитах, вона є регуляторним ферментом амінокислотного обміну.

Фермент каталізує виведення азоту з організму шляхом вивільнення аміаку з глутамату. Підвищені рівні ферменту є маркером захворювань печінки із некрозом клітин. Нормальне значення – 0–0,9 МО/л

Дегідрогеназі L-глутамінової кислоти належить велика роль в обміні не тільки білків, де глутамінова кислота завдяки реакції переамінування має ключове значення, але також в обміні вуглеводів та жирів за допомогою утворення або видалення шляхом амінування α -кетоглутарової кислоти.

ГДГ є єдиною дегідрогеназою, що каталізує окисне дезамінування натуральних амінокислот L-конфігурації, що діє через піридинові нуклеотиди і має активність, достатню для того, щоб відігравати значну біологічну роль.

ГДГ дуже активна в мітохондріях клітин практично всіх органів, крім м'язів. Фермент міститься насамперед у печінці, нирках, молочній залозі, міокарді, нейронах, гліальних клітинах та серцевому м'язі. Невелика кількість ферменту є також у скелетній мускулатурі, лейкоцитах. Присутність дегідрогеназ L-глутамінової кислоти встановлено в дріжджах, мікробах та вищих рослинах.

ГДГ підвищується при алкогольній інтоксикації, гострій жовчній гіпертензії обтураційного характеру, первинному і метастатичному раку печінки. Найчастіше ГДГ підвищена при захворюваннях печінки, коли некроз гепатоцитів у центрилобулярній зоні є переважним явищем – це обструктивне захворювання печінки, гіпоксична гепатопатія або токсичне пошкодження печінки, спричинене, наприклад, алкоголем.

Диференційно-діагностичну цінність ГДГ набуває у поєднанні з СДГ (сукцинатдегідрогеназа). Для цього розраховують коефіцієнт СДГ / ГДГ, який при механічній жовтяниці становить нижче, а при гепатиті вище 0,5.

З органоспецифічних ферментів цитолізу визначають ферменти фруктозо-дифосфатальдолазу (**ФДФА**) і фруктозомонофосфатальдолазу (**ФМФА**).

Альдолаза різних органів має особливість ізоферментного спектру. У м'язах, печінці, нирках та головному мозку реєструються 3 фракції ензиму – А, В, С. Цей білок утворений шляхом асоціації мономерів двох типів із утворенням тетрамерів, які існують у вигляді 5-ти ізоформ.

Фруктозодифосфатаальдолаза (ФДФА) та фруктозомонофосфатаальдолаза (ФМФА) – це ізоформи (різновиди) ферменту альдолази, яка відіграє ключову роль у метаболізмі вуглеводів. ФДФА (частіше трапляється як *альдолаза А*) розщеплює фруктозо-1,6-бісфосфат у процесі гліколізу, тоді як ФМФА (наприклад альдолаза В) має іншу субстратну специфічність та бере участь у розщепленні фруктозо-1-фосфату.

ФДФА каталізує реакції гліколізу і глюконеогенезу, а також каталізує розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату на дві молекули – діоксіацетонфосфат і гліцеральдегід-3-фосфат. Діагностична значущість цього ферменту подібна до ЛДГ.

У 90 %хворих із ГВГ відзначається підвищення активності ФДФА у 5–20 разів. Характерно, що посилення відзначається задовго до появи клінічних симптомів захворювання, досягаючи максимуму в перші п'ять діб жовтяничного періоду, потім поступово знижується. Тривала гіперферментемія свідчить про затяжний перебіг процесу.

Клініцистам необхідно пам'ятати, що активність ФДФА зростає і при безжовтяничній формі ГВГ (гострий вірусний гепатит). Визначення цифр зазначеного ензиму в сечі при цьому захворюванні цілком може замінити його дослідження у крові.

Дефіцит альдолази А пов'язаний із міопатією та гемолітичною анемією.

ФМФА у нормі у крові міститься у слідових кількостях.

Визначення активності ФМФА використовують для діагностики гострого гепатиту. Значення цього показника зростають у більш ранні терміни гепатиту, і до норми їх повернення відбувається повільніше порівняно з ФДФА.

Однак у більшості випадків визначення активності даного ферменту використовують для виявлення професійної патології у людей, які працюють із токсичними для печінки хімічними речовинами.

При гострому інфекційному гепатиті активність ФМФА зростає в десятки разів, а при дії токсинів у низьких концентраціях (хронічному отруєнні токсинами) лише у 2–3 рази.

Інформативним є співвідношення між ФМФА і ГГТП: активність першого ферменту підвищується при синдромі цитолізу, тоді як другого при синдромі холестазу.

Орнітинкарбомаїлтранспептидаза (ОКТ) – специфічний для печінки фермент, що бере участь у циклі синтезу сечовини, забезпечуючи перетворення орнітину в цетрулін. Зміни активності ОКТ при захворюваннях печінки

подібні до змін амінотрансфераз. Більш низька чутливість (особливо при активних хронічних гепатитах) і технічні труднощі у виконанні перешкоджають широкому впровадженню цього тесту.

Урокіназа міститься у печінці, це органоспецифічний фермент. У здорових людей фермент у крові відсутній. Урокіназа крові визначається при токсичному гепатиті, хронічних гепатитах, цирозах печінки. При токсичному та вірусному гепатитах активність ферменту досягає 0,3–0,8 мкмоль/хв.

Сорбітолдегідрогеназа міститься у печінці, це теж органоспецифічний фермент. У нормі у сироватці крові рівень сорбітолдегідрогенази дорівнює 1,3 МО/л. Підвищена активність спостерігається при ураженнях печінки.

Рівень сироваткового заліза може бути підвищений при синдромі цитолізу, оскільки депонується залізо в гепатоциті. Якщо його рівень підвищений одночасно з підвищенням амінотрансфераз, це може свідчити про розвиток цитолітичного синдрому. Якщо ж відзначається підвищення сироваткового заліза при нормальному рівні амінотрансфераз, то необхідно шукати іншу причину – первинний гемохроматоз, перевантаження залізом та ін. У цій ситуації необхідно додатково дослідити ферокінетику (показники трансферину, феритину, ненасиченої залізов'язуючої здатності сироватки крові), розрахувати коефіцієнт насичення трансферину залізом, за потреби показано морфологічне дослідження печінки.

Серед даних лабораторних тестів найбільш інформативним є визначення активності цитолітичних ферментів АЛТ і АСТ, особливо при їх моніторингу.

Гіперферментемія насамперед цінна як «сигнал тривоги», однак вона не вказує на природу захворювання.

Протягом довгого часу амінотрансферази вважалися найбільш чутливим індикатором ЦС. Останніми роками відзначені недоліки в діагностичній ефективності цих тестів: гіпертрансаміназемія відсутня у частини хворих з активними формами хронічних гепатитів С (НСV) і алкогольного стеатогепатиту, а у невеликої частини хворих на вірусні гепатити відзначено відсутність адекватної динаміки амінотрансфераз у процесі ІФН-терапії.

Результати сучасних біохімічних досліджень дають змогу по-новому визначити роль АЛТ й АСТ в обміні жирних кислот і метаболізмі гліцероліпідів. Встановлено, що ці амінотрансферази беруть участь у глюконеогенезі та синтезі амінокислот, регулюють інші функції метаболізму печінки, такі як обмін жирних кислот, гліцероліпідів і жовчних кислот. Визначено зв'язок між запасами заліза, активністю АЛТ і ризиком розвитку метаболічних порушень у підлітків.

Рівень АЛТ може змінюватися протягом дня, протягом тижня. Добові коливання АЛТ спостерігалися як у здорових людей, так і у людей із цирозом. Було відзначено до 45 % коливань, причому вищі значення спостерігалися у другій половині дня.

Інші фактори, які можуть впливати на АЛТ, включають індекс маси тіла (на 40–50 % вище при високому індексі маси тіла) під впливом інтенсивного фізичного навантаження (підвищується при пошкодженні м'язової тканини). Після їжі може спостерігатися збільшення до 30 МО/л. У пацієнтів із групами крові В та 0 це збільшення може зберігатися до 12 год, що пояснюється кишковим ізоферментом.

Госпіталізація також викликає 5 % підвищення рівня АСТ і 17,5 % підвищення рівня АЛТ у здорових людей; як можливі пояснення цих підвищень були запропоновані обмежена фізична активність та лікарняна дієта.

Куріння, алкоголь викликають підвищення АСТ більшою мірою, ніж АЛТ. Зміни цих ферментів залежать від характеру харчування (вживання цитрусових підвищує рівень ферменту), від демографічних факторів – стать та вік (у чоловіків показник вище). Вплив мають також антропометричні особливості (окружність талії та індекс маси тіла), відзначаються більш високі значення при ожирінні і метаболічному синдромі), залежать від раси (у європейців АЛТ на 15 % нижче, ніж у азіатів і осіб негроїдної раси), генетичних факторів (вони обумовлюють коливання рівня АЛТ), рівня глікемії (при гіперглікемії і цукровому діабеті відзначається підвищення АЛТ і АСТ). Часте вживання вітамінних харчових рослинних добавок (вітамін А, Е, сена, шоломниця, тирлич та ін.) і лікарських препаратів (парацетамол, статини, флуконазол, НПЗЗ, ципрофлоксацин та ін.) збільшують вміст АЛТ і АСТ в сироватці крові. Тому лікарі повинні знати місцеві епідеміологічні особливості захворювань печінки в регіоні, де вони практикують, щоб визначити ймовірні причини та скоротити кількість непотрібних тестів та час, необхідний для встановлення діагнозу. Крім того, важливо дізнатися про нещодавню історію подорожей пацієнта, час виникнення аномалій ферментів печінки залежно від віку пацієнта, супутніх захворювань та прийому ліків, що дає цінну інформацію.

Більш рідко трапляються захворювання печінки з характерними змінами печінкових ферментів, які включають наступну патологію.

Хвороба Вільсона – Коновалова (гепатолентикулярна дегенерація) – це генетично обумовлене захворювання, при якому через дефект транспортуючого мідь білка, що знаходиться в мембрані гепатоцитів, виділення міді із жовчю порушується, і вона накопичується в печінці, головному мозку, нирках та рогівці, що призводить до пошкодження цих органів. Це аутосомно-рецесивне захворювання, зумовлене мутаціями в гені АТР7В.

Прояви хвороби Вільсона – Коновалова в печінці варіабельні і можуть змінюватись від безсимптомного підвищення рівня амінотрансфераз до гострої печінкової недостатності (ГПН). Підвищення рівня амінотрансфераз у більшості випадків незначне, проте може бути помірним або тяжким у пацієнтів із хворобою Вільсона – Коновалова, які проявляються гострою нирковою недостатністю.

Маркерами, що допомагають у діагностиці гострої ниркової недостатності внаслідок хвороби Вільсона, є неімунна гемолітична анемія, гостра ниркова недостатність, АСТ: АЛТ > 2,2, підвищення білірубіну в 4 рази.

Спадковий гемохроматоз – це аутосомно-рецесивне захворювання, викликане надлишковим всмоктуванням заліза внаслідок порушення чутливості до заліза у шлунково-кишковому тракті, що призводить до перевантаження залізом. Дві найпоширеніші мутації – це C282Y і H63D в гені гемохроматозу (HFE).

Гемохроматоз викликає помірне підвищення амінотрансфераз (АЛТ > АСТ), також може спостерігатися підвищення ЛФ та білірубіну, проте біохімічні тести печінки неспецифічні у випадках гемохроматозу. Було продемонстровано, що підвищення рівня білірубіну має позитивну кореляцію з рівнем сироваткового заліза.

У випадках підвищення рівня амінотрансфераз без чіткої причини доцільно перевірити дослідження заліза, включаючи рівень заліза, рівень феритину, загальну залізов'язувальну здатність та насичення трансферину. Якщо результати вказують на навантаження залізом, слід розглянути генетичне тестування та біопсію печінки.

Аутоімунний гепатит – це хронічне запальне захворювання печінки, що характеризується наявністю типових аутоантитіл, підвищенням рівня гамма-глобулінів та гарною відповіддю на імуносупресивну терапію. На момент встановлення діагнозу майже у 50 % пацієнтів спостерігається жовтяниця, а приблизно у 30 % – цироз печінки.

Аутоімунний гепатит впливає на амінотрансферази по-різному залежно від гострого або хронічного перебігу. У гострій фазі підвищення рівня амінотрансфераз може бути помірним або важким і, як правило, поступово знижується в міру переходу захворювання у хронічну форму та/або розвитку цирозу печінки.

При аутоімунному гепатиті також спостерігається підвищення рівня білірубіну, ЛФ та гамма-глобулінів. Співвідношення ЛФ: АСТ або АЛТ < 3 розраховується за допомогою наступного рівняння: $(\text{ЛФ} / \text{ЛФ}_{\text{верхня межа норми}}) / (\text{АСТ} / \text{АСТ}_{\text{верхня межа норми}})$. Замість АСТ для цього розрахунку можна використовувати АЛТ. Це співвідношення вважається корисним, оскільки непропорційне підвищення ЛФ має спонукати до обстеження щодо інших диференціальних діагнозів, таких як первинний біліарний холангіт.

Крім того, було виявлено, що у пацієнтів з більш високим підвищенням амінотрансфераз прогноз був кращим, ніж у пацієнтів з більш помірним підвищенням амінотрансфераз.

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) – це хронічне захворювання, що характеризується запаленням, звуженням та рубцюванням жовчних проток, що порушує відтік жовчі з печінки. ПСХ найчастіше пов'язаний з аутоімунними захворюваннями та запальними хворобами кишечника, такими як виразковий коліт.

При ПСХ рівень трансаміназ може бути підвищений у 2–3 рази порівняно з нормою, але це не є діагностичною ознакою. АСТ є компонентом шкали ризику Майо, яка розраховує ризик прогресування захворювання при ПСХ. Було показано, що високий індекс ризику Майо та співвідношення АСТ / АЛТ $> 1,12$ є індикаторами ризику розвитку варикозного розширення вен стравоходу.

При ПСХ, як і інших захворюваннях печінки, співвідношення АСТ / АЛТ > 1 свідчить про розвиток цирозу.

Гостра печінкова недостатність (ГПН) – це рідкісний синдром, що виникає внаслідок гострого ураження печінки у пацієнтів без попередніх хронічних захворювань печінки. Він характеризується втратою синтетичної функції та розвитком печінкової енцефалопатії разом із проявами синдрому поліорганної недостатності. На фоні різних можливих причин розвитку ГПН найпоширенішими етіологічними факторами в усьому світі є передозування парацетамолу та вірусний гепатит.

ГПН є ще однією потенційною причиною серйозного підвищення рівня амінотрансфераз. Оцінка біохімічних тестів при ГПН може свідчити спочатку про гепатоцелюлярне ураження та переважання цитолітичного синдрому і про прогресування до холестатичного синдрому на більш пізніх стадіях. Лабораторні показники, як правило, значущі для серйозного підвищення рівня амінотрансфераз, від легкого до помірного підвищення рівня білірубіну та ЛФ на додаток до МНВ $\geq 1,5$, подовження протромбінового часу (ПТЧ), розвитку коагулопатії печінкового генезу та в деяких випадках підвищення ЛДГ.

Необхідно повністю вивчити перебіг усіх супутніх захворювань, а також скласти докладний список ліків, які приймає пацієнт, дату початку їх приймання для визначення початку змін ферментів або ознак чи симптомів захворювання. Майже будь-які ліки можуть змінити рівень ферментів печінки, у тому числі трав'яні засоби та безрецептурні препарати.

Сьогодні змінилося класичне уявлення про те, що концентрації АЛТ й АСТ в сироватці крові є просто індикаторами руйнування мембрани гепатоцитів. Традиційний погляд поступився місцем більш обґрунтованому погляду щодо важливості трансаміназ печінки у регуляції системної метаболічної функції.

Терміном «метаболічний синдром» (МС), введеним у 1988 р. G. Reaven, пояснюються взаємозв'язок ожиріння, порушення вуглеводного, ліпідного обміну та прогресування серцево-судинної патології із загальним патогенетичним механізмом – зниженням чутливості тканин організму до дії інсуліну – інсуліно-резистентністю.

МС характеризується:

- збільшенням маси вісцерального жиру;

- зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну та гіперінсулінемією, що викликають розвиток порушень вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, а також артеріальну гіпертонію.

Біохімічні показники характеризуються підвищенням рівня тригліцеридів – ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л), зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності – ХС ЛПВЩ ($< 1,0$ ммоль/л – у чоловіків; $< 1,2$ ммоль/л жінок), підвищенням рівня ХС ліпопротеїдів низької щільності ЛПНЩ ($> 3,0$ ммоль/л), порушенням толерантності до глюкози та порушенням глікемії натще – підвищений рівень глюкози плазми натще $\geq 6,1$ та $< 7,0$ ммоль/л.

Печінковою маніфестацією метаболічного синдрому є метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), яка займає провідні позиції у світі серед причин цирозу печінки. МАСХП включає пацієнтів зі стеатозом печінки та наявністю принаймні одного з п'яти кардіометаболічних факторів ризику.

Біохімічна діагностика МАСХП включає синдром цитолізу помірної активності, частіше завдяки АЛТ, що не перевищує співвідношення АСТ / АЛТ < 1 , підвищенню АЛТ до 2–10 верхньої межі норми, що може бути предиктором прогресивного перебігу захворювання, АСТ підвищена до 2–3 верхньої межі норми. Характерно підвищення маркерів холестази (ЛФ дорівнює 1,5–3 верхньої межі норми, білірубін підвищується до 2–3 верхньої межі норми, ГГТП – до 3–6 верхньої межі норми, може бути її ізольоване підвищення, також може відзначатися гіперглікемія.

Дисліпідемія відзначається завдяки фракціям холестерину та тригліцеридів (ТГ): підвищення ТГ – більш характерна ознака МАСХП, підвищення ТГ $> 1,7$ ммоль/л є предиктором прогресування МАСХП.

Важливою є спільність патогенезу алкогольної та неалкогольної жирової хвороб печінки, що протікають у послідовності печінкового континууму, при цьому різними є лише пускові механізми захворювань.

Алкогольне ураження печінки розвивається при вживанні гепатотоксичних доз спиртних напоїв. Такими вважаються 40 г на добу у перерахунку на чистий алкоголь.

Алкогольна хвороба печінки (АХП) містить кілька клінічних форм, які є послідовними стадіями патологічного процесу. Виділяють: алкогольну адаптивну гепатопатію, жировий гепатоз (стеатоз), гострий та хронічний алкогольний гепатит (стеатогепатит), алкогольний фіброз печінки, алкогольний цироз печінки.

Алкогольна адаптивна гепатопатія розвивається у п'ятої частини пацієнтів, які страждають на алкоголізм, і характеризується або відсутністю скарг, або вони мінімальні, крім відчуття дискомфорту у правому підребер'ї після вживання алкоголю. Пальпаторно та при УЗД можна виявити незначне збільшення печінки: гепатомегалія виникає внаслідок гіпертрофії клітинних органел гепатоциту, що

беруть участь у метаболізмі алкоголю, та є компенсаторною реакцією на надмірне алкогольне навантаження. Ступінь гепатомегалії корелює з тяжкістю стеатозу печінки та визначає його перебіг.

Функціональні проби печінки, як правило, не змінені і можуть досягати верхніх меж норми. Для цієї стадії характерно підвищення вмісту в крові маркера токсичного ураження печінки – гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП).

Жировий гепатоз – найчастіша форма алкогольного ураження печінки. Вона розвивається практично у всіх осіб, які зловживають алкоголем. При об'єктивному огляді у таких пацієнтів визначають помірну гепатомегалію, печінку щільно-еластичної консистенції, поверхню гладку, краї закруглені, іноді відзначають незначну болючість при пальпації. Характерно, що ступінь гепатомегалії визначає подальший перебіг захворювання. Зміни показників загальних аналізів крові та сечі не характерні. Показники функціональних проб печінки в нормі або спостерігаються помірно; виражений цитолітичний та холестатичний синдроми.

При УЗД визначають збільшення печінки однорідної гіперехогенної структури – «яскрава, велика біла печінка» з нечіткими контурами.

Хронічний алкогольний гепатит (стеатогепатит) (ХАГ) формується у 20–30 % хворих на хронічний алкоголізм. Клінічні прояви ХАГ характеризуються тупим болем у правому підребер'ї, вираженою астенизацією, диспептичними симптомами, помірною гепатомегалією, жовтяницею. При об'єктивному дослідженні слід звертати увагу на «алкогольні стигми» та характерні мультиорганні ураження (алкогольний панкреатит, міокардіопатія, нефропатія, полінейропатія та ін.). Найбільш постійні ознаки – помірне збільшення та ущільнення печінки та болючість її при пальпації.

Для алкогольного стеатозу та стеатогепатиту характерні також зміни загального аналізу крові, що реалізуються у зміні еритроцитів на кшталт макроцитозу, показники середнього обсягу еритроцитів перевищують 98–100 нм. При алкогольному стеатогепатиті може виявлятися лейкоцитоз.

Серед біохімічних печінкових показників реєструється помірне (до 3–5 норм) або виражене (більше 5 норм) підвищення трансаміназ: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ).

У разі підвищення АЛТ, більш вираженого порівняно з АСТ, в інтервалі двох норм, дозволяє диференціювати неалкогольні та алкогольні стеатогепатити. При алкогольних ураженнях печінки основне значення у діагностиці відводиться підвищенню АСТ > АЛТ (коефіцієнт де Рітіса). ГГТП і ЛФ, так само як і рівень білірубіну, мають тенденцію до підвищення при залученні до патологічного процесу жовчовивідних шляхів та розвитку явищ холестазу.

При біохімічних методах дослідження відзначається збільшення сироваткових трансаміназ, що визначається ступенем активності запального процесу в печінці: ГГТП, АСТ, АЛТ збільшуються у 2–5 разів порівняно з нормальними значеннями, співвідношення АСТ / АЛТ перевищує 2, підвищується рівень сироваткових тригліцеридів, білірубіну, підвищується концентрація циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну А.

Крім зміни трансаміназ, при алкогольному стеатогепатиті середньої тяжкості та важкого перебігу спостерігаються ознаки гіпокоагуляції та гіпоальбумінемії, підвищення рівня сечової кислоти та секреторних імуноглобулінів А.

При алкогольному стеатогепатиті ГГТП сприймається як маркер тривалого вживання алкоголю. Характерною діагностичною ознакою є значне зниження сироваткових трансаміназ на тлі абстиненції.

Алкогольний фіброз печінки (АФП) розвивається у 8–10 % хворих на хронічний алкоголізм. Причина його розвитку – здатність етилового спирту стимулювати підвищений ріст сполучної тканини.

АФП характеризується наявністю помірно виражених суб'єктивних симптомів: пацієнти скаржаться на помірний стійкий біль у правому підребер'ї, слабкість, втому, а помірна гепатомегалія визначається при пальпації печінки.

Показники тестів на функцію печінки трохи змінюються – підвищуються АСТ, АЛТ, ГГТП, сироваткові маркери фіброзу: пролін, оксипролін, різні типи колагену (I, III, IV), ламінін, фібронектин, гіалуронова кислота, трансформуючий фактор росту b1 (TGF-b1).

Алкогольний цироз печінки – фінальна стадія алкогольного ураження печінки. Захворювання має несприятливий життєвий прогноз, навіть якщо пацієнти усвідомлюють необхідність припинення прийому алкоголю та перестають пити, оскільки є високий ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

У хворих визначають виражені алкогольні стигми (характерні яскраві судинні зірочки та контрактура Дюпюїтрена), симптомокомплекс портальної гіпертензії та печінково-клітинної недостатності, гепатопульмональний, гепатorenальний, гепатопанкреатичний синдроми, синдром гіпердинамічної циркуляції, виражені ознаки інтоксикації.

Згідно з лабораторними показниками виявляють макроцитоз, анемію (на тлі гіперспленізму), прискорену ШОЕ, а також гіпербілірубінемію, підвищення активності ЛФ, ГГТП та АСТ більшою мірою, ніж АЛТ, гіпергаммаглобулінемію, гіпоальбумінемію.

Нові наукові напрями (метаболоміка, ліпідоміка) у поєднанні з традиційними знаннями у галузі біохімії (так звана кількісна біологія) допомагають пояснити біологічне значення підвищення рівнів АЛТ й АСТ у клінічних умовах.

Багатофакторність змін рівня АЛТ та АСТ потребує від клініциста ретельного оцінювання, всебічного аналізу багатьох патологічних процесів, супутніх захворювань, пояснень клінічних наслідків аномального рівня цих ферментів у конкретного пацієнта. Тому існує потреба в узагальненні відомостей про клінічні фактори, які впливають на рівень АЛТ, та у більш детальному вивченні цього ферменту як інструмента клінічної оцінки.

Хоча підвищені рівні АЛТ часто вказують на запалення печінки, що триває, у багатьох пацієнтів з хронічним захворюванням печінки і прогресуючим фіброзом можуть бути нормальні значення.

Зниження АЛТ може покращити стан печінки, але у деяких пацієнтів все ще може бути хронічне захворювання печінки і навіть цироз, незважаючи на значення АЛТ у суворіших референтних діапазонах. Тому клінічно важливим є необхідність інтерпретувати біохімічні показники печінки у відповідному клінічному контексті, і їх не слід використовувати як абсолютні маркери для виявлення або виключення захворювань печінки.

Згідно із сучасними спостереженнями наявність підвищеного рівня АЛТ та АСТ пов'язана зі збільшенням смертності від захворювань печінки.

У численних дослідженнях продемонстровано кореляційний зв'язок між рівнями АЛТ й АСТ і захворюваністю та смертністю. Німецькі дослідники встановили, що у пацієнтів із рівнем АСТ > 18 МО/л ризик смерті від усіх причин зростає у 3 рази. У дослідженні, проведеному в Кореї, показано, що порівняно з групою пацієнтів з рівнем АЛТ або АСТ < 20 МО/л, в осіб із показниками 30–39 МО/л відносний ризик смерті, пов'язаної з патологією печінки, становив 9,5 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 7,9–11,5) для АЛТ або 8 (95 % ДІ 6,6–9,8) для АСТ у пацієнтів чоловічої статі і 6,6 (95 % ДІ 1,5–25,6) або 8,2 (95 % ДІ 8,1–40,4) – жіночої [11]. Аналогічні результати отримано в американському дослідженні, зокрема показано, що підвищені рівні АСТ й АЛТ корелюють із вищою смертністю.

Якщо хворому не проводиться морфологічне дослідження, то ступінь активності запального процесу в печінці оцінюють за рівнем АЛТ: якщо кількість ферментів зростає менше, ніж у 5 разів – низька активність, у 5–10 разів – середня, більш ніж у 10 разів – висока (табл. 9).

Таблиця 9

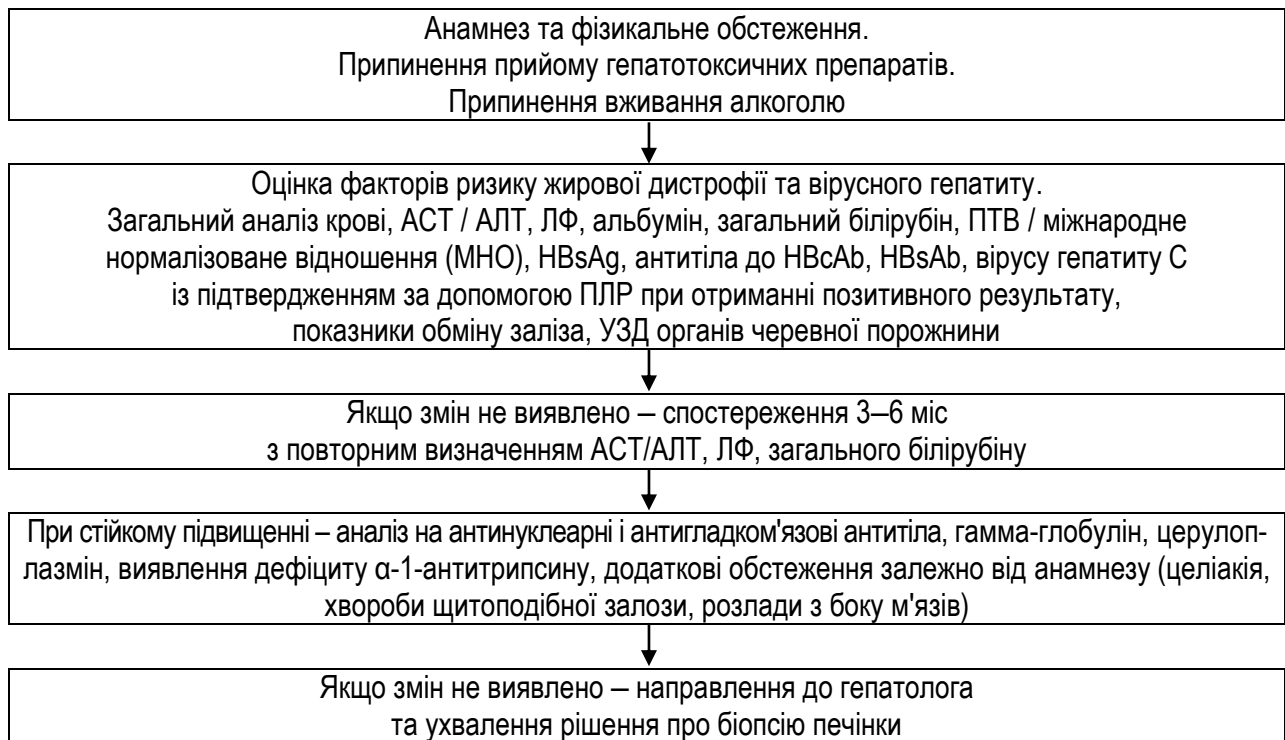
Оцінювання ступеня підвищення рівня АЛТ

Ступінь підвищення рівня АЛТ	Верхня межа норми
Мінімальний (пограничний)	< 2 ВМН
Легкий	> 2–5 ВМН
Помірний	> 5–15 ВМН
Виражений	> 15 ВМН
Масивний	> 10 тис. МО/л

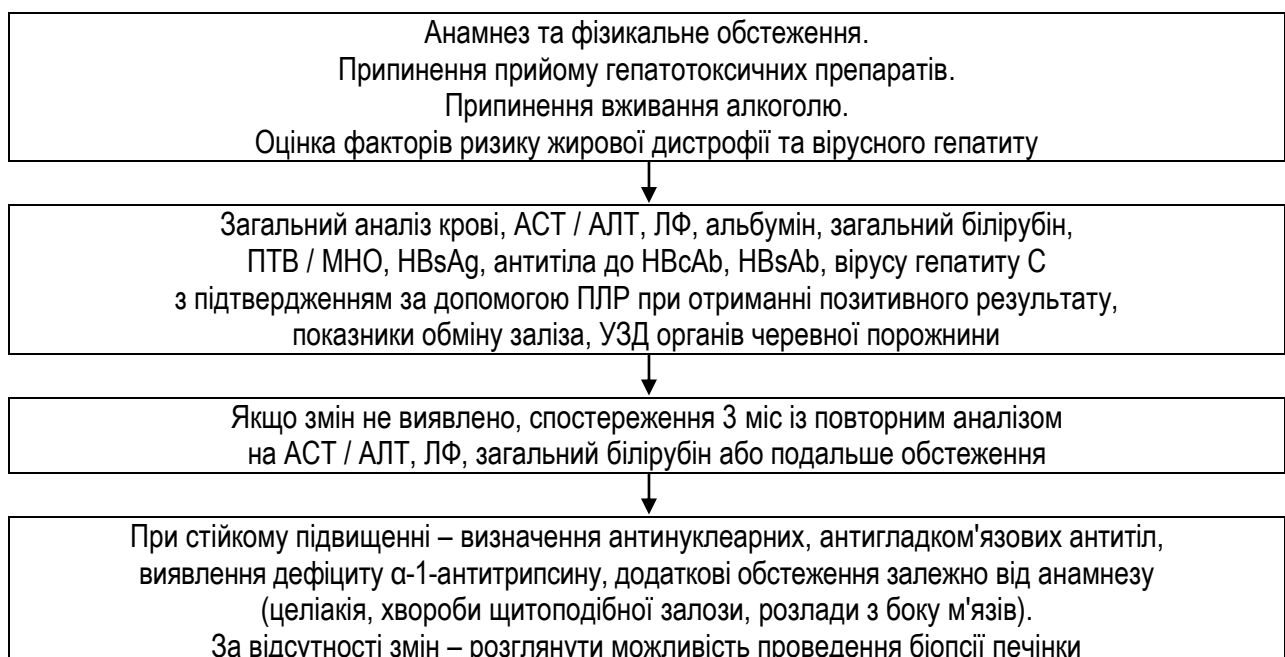
У керівництві ACG (American College of Gastroenterology, ACG) 2017 р. автори розбили величину підвищення АЛТ на 5 категорій: мінімальне підвищення ($< 2 \times \text{ВМН}$), легке ($2\text{--}5 \times \text{ВМН}$) помірне ($5\text{--}15 \times \text{ВМН}$), важке ($> 15 \times \text{ВМН}$) та масивне ($> 10\,000 \text{ МО/л}$).

Мінімальне та легке підвищення АЛТ слід оцінити протягом кількох місяців (*алгоритм дій див. нижче*).

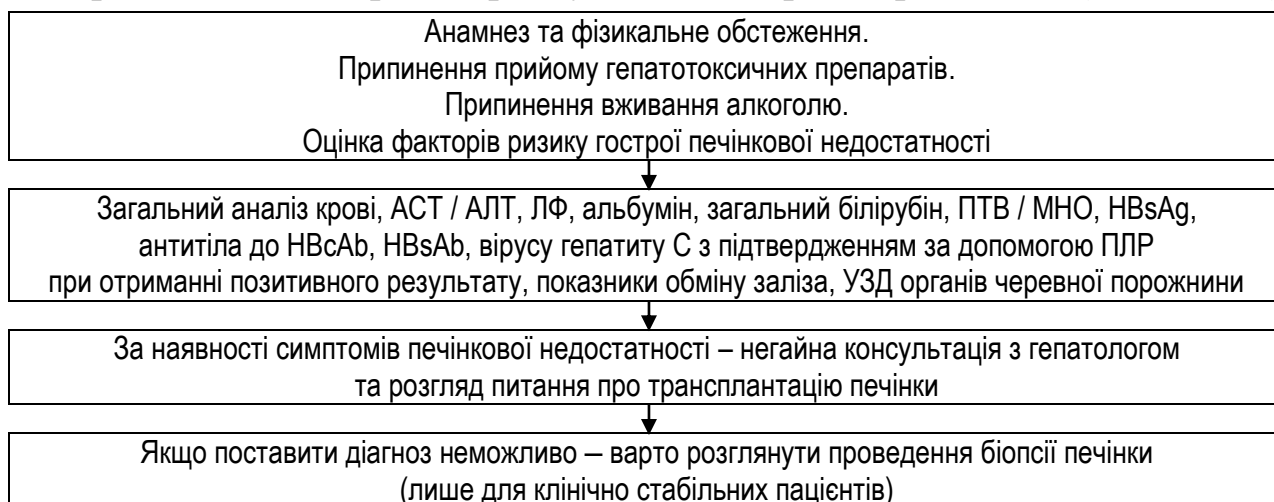
Алгоритм обстежень при мінімальному підвищенні рівня трансаміназ (при підвищенні трансаміназ $< 2 \times \text{норм}$)



Алгоритм обстежень при незначному підвищенні рівня трансаміназ (помірне підвищення $2\text{--}5 \times \text{ВМН}$)



Алгоритм обстежень при помірному підвищенні рівня трансаміназ (5–15× ВМН)

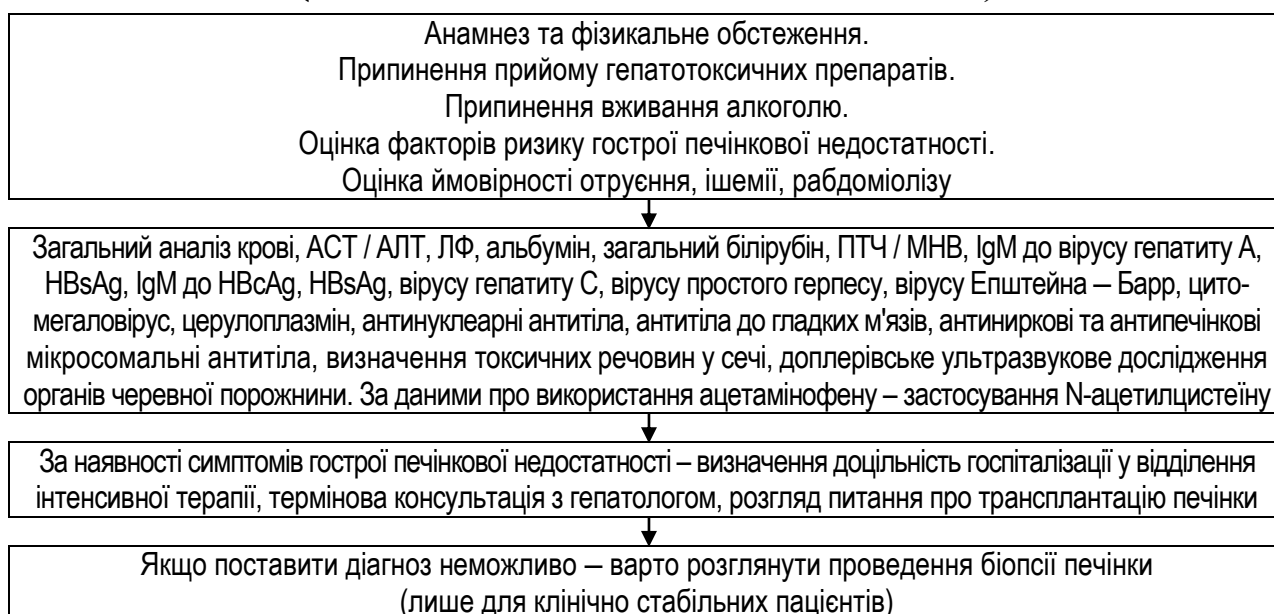


Помірне, важке та потужне підвищення слід оцінити негайно (алгоритм дій див. нижче).

Алгоритм обстежень при тяжкому підвищенні рівня трансаміназ (тяжке підвищення > 15× ВМН)



Алгоритм обстежень під час масивного підвищення рівня трансаміназ (масивне підвищення АЛТ > 10 000 Од/л)



Біопсія печінки часто вважається золотим стандартом для визначення етіології підвищених печінкових ферментів, але існує безліч потенційних проблем, пов'язаних із біопсією печінки, включаючи ризик, побічні ефекти, нерішучість з боку пацієнта.

Позапечінкові причини підвищення трансаміназ включають захворювання серцево-судинної системи, м'язові ушкодження, панкреатит, а також деякі інші стани, такі як целиакія, гіпертиреоз, певні лікарські засоби, інтенсивні вправи, м'язова травма, панкреатит, судом, нещодавно перенесена операція, онкологічні захворювання.

Пошкодження м'язової тканини як при значному фізичному навантаженні, так і при вроджених захворюваннях, пов'язаних із порушенням метаболізму в міоцитах, та міопатії супроводжуються підвищенням у сироватці м'язових фракцій АСТ та АЛТ. Важливим диференційно-діагностичним критерієм у цих випадках є одночасне збільшення рівня креатинфосфокінази (КФК).

Підвищення рівнів трансаміназ може спостерігатися при захворюваннях щитоподібної залози, що потребує визначення рівнів тиреоїдних гормонів, маркерів целиакії.

Хибнопозитивне підвищення вмісту трансаміназ може виникати при гемолізі, інтенсивній фізичній активності, збільшенні споживання білка або тривалому голодуванні, а також після вживання їжі.

Внесення певних змін у спосіб життя може допомогти знизити рівень печінкових ферментів. Відмова від алкоголю, контроль маси, фізичні вправи та контроль діабету можуть значно покращити здоров'я печінки. Слід уникати непотрібних добавок чи ліків. Багато трав'яних добавок, що продаються для «здоров'я печінки», можуть парадоксальним чином нашкодити печінці та спровокувати синдром цитолізу.

Серцева недостатність (СН) залишається основною причиною смертності при серцево-судинних захворюваннях, поширеність якої продовжує зростати.

СН – це клінічний синдром, що характеризується наявністю типових симптомів (задишка, підвищена стомлюваність, набряклість гомілок і стоп) і ознак (підвищення тиску в яремних венах, хрипи в легенях, периферичні набряки), спричинених порушенням структури та/або функції серця, що призводить до зниження серцевого викиду та/або підвищення тиску наповнення серця у спокої або при навантаженні.

Печінкова дисфункція (ПД) часто трапляється у пацієнтів із СН (за даними різних авторів, у 15–65 % випадків) і тісно корелює з гемодинамічними параметрами, що впливає на прогноз захворювання.

За наявності СН спостерігається цілий спектр ушкоджень печінкової тканини (кардіальна гепатопатія), що варіюють від незначних відхилень у печінкових пробах

до формування кардіального цирозу. Поширеність серцевої недостатності збільшується у зв'язку з віком та такими факторами ризику, як гіпертонія та ожиріння.

Застійне (пасивне) повнокров'я печінки частіше всього є результатом підвищення тиску в системі нижньої порожнистої вени, пов'язаного найчастіше з декомпенсацією функції правого шлуночка або рідше обох шлуночків. Патологічно кардіальна гепатопатія зумовлена пасивним венозним застоєм, який викликає «застійну гепатопатію», або низьким серцевим викидом та артеріальною гіперперфузією з розвитком гострого кардіогенного ураження печінки.

При СН на тлі ожиріння переважає цитолітичний синдром, у той час як за нормальної, надлишкової маси та помірного ожиріння більш характерні явища холестазу.

У більшості випадків при легкій СН рівні сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) та білірубину не перевищують нормальних показників, проте при тяжкій СН активність маркерів цитолітичного та холестатичного синдромів, а також рівень білірубину зазвичай зростають. Приблизно у 30 % пацієнтів із «застійною печінкою» рівень трансаміназ перевищує норму у 2–3 рази.

Крім того, підвищені рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ), які зазвичай у 10–20 разів перевищують верхню межу норми можуть спостерігатися після гемодинамічного погіршення при хронічній серцевій недостатності.

Суттєве підвищення рівня сироваткових трансаміназ розвивається внаслідок вторинної ішемії печінки. У частини хворих відзначається холестатичний компонент, що відображається у підвищенні рівня ГГТП та ЛФ, які є незалежними факторами венозного застою та зниження перфузії.

Гіпербілірубінемія для «застійної печінки» не характерна, проте при тяжкій СН може відзначатися підвищення рівня загального та непрямого білірубину вище середнього, що розглядається як несприятлива прогностична ознака і може вказувати на можливий прогрес гострої печінкової недостатності.

При розвитку кардіального цирозу з'являється диспротеїнемія (зниження концентрації загального білка та альбуміну, підвищення рівня α_2 - та γ -глобулінів), у 75 % випадків збільшується протромбіновий час. Характерними ознаками асцити, що розвивається внаслідок «застійної печінки» та кардіального цирозу, є високий вміст білка в асцитичній рідині ($> 2,5$ г/дл) та збільшення значення сироватково-асцитичного градієнта альбуміну ($> 1,1$ г/дл).

Призначення гепатопротекторів хворим на «застійну печінку» може бути доцільним лише при вираженому цитолітичному синдромі та розвитку кардіального ЦП.

«Застійна печінка» дуже рідко прогресує у класичну печінкову недостатність і є безпосередньою причиною смерті. У переважній більшості випадків летальний кінець настає внаслідок основної кардіоваскулярної патології.

У ряді випадків у хворих на «застійну печінку» може бути доцільним призначення гепатопротекторів, які мають доведену ефективність у проведених РКД.

Кардіогенний ішемічний гепатит, або «шокова печінка», – гіпоксичне ушкодження печінки, що розвивається при неадекватній її перфузії і призводить до некрозу гепатоцитів централобулярної зони.

Кардіогенний ішемічний гепатит формується при поєднанні кількох патологічних факторів (значна гіпоперфузія, порушення функціонування судинних колатералів, нездатність печінки збільшити споживання кисню), оскільки особливості кровопостачання печінки спочатку перешкоджають розвитку її ішемічного ушкодження.

Комбінація зазначених факторів спостерігається при гострій СН, переважно правошлуночкової, індукованій гострим інфарктом міокарда, гострими порушеннями ритму, тромбоемболією легеневої артерії, гострим легеневим серцем, а також при крововтраті, розшаруванні аневризми, опіковому шоці, тепловому ударі та ін.

Діагноз кардіогенного ішемічного гепатиту базується на трьох основних критеріях: 1) швидкий розвиток патології печінки на тлі типових проявів кардіогенного або циркуляторного шоку; 2) значне (> 20 норм), але швидко оборотне підвищення рівня сироваткових трансаміназ; 3) відсутність інших можливих причин ушкодження печінки.

Клінічно кардіогенний ішемічний гепатит характеризується появою вираженої задишки, болю у правому підребер'ї, збільшенням печінки у розмірах. У поодиноких випадках можуть відзначатися жовтяниця, олігурія, ознаки печінкової енцефалопатії, аж до печінкової коми.

Характерні зміни функціональних проб печінки з'являються через 12–24 год після гострої серцево-судинної події і виявляються різким (у 20 разів і більше) підвищенням рівнів АСТ, АЛТ та ЛДГ, рідше – гіпербілірубінемією та коагулопатією (подовження ПТЧ), тромбоцитопенією). При усуненні дії провокуючого фактора показники повертаються до норми протягом 5–10 днів.

Циротична кардіоміопатія проявляється зниженням скорочувальної функції серця, яка відзначається у частини хворих із ЦП.

Кардіальний ЦП проявляється гіпердинамічним типом гемодинаміки, що супроводжується збільшенням серцевого викиду та зниженням системного судинного опору. Пацієнти з цирозом Лаеннека мали аномальну серцево-судинну функцію, гіпертрофію міокарда та подовження інтервалу QT.

При кардіальному ЦП відзначається задишка, затримка рідини та обмеження фізичної активності. Основними механізмами розвитку є хронічний алкоголізм та гіпердинамічний тип гемодинаміки. Внаслідок зловживання алкоголем погіршується синтез скорочувальних білків та формування зв'язку серцевих білків із токсичним ацетальдегідом, що сприяє погіршенню серцевої функції.

При гіпердинамічному типі гемодинаміки серце постійно перевантажене через підвищені серцеві викиди та об'єм циркулюючої крові, що також призводить до порушення його скорочувальної функції [31].

Зміни печінкових ферментів при кардіальному ЦП виявляються підвищенням рівня трансаміназ АСТ та АЛТ, а також характерне співвідношення АСТ / АЛТ > 1 , часто > 2 . Цей результат вказує на пошкодження не тільки печінки, а й серцевого м'яза, що відрізняє його від інших форм цирозу, пов'язаних із первинним ураженням печінки.

Зміни у трансаміназах АСТ та АЛТ: обидва показники будуть підвищені, що свідчить про пошкодження клітин, які містять ці ферменти.

Співвідношення АСТ / АЛТ:

> 1 – високе співвідношення АСТ до АЛТ є ключовою ознакою, що вказує на залучення як печінки, так і серця;

> 2 – це співвідношення може бути особливо виражене, що свідчить про значне серцеве (кардіальне) навантаження та пошкодження серцевого м'яза, що призводить до виходу ферментів у кров.

Білірубін може бути підвищений, особливо на пізніх стадіях захворювання, сечовина і креатинін можуть бути вищими за норму при порушенні функції нирок, яке може розвинутиися як ускладнення, можливий дефіцит натрію та кальцію, часто спостерігається зниження кількості тромбоцитів через гіперспленізм.

Зниження білоксинтезуючої функції печінки проявляється гіпоальбумінемією та підвищенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Класифікація серцево-печінкового синдрому, яка заснована на змінах лабораторних показників, виділяє такі типи:

1-й – гепатоцелюлярний тип, що виявляється при ізольованому підвищенні амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) у сироватці крові;

2-й – холестатичний тип, що характеризується ізольованим підвищенням лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові;

3-й – діагностується при перевищенні показників загального білірубіну сироватки крові;

4-й – змішаний тип – поєднання кількох лабораторних типів.

Не існує прямої терапії, спеціально націленої на кардіальний цироз, тому лікування в першу чергу має бути спрямоване на лікування основного захворювання, що викликає застій у печінці.

На сьогодні повідомлялося, що до 10 % пацієнтів з незрозумілою гіпертрансаміназемією **фактично мають целиакію**, і мінімальна або м'яка мінливість рівнів амінотрансферази може бути єдиною видимою частиною целиакії. У численних дослідженнях показано, що підвищення печінкових ферментів може виявлятися при прихованому перебігу целиакії.

Відзначається помірне підвищення амінотрансфераз – АСТ / АЛТ < 1; рівні білірубину, як правило, нормальні. ЛФ може бути трохи підвищена, але, як правило, нормальна. Значення альбуміну та ПТЧ / МНВ не є надійними індикаторами синтетичної функції печінки при целиакії, оскільки целиакія є аутоімунним захворюванням, а стан запалення може призвести до зниження рівня альбуміну. Більш того, значення ПТЧ / МНВ можуть бути підвищені через супутній дефіцит вітаміну К внаслідок мальабсорбції.

Застосування безглютенової дієти у 95 % випадків сприяє нормалізації рівнів амінотрансфераз протягом 1 року.

У цих пацієнтів проводиться скринінг шляхом вимірювання антитіл до тканинної трансглютамінази, а також підтвердження та класифікація хвороби за допомогою біопсії тонкого кишечника.

Альфа-1-антитрипсин є аутосомно-домінантним захворюванням, включає кілька алелів, серед них алелі, які, як вважається, сприяють захворюванню печінки. Це алелі М (мальтрон) і Z. У 40 % дорослих із гомозиготною мутацією PI*Z було виявлено гістологічні докази пошкодження та цирозу. Амінотрансферази, як правило, трохи підвищені з переважанням АЛТ. Рівень білірубину підвищується на пізніх стадіях (цироз) поряд зі зниженням альбуміну.

Медикаментозне ураження печінки характеризується різним спектром зміни трансаміназ, підвищення рівня може бути легким, помірним чи важким. Широкий спектр лікарських препаратів може викликати легке підвищення рівня амінотрансфераз, у тому числі антибіотики (наприклад амоксицилін-клавуланова кислота, макроліди – холестатичний ефект), протисудомні препарати (наприклад карбамазепін, фенітоїн, вальпроєва кислота, габапентин), статини, протитуберкульозні препарати та рослинні добавки, у тому числі фітопрепарати, наприклад китайські трави. Тому у пацієнтів з підвищеним рівнем амінотрансфераз дуже важливо ретельно зібрати анамнез прийому ліків. Найчастіше медикаментозне ураження печінки характеризується переважанням АЛТ.

Глікогенна гепатопатія – рідкісне ускладнення цукрового діабету, що погано контролюється. Це спадкове порушення вуглеводного обміну, яке проявляється збільшенням печінки, порушеннями рівня цукру в крові, м'язовою слабкістю та іншими симптомами, залежно від типу та уражених органів.

Глікогенна гепатопатія характеризується транзиторною дисфункцією печінки з підвищенням рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) і супутньою гепатомегалією, викликаній зворотним накопиченням надлишкового глікогену в гепатоцитах. Вона переважно спостерігається у пацієнтів із тривалим цукровим діабетом 1-го типу та рідко у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Печінка метаболізує тиреоїдні гормони та регулює їх системну ендокринну дію.

Гормони печінки та щитоподібної залози взаємодіють на кількох рівнях для підтримки гомеостазу. Печінці потрібна достатня кількість тиреоїдних гормонів для оптимального виконання своїх метаболічних функцій, а дефіцит тиреоїдних гормонів може призвести до порушення печінкової функції.

Гіпотиреоз пов'язаний з порушенням ліпідного обміну, МАСХП, міопатією, спричиненою гіпотиреозом, жовчним камінням, пов'язаним із гіпотиреозом, і іноді з інтерферон-індукованою дисфункцією щитовидної залози.

Отже, підвищена активність сироваткових трансаміназ за відсутності будь-якої явної дисфункції печінки може бути пов'язана з первинною дисфункцією щитовидної залози.

Гіпотиреоз та гіпертиреоз пов'язані з аномальними печінковими ферментами, включаючи як гепатоцелюлярні, так і холестатичні типи ураження, особливо у більш важких випадках мікседеми та/або тиреотоксикозу.

При гіпотиреозі ймовірність відхилення рівня сироваткових трансаміназ у пацієнтів мінімальна.

Гіпотиреоз може бути пов'язаний з невеликим підвищенням рівня сироваткової ГГТТ та АЛТ, що зумовлено зниженням метаболізму ліпідів та стеатозом печінки, пов'язаним з гіпотиреозом. Крім того, міопатія, спричинена гіпотиреозом, може бути пов'язана з підвищенням рівня АСТ та ЛДГ у сироватці крові незалежно від порушення функції печінки, тоді як обструктивна жовтяниця може бути викликана жовчними каменями, пов'язаними з гіпотиреозом.

АЛТ також може бути підвищеною. Іноді відбувається підвищення рівня холестерину через гіпометаболізм. Останнє може призвести до жирової дистрофії печінки, що викликає помірне, але тривале підвищення рівня АСТ та/або АЛТ.

Низький рівень гормонів щитоподібної залози при гіпотиреозі призводить до дисліпідемії: високого рівня холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів через надходження жирних кислот з печінки, але зі зниженим рівнем ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Нещодавні дослідження показали, що печінкові аномалії, пов'язані з гіпотиреозом, можуть бути зворотними при призначенні замісної терапії тироксином.

Розповсюдженість біохімічних порушень печінки у пацієнтів із нелікованим тиреотоксикозом коливається в широких межах – від 15 до 76 %. Передбачувані причини порушення функції печінки включають пряме пошкодження гепатоцитів, супутню серцеву недостатність, супутні аутоімунні захворювання (особливо на тлі хвороби Грейвса), захворювання печінки і прийом лікарських препаратів, включаючи антитиреоїдні препарати. Хоча у деяких пацієнтів може спостерігатись картина легкого ураження печінки, приблизно у 1–2 % може розвинути

фульмінантний гепатит. Нормалізація активності печінкових ферментів може відновитися у 77–83 % пацієнтів після своєчасного лікування.

Холестатичний синдром трапляється частіше, ніж синтетична дисфункція печінки, і може виявлятися важкою жовтяницею як основним проявом. Підвищення ЛФ та ГГТП спостерігається приблизно у 64 % і до 62 % випадків тиреотоксикозу відповідно. Підвищення рівня ЛФ зумовлено підвищеною активністю остеобластів і викликано головним чином кістковим ізоферментом.

Своєчасний початок прийому антитиреоїдних препаратів призводить до покращення функції печінки, особливо при досягненні біохімічного еутиреозу.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) складається з широкого спектра станів, пов'язаних із прогресуючим зниженням функцій нирок та аномальною швидкістю клубочкової фільтрації. Незалежно від її основної етіології, ХХН характеризується поступовим прогресуванням, що призводить до незворотної втрати нефронів, термінальної стадії ниркової недостатності та/або передчасної смерті. За прогнозами, до 2040 р. ХХН займе п'яте місце серед глобальних причин втрати життя.

Рівень сироваткових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) зазвичай наближається до нижньої межі діапазону нормальних значень у пацієнтів із ХХН. Дослідження серед пацієнтів на гемодіалізі також показують аналогічне зниження сироваткових амінотрансфераз.

Рівні сироваткових амінотрансфераз, як правило, залишаються нижчими у пацієнтів із ХХН порівняно з нормальною популяцією, а у пацієнтів із ХХН та термінальною стадією ниркової недостатності ці рівні ще більше знижуються.

У пацієнтів на гемодіалізі, інфікованих вірусами гепатиту В (HBV) або гепатиту С (HCV), інші фактори також сприяють зниженню амінотрансфераз, такі як нижча віремія, спричинена процедурою діалізу внаслідок секвестрації вірусу діалізатором, більш висока продукція фактора росту гепатоцитів (HGF), який індукується діалізом і прискорює регенерацію печінки, та підвищені рівні ендogenous α -інтерферону у сироватці та активація лімфоцитів, які спільно борються з вірусним агентом.

У дослідженнях серед пацієнтів, інфікованих ВГС, було показано, що у пацієнтів, інфікованих ВГС, які також мають ХХН та проходять гемодіаліз, рівень сироваткової АЛТ нижчий, ніж у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із ХХН більш високий коефіцієнт де Рітиса незалежно асоційований зі збільшенням смертності від усіх причин та серцево-судинних захворювань.

Слід відмітити, що розпізнавання ураження печінки у пацієнтів із ХХН ускладнюється через зниження рівня амінотрансфераз, що призводить до недооцінки навантаження захворювання. Точна причина низького рівня амінотрансфераз у сироватці при ХХН залишається спірною. Можливими причинами є дефіцит піридоксину, більш високі рівні гомоцистеїну та/або наявність інгібуючої

речовини в уремичному середовищі. У пацієнтів, які знаходяться на діалізі, зниження рівнів АСТ та АЛТ у сироватці не є результатом дефіциту вітаміну В₆. Низький рівень амінотрансферази у сироватці також може бути наслідком затримки води та гемодилуції у пацієнтів з ХХН. Рівні АЛТ знижуються з пізніми стадіями ХХН та віком, незалежно від соціально-демографічних та клінічних факторів.

Значення сироваткових амінотрансфераз, що потрапляють у поточний нормальний діапазон референсних значень, не виключає гепатобіліарної патології у пацієнтів із ХХН.

При ХХН ниркова остеодистрофія може призвести до значного підвищення рівня кісткового ізоферменту ЛФ, сприяючи високому рівню ЛФ у сироватці. Більш високий рівень ЛФ може бути пов'язаний з підвищеною смертністю як у пацієнтів із ХХН до діалізу, так і у пацієнтів, які перебувають на підтримуючому гемодіалізі.

Ізольоване підвищення АСТ та АЛТ під час вагітності у клінічній практиці часто викликає труднощі інтерпретації. Це пов'язано з необхідністю виключення широкого кола захворювань печінки, а й вимагає додаткового включення до нього патології, що властива лише періоду вагітності.

У деяких випадках лабораторні зміни печінкових ферментів можуть бути першою і єдиною ознакою ще до формування повної розгорнутої картини небезпечних ускладнень вагітності: прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром (Hemolysis – гемоліз, Elevated Liver enzymes – підвищення ферментів печінки, Low Platelet counts – низька кількість); гостра жирова печінка вагітних (ГЖПВ).

У першу чергу при виявленні ізольованого підвищення трансаміназ у вагітних на термінах більше 20 тижнів гестації необхідна настороженість щодо прихованого або субклінічного розвитку гестозу / прееклампсії та їх більш тяжких проявів.

Вираженість збільшення АСТ при гестозі може мати прогностичне значення: рівень понад 75 МО/л розцінюється як значний, а що перевищує 150 МО/л – пов'язаний із підвищеним ризиком ускладнень у матері.

При HELLP-синдромі виявляються ознаки гемолізу (зниження гаптоглобіну, підвищення рівня білірубіну, мікроцитоз еритроцитів), підвищення АСТ та АЛТ не більше ніж у 3 рази, тромбоцитопенія.

При гострій жировій печінці вагітних виявляється збільшення маркерів ушкодження печінки: підвищення АСТ та АЛТ, як правило, до 300–500 МО/л. У важких випадках значного пошкодження тканини печінки збільшення показників трансаміназ може бути оманливо-помірним, проте це свідчить про масивний некроз гепатоцитів та неможливість синтезу в них АСТ та АЛТ. Збільшуються рівні лужної фосфатази та білірубіну, в основному завдяки зв'язаному. Порушення синтетичної функції печінки проявляється гіпоглікемією, зниженням протромбіну, фібриногену та збільшенням протромбінового часу.

При внутрішньопечінковому холестазі вагітних трансамінази печінки не завжди підвищуються. Як правило, вони підвищуються помірно і відображають вторинне пошкодження гепатоцитів на тлі персистуючого холестазу.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром цитолізу:

- АЛТ ↑
- АСТ ↑
- ФДФА ↑
- ФМФА ↑
- ФМФА/ГГТП ↑
- ЛДГ ↑
- ЛДГ5 ↑↑
- Fe ↑
- Вітамін B₁₂ ↑
- Органоспецифічні ферменти ↑
- Білірубін:
 - зв'язаний білірубін ↑↑
 - вільний ↑

Існує етапний покроковий діагностичний алгоритм, схвалений багатьма експертами для ведення пацієнтів із різною патологією печінки та зміненими трансаміназами.

Відповідно до такого підходу на кожному етапі проводиться повний комплекс біохімічних лабораторних та інструментальних тестів для виключення найбільш ймовірних захворювань печінки, що скорочує кількість візитів пацієнта, покращує комплайнс.

На першому етапі слід виявити наявність у пацієнта хронічних вірусних гепатитів, лікарського ураження печінки, алкогольної хвороби печінки, метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

На першому етапі проводять наступні дослідження:

- виключення можливого зв'язку з прийомом медикаментів, дієтичних добавок, фітопрепаратів і наркотичних засобів;
- скринінг зловживання алкоголем (анамнез, скринінгові опитувальники: CAGE та ін., співвідношення АСТ / АЛТ > 2 : 1);
- серологічні тести на гепатити В і С (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV);
- виключення гемохроматозу (Fe / залізо зв'язувальна ємність сироватки > 45 %);
- виявлення жирового гепатозу (АСТ / АЛТ < 1, ультрасонографія печінки), підвищення рівня трансаміназ не більше 4 норм (виявляється не частіше ніж у 50 % всіх випадків МАСХП).

На відміну від АХП, відношення АСТ / АЛТ зазвичай не перевищує 1:1. Збільшення коефіцієнта де Рітіса може свідчити про більш виражений фіброз, проте чутливість цього маркера невелика.

Більш високу діагностичну значущість в оцінці вираженості фіброзу при МАСХП мають такі показники, як збільшення співвідношення АСТ / тромбоцити та підвищення активності ГГТП.

- При алкогольному гепатиті АСТ / АЛТ 2:1 або вище, дворазове підвищення рівня ГГТП у хворих із співвідношенням АСТ / АЛТ $> 2:1$. АСТ рідко перевищує 8 норм, ще рідше активність АЛТ збільшується більш ніж у 5 разів і може бути в нормі навіть за тяжкої форми алкогольної хвороби печінки.

- Виявлення медикаментозного гепатиту (підвищення АЛТ > 5 норм після вживання парацетамолу). До найчастіших медикаментів, що викликають гіпертрансаміназемію, належать НПЗЗ, антибіотики, статини, протиепілептичні, протитуберкульозні препарати.

На другому етапі проводиться виключення захворювань м'язової тканини, ендокринопатій, целиакії, аутоімунного гепатиту (*якщо первинна оцінка не забезпечує результату*).

Виключення аутоімунного гепатиту починається з визначення гамма-глобулінів (підвищення більш ніж у 80 % пацієнтів з АІГ) та широкого спектра аутоантитіл, зокрема у жінок та у пацієнтів з історією інших аутоімунних захворювань (визначення білкових фракцій, антинуклеарних антитіл, якщо позитивні, антиактинових, антинейтрофільних, антимітохондріальних, антигладком'язових антитіл). Амінотрансферази підвищуються тривало і зі значним підвищенням понад 5 норм.

Найчастіше джерелом позапечінкової амінотрансфераземії є поперечно-смугаста м'язова тканина. Значення співвідношення АСТ / АЛТ варіює залежно від часу, що минув після пошкодження м'язової тканини, а саме: відразу після такого пошкодження співвідношення зазвичай стає 3:1, а протягом кількох днів рівень АСТ швидко знижується. Захворювання та стани, які можуть бути причиною гіпертрансаміназемії, включають в себе субклінічний перебіг метаболічних міопатій (порушення метаболізму глюкози, глікогену, ліпідів, мітохондріальні хвороби), поліміозит, судоми, тяжке фізичне навантаження. Лабораторним підтвердженням зв'язку гіпертрансаміназемії з пошкодженням м'язової тканини є паралельне та пропорційне збільшення вмісту КФК, ЛДГ, альдолази. У разі метаболічних міопатій можуть з'явитися міоглобінурія, підвищення рівнів пірувату та лактату.

Проведення функціонального дослідження щитоподібної залози (тиреотропний гормон, T_4 та T_3). Гіпо- та гіпертиреоз можуть бути причиною гіпертрансаміназемії.

Надниркова недостатність (первинна – хвороба Аддісона і вторинна недостатність) може мати латентний перебіг. При цьому визначається тривале слабе збільшення активності трансаміназ, при цьому необхідно визначити зниження відношення кортизолу / адренкортикотропного гормону плазми крові при ран-

ковому (8 год) визначенні. Після початку замісної терапії характерна швидка (протягом тижня) нормалізація рівнів амінотрансфераз.

Слід виключити целиакію, особливо за наявності діареї та ідіопатичної залізодефіцитної анемії, шляхом визначення антитіл до тканинної трансглютамінази IgA. Нерідко субклінічний перебіг целиакії може супроводжуватися тривалою гіпертрансаміназемією з переважанням рівня АЛТ і відповідно зниженням співвідношення АСТ / АЛТ.

Третій етап: виключення непоширених рідкісних причин (*якщо дві перші лінії обстеження не визначили причини*)

Слід розглянути ймовірність хвороби Вільсона – Коновалова, особливо в пацієнтів, молодших від 40 років (визначення сироваткового церулоплазміну, наявності кілець Кайзера – Флайшера). Захворювання довгий час може виявлятися лише помірною гіпертрансаміназемією з величезним переважанням підвищення активності АСТ. Скринінг визначає концентрацію сироваткового церулоплазміну (знижений у 83 % пацієнтів), екскрецію міді в добовій сечі (підвищена). Підтверджується діагноз кількісним визначенням вмісту міді в печінковій тканині та генетичним тестом на наявність мутації АТР7В.

Необхідно виключити вроджений дефіцит альфа-1-антитрипсину, зокрема в пацієнтів з емфіземою, яка не може бути пояснена віком та анамнезом куріння тютюну (визначення рівня альфа-1-антитрипсину). У ході скринінгу визначають відсутність або зниження піку альфа-1 білкової фракції. Підтверджується діагноз кількісним визначенням альфа-1-антитрипсину та генетичним тестуванням.

Ідеопатична дуктопенія – вроджене захворювання, що характеризується зменшенням кількості жовчних проток. У легких випадках може виявлятися лише безсимптомним збільшенням активності печінкових амінотрансфераз, у тяжких – паралельним підвищенням рівня ЛФ, роявою жовтяниці. Підтверджується діагноз при морфологічному дослідженні печінкової тканини реєстрацією редукції кількості жовчних проток на одиницю площі.

При хворобі Крона (у тому числі при її малосимптомному перебігу) часто збільшується активність АЛТ.

Опісторхоз та клонорхоз можуть мати безсимптомний перебіг, особливо в природних осередках, виявляючись виключно зміненими печінковими тестами. Часто спостерігається ізольоване підвищення рівня ЛФ, помірна гіпербілірубінемія, рідше збільшення активності АЛТ і АСТ. Скринінг спрямований на виявлення специфічних антитіл методом ІФА.

Нервова анорексія (anorexia nervosa) з невідомих нині причин призводить до помірного підвищення активності трансаміназ, асоціюється з меншими значеннями індексу маси тіла та частоти серцевих скорочень.

Деякі інші стани також можуть бути пов'язані з підвищенням рівнів аміно-трансфераз. До них відносяться: швидке фізіологічне зростання кісток, перший триместр вагітності, субклінічний гемоліз при спадкових анеміях.

Четвертий етап: виконання біопсії печінки (*якщо на перших трьох етапах не було визначено форми печінкової патології*).

Проводиться спостереження за хворими, якщо рівень АЛТ та АСТ не більше 2 норм. В іншому випадку необхідно розглянути проведення біопсії печінки з максимально повним морфологічним дослідженням. Слід визнати, що в ситуації, коли встановлена на попередніх етапах етіологія тривалого підвищення трансаміназ, біопсія рідко допомагає встановити діагноз, що радикально змінює тактику терапії. Неясні випадки вимагають призначення консультації кваліфікованого патоморфолога, що орієнтується у всьому різноманітті захворювань печінки.

Класично підвищення амінотрансферази інтерпретується як маркер гепатоцелюлярного ушкодження, а підвищення лужної фосфатази означає холестаза.

При діагностованому синдромі гіпертрансаміназемі (підвищення АЛТ, АСТ) алгоритм подальшої диференційної діагностики повинен включати наступні дії:

- визначення рівня ЛДГ та КФК для диференційної діагностики ушкоджень печінкових клітин та клітин м'язових тканин;
- визначення рівнів ГГТ та ЛФ для диференційної діагностики синдромів цитолізу та холестазу;
- визначення рівня білірубіну та його фракцій;
- визначення протромбінового часу (індексу) / фібриногену для діагностики порушень синтетичної функції печінки, що насамперед впливають на систему гемостазу.

У разі виявлення синдрому цитолізу необхідно проведення якісної диференційної діагностики, неприпустима постановка діагнозу без винятку всіх можливих причин цитолізу.

Клінічно цитоліз проявляється вираженим астеничним синдромом, диспептичним синдромом, лихоманкою, гепатомегалією, жовтяницею, шкірними стигмами («судинні зірочки»), геморагічним синдромом, ендокринними розладами та ін. Проте багато клінічних проявів у хворого є інтегральними і можуть бути присутніми не тільки при цитолізі, але і при інших синдромах (інтоксикації, холестази та ін.).

Судинні зірочки – телеангіектазії, або зіркоподібні ангіоми, складаються з трохи піднятої над поверхнею шкіри, пульсуючої центральної частини і тонких судин, що нагадують промінці або павучка. Розміри телеангіектазій коливаються від 1 мм до 1–2 см. Великі елементи можуть пульсувати. Пульсація дрібних виявляється при натисканні на шкіру.

При легкому ЦС скарги з боку хворого можуть бути відсутніми, характерним є зниження толерантності до алкоголю та гострої смаженої їжі. Зрушення в біохімічних показниках практично не спостерігаються, лікування не потрібно (необхідно виключити фізичні навантаження, дотримуватись дієти, не приймати без необхідності лікарські препарати хімічного синтезу, оскільки вони залишають «метаболічний слід» у печінці). Дані ознаки можуть спостерігатися при ХГ з мінімальною активністю, стеатогепатитом або не активним ЦП.

Для середньотяжкого перебігу синдрому характерні астеничні та диспептичні прояви з гіперферментемією, гіпербілірубінемією, гіпоальбумінемією. Необхідно визначити етіологічні фактори цитолізу та особливо наявність вірусних маркерів із встановленням фази розвитку вірусу, що передбачає противірусну терапію.

При тяжкому перебігу ЦС спостерігаються різко виражені астеничні та диспептичні симптоми, шкірні зміни, набряково-асцитичний синдром, печінковий запах, синдром трофологічної недостатності. Характерна висока гіперферментемія та гіпербілірубінемія.

Морфологічно цитоліз проявляється на ранніх етапах зернистою дистрофією гепатоцитів, а потім гідропічною (балонною) або ацидофільною дистрофією, лімфогістіоцитарною інфільтрацією, ступінчастими або мостовидними некрозами. Морфологічним проявам цитолізу при різноманітних ураженнях печінки властива стереотипність, а наявні відмінності носять більш виражений кількісний характер, ніж якісний.

Виявлення етіологічного фактора цитолізу (вірусний або імунний) має істотне значення для вибору тактики лікування.

ХОЛЕСТАТИЧНИЙ СИНДРОМ

Холестатичний синдром (ХС) характеризується порушенням утворення, секреції, циркуляції і виведення компонентів жовчі, починаючи від гепатоцита і первинних жовчних каналців і закінчуючи їх надходженням у дванадцятипалу кишку.

Жовч – це ізосоматичний електролітний розчин, до складу якого входять: жовчні кислоти (67 %), фосфоліпіди (22 %), білки (4,5 %), холестерол (4 %), білірубін (0,3 %).

Утворення жовчі є складним біохімічним процесом, що відбувається у печінці і складається з декількох етапів. Спочатку відбувається захоплення компонентів жовчі, насамперед жовчних кислот, інших органічних та неорганічних сполук із крові, далі відбувається перенесення їх спочатку всередину гепатоциту, а потім – у просвіт жовчного капіляра.

При холестазі спостерігається зменшення каналцевого струму жовчі, печінкової екскреції води та/або органічних аніонів (білірубіну, жовчних кислот),

накопичення жовчі в гепатоцитах та жовчовивідних шляхах, затримка компонентів жовчі в крові (жовчних кислот, ліпідів, білірубіну).

При порушенні нормального фізико-хімічного складу жовчі, що призводить до її «літогенних» властивостей, розвивається дисхолія, при порушенні секреторної функції слизової оболонки жовчного міхура виникає дискринія. Зміни складу жовчі призводить до порушення обміну речовин. Жовч застоюється, загусає, з'являється «біліарний сладж», при цьому жовчні кислоти випадають в осад і утворюють тверді щільні утворення – конкременти.

Жовчні кислоти – монокарбонові гідроксикислоти із класу стероїдів, похідні холанової кислоти. Основними типами жовчних кислот, що циркулюють в організмі людини, є первинні та вторинні жовчні кислоти.

Первинні кислоти – холева та хенодезоксихолева – синтезуються печінкою. Вторинні кислоти утворюються з первинних жовчних кислот у товстій кишці під дією кишкової мікрофлори: дезоксихолева, літохолева. Урсодезоксихолева кислота – третинна жовчна кислота, яка також утворюється під дією ферментів мікроорганізмів. Із вторинних кислот у кишково-печінковій циркуляції у помітній кількості бере участь лише дезоксихолева кислота, що всмоктується у кров і секретується потім печінкою у складі жовчі.

У жовчному міхурі людини жовчні кислоти знаходяться у вигляді кон'югатів холевої, дезоксихолевої та хенодезоксихолевої кислот з гліцином та таурином.

За локалізацією розрізняють внутрішньопечінковий та позапечінковий холестаза (*табл. 10*)

Таблиця 10

Основні патогенетичні механізми розвитку синдрому холестазу

Внутрішньопечінковий холестаза	Позапечінковий холестаза
Порушення утворення жовчних кислот із холестерину в ендоплазматичному ретикулумі	Підвищення тиску в жовчних протоках внаслідок порушення відтоку жовчі при обтурації проток із середини (камені, паразити, пухлина, кісти, запалення) та зовні (спайки, рубці), стеноз жовчної протоки, порушення сфінктера Одді, аномалії розвитку
Затримка виділення жовчних кислот та проникнення білка з клітини в жовч	Порушення екскреції жовчі з гепатоцитів
Утворення жовчних тромбів	
Ураження печінки при вірусній інфекції	

Внутрішньопечінковий холестаза може розвиватися на рівні гепатоцитів (гепатоцелюлярний), обумовлений некрозом гепатоцитів, блокадою мембранних і внутрішньоклітинних переносників або жовчних каналців (каналікулярний).

Каналікулярний холестаза пов'язаний з порушенням цілісності біліарного полюса гепатоцитів, блокадою білків-переносників, порушенням формування жовчі, зміною складу жовчних кислот із переважанням гепатотоксичних, порушенням струму жовчі в результаті зменшення дифузії води.

Дуктулярний холестаза розвивається при пошкодженні епітелію жовчних проток внаслідок імунних порушень, токсичних впливів жовчних кислот, деструкції або зникнення межчасточкових жовчних проток.

Позапечінковий (підпечінковий, обтураційний) холестаза виникає в результаті механічної перешкоди (обструкції) відтоку жовчі у дванадцятипалу кишку за великими (магістральними) позапечінковими жовчними протоками – від гепатоцита до Фатерова соска.

У розвитку внутрішньопечінкового холестазу важливу роль відіграють токсичні жовчні кислоти (літохолева і дезоксихолева). Жовчні кислоти ушкоджують мембрани мітохондрій, що призводить до зменшення синтезу АТФ, підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca_2 , стимуляції кальційзалежних гідролаз, що ушкоджують цитоскелет гепатоцита. Вони викликають апоптоз гепатоцитів, викликають експресію антигенів HLA ВІ класу на гепатоцитах і HLA ІІ класу на епітеліальних клітинах жовчних проток, що активізує розвиток ауто-імунних реакцій проти гепатоцитів і жовчних проток.

Патогенетично виділяють такі форми холестазу:

- парціальний, характеризується зменшенням обсягу жовчі, що секретується;
- дисоційований, пов'язаний із затримкою лише окремих компонентів жовчі (кон'югованого білірубіну або жовчних кислот);
- тотальний, пов'язаний із порушенням надходження жовчі до 12-палої кишки.

Важливу роль в патогенезі внутрішньопечінкового холестазу відіграють медіатори запалення – прозапальні цитокіни (ІЛ- 1β , ФНП- α), ентеротоксини.

Деякі лікарські препарати (циклоспорин А, рифампіцин, ретаболіл) виступають як інгібітори транспортного білка – BSEP, порушуючи транспорт таурохолат, що сприяє розвитку внутрішньопечінкового лікарського холестазу.

При гепатоцелюлярному і каналікулярному холестазі переважно уражаються транспортні системи мембран, а при дуктулярному – епітелій жовчних проток.

Індикатори ХС досить інформативно відображають порушення секреції і циркуляції жовчі, проте не дозволяють диференціювати внутрішньопечінковий і підпечінковий холестаза. Поділ цих форм ХС проводиться тільки за допомогою РХПГ.

Біохімічними маркерами холестазу є наступні ферменти: ЛФ, 5-нуклеотидази, ГГТП, ЛАП, холестерин, кон'югована фракція білірубіну, бета-ліпопротеїни, фосфоліпіди, тригліцериди, жовчні кислоти. ЛФ, ГГТП і 5-нуклеодаза можуть розглядатися як індикатори холестазу, якщо підвищення їх рівня виявляється значно більш вираженим, ніж зростання активності трансаміназ.

Лужна фосфатаза є глікопротеїном, що містить Zn, із серином в активному центрі, гідролізуючи різні фосфатні ефіри при лужних значеннях рН. Оптимум рН лежить у діапазоні рН 8,6–10,1, звідси ЛФ отримала свою назву. ЛФ каталізує

відщеплення фосфорної кислоти від її органічних сполук. Вона локалізована у клітинній мембрані, міститься у великій кількості у печінці, кістках (зокрема в остеобластах), плаценті й кишковому епітелії. Кожна із цих тканин має специфічні ізоферменти ЛФ. Оскільки у клінічній практиці визначається сумарна активність ЛФ, а не її ізоферментів, то високі концентрації не завжди свідчать про пошкодження печінки. Для точного визначення причини підвищення ЛФ слід виконати фракціонування ферменту. Не всі лабораторії виконують фракціонування ЛФ через технічні складності.

Виділяють 5 ізоформ ЛФ:

I – кісткову;

II – печінкову;

III – плацентарну;

IV – кишкову;

V – ниркова.

У нормі у крові присутні 2 ізоформи: печінкова та кісткова. У здорових кишкова і плацентарна фракція становлять менше 1 % загальної активності ЛФ у сироватці крові.

Стан, який може призвести до значного підвищення рівня ЛФ у плазмі, – це доброякісна транзиторна гіперфосфатаземія. Спочатку описана транзиторна гіперфосфатаземія у немовлят, але вона може виникати також у дорослих і під час вагітності. Однак це розцінюється як доброякісний стан із поверненням до норми ЛФ через 6–8 тиж.

Транзиторна гіперфосфатаземія пов'язана із супутніми інфекціями у більш ніж 60 % випадків, особливо з інфекціями ШКТ. У людей з 0-ю або 2-ю групою крові сироваткова ЛФ може підвищуватися після вживання жирної їжі, через підвищення рівня лужної фосфатази у кишечнику, хоча дана особливість метаболізму рідко застосовується на практиці.

Фізіологічне збільшення активності ЛФ спостерігається:

- при вагітності завдяки плацентарній ізоформі ферменту;
- у дитячому віці, коли відбувається ріст кісток завдяки кістковому ізоферменту.

Концентрація ферменту в плазмі крові висока при народженні, але потім швидко знижується, проте вона залишається підвищеною у 2–3 рази порівняно з нормальним рівнем у дорослих. Концентрація підіймається знову під час підліткового прискорення росту кісток. У міру припинення росту кісток вона знижується до нормального рівня дорослих людей.

Активність ЛФ плазми крові практично здорових людей похилого віку трохи вища норми. Це може пояснюватися високою частотою розвитку легкої форми хвороби Педжета у літніх людей.

Зазвичай лужна фосфатаза підвищується при обструкції жовчних проток, що зумовлено підвищеним каналцевим синтезом лужної фосфатази з подальшою транслокацією синусоїд, а також є показником пошкодження печінки.

Печінковий генез підвищення рівня ЛФ діагностується при поєднанні її високих концентрацій одночасно з іншими маркерами холестазу (ГГТ, лейцин-амінопептидазою та ін.). Причинами підвищення «печінкової» ЛФ є холестаз будь-якої етіології та локалізації: внутрішньопечінковий холестаз при гепатиті та цирозі, позапечінковий – у разі розвитку механічної жовтяниці, алкогольної хвороби печінки, холестатичних медикаментозних пошкоджень печінки (тетрацикліном, парацетамом, саліцилатами та ін.).

Різке підвищення ЛФ у деяких випадках є онкомаркером (спостерігається у 90 % хворих на первинну гепатоцелюлярну карциному та при метастазах у печінку).

Підвищення активності ЛФ спостерігається найчастіше при холестатичній хворобі печінки та при деяких захворюваннях кісток. При холестазі складові жовчі індукують ЛФ, результатом чого є підвищений вміст ферменту.

Кістковий ізофермент ЛФ підвищується у пацієнтів, які страждають на захворювання кісткової тканини (наприклад хвороба Педжета, остеомалія, рахіт, хвороба Гоше, кісткові зміни, пов'язані з гіперпаратиреозом, остеогенна саркома, метастази раку в кістці, мієломна хвороба, лімфогранулематоз з ураженням кісток), а також можливе підвищення даного ферменту у дітей через швидке зростання кісток. Кісткова лужна фосфатаза продукується остеобластами – великими одноядерними клітинами, що знаходяться на поверхні кісткового матриксу в місцях інтенсивного формування кісток.

Лужна фосфатаза у кістковій тканині продукується остеобластами у місцях інтенсивного формування кістки (у дітей рівень лужної фосфатази вищий до періоду статевого дозрівання) або підвищеної резорбції (у жінок у постменопаузі).

У дітей і людей похилого віку рівень лужної фосфатази підвищується, особливо у жінок старше 50 років, частково через оновлення кісткової тканини.

Завдяки позаклітинному розташуванню ферменту у процесі кальцифікації можна прослідити прямий зв'язок між захворюванням кісток і підвищенням активності ферменту в сироватці крові.

Максимальна активність ЛФ виявляється в печінці, кістковій тканині, кишечнику, плаценті. Підвищення активності ЛФ (норма 38–126 МО/л) спостерігається при захворюваннях печінки і біліарної системи, а також при ураженні кісток, захворюваннях кишечника.

Невеликі підвищення активності ферменту (в 1,1–2,5 рази) можливі при активних ХВГ, токсичному гепатиті, ЦП, раку печінки. Значні підвищення ферменту у 3–10 разів відзначаються при холестатичних ураженнях печінки (ПБЦ, ПСХ), а також при обтураційній жовтяниці, холангіті, абсцесах і гранулемах

печінки, метастатичних ураженнях печінки, інфекційному мононуклеозі, герпетичній і цитомегаловірусній інфекції, мієломній хворобі, НВК.

Збільшенням активності лужної фосфатази супроводжується хвороба Педжета, рахіт будь-якої етіології, кісткові зміни, пов'язані з гіперпаратиреозом. Активність ЛФ не зростає при неускладненому остеопорозі, якщо тільки цей стан не ускладнюється колапсом або переломом кістки.

Медикаментозний гепатит найчастіше протікає за типом холестатичного варіанту (переважне підвищення ЛФ). Слід пам'ятати, що такі лікарські препарати, що часто застосовуються як гіпотензивні засоби (інгібітори АПФ) або гормони (естрогени) можуть викликати холестаза.

Причиною підвищення ЛФ внаслідок кишкової фракції можуть бути виразковий коліт, хвороба Крона, пухлини кишечника, що може вказувати на розвиток первинного склерозуючого холангіту.

Концентрація ЛФ у плазмі звичайно підвищується при злоякісних пухлинах, які мають кісткове або печінкове походження. Описані також пухлиноспецифічні форми ЛФ, які секретуються пухлинними клітинами. Найбільш відомим з них є ізофермент Регана, який подібний за термостабільністю до плацентарної ЛФ і може виявлятися при бронхіальній карциномі.

Ізофермент Регана – це рідкісний варіант плацентарної ЛФ. Він може бути підвищений при злоякісних пухлинах гонад, раку легень, а також урологічному раку. Підвищений рівень кишкового ізоферменту ЛФ відзначається у пацієнтів із цирозом печінки, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок та ішемією кишки.

Куріння викликає підвищені рівні плацентарної фракції лужної фосфатази, які повертаються до нормального діапазону через 1–2 місяці після відмови від куріння.

Під час зростання через підвищену активність остеобластів підвищені рівні ЛФ спостерігаються у дітей та підлітків. Збільшення у два–три рази плацентарного ізоферменту ЛФ є нормою у третьому триместрі вагітності через присутність плацентарного ізоферменту. При нормальному рівні ЛФ наявність холестазу сумнівна (*табл. 11*).

Слід зазначити, що у віці після 50 років нормальні референтні рівні ЛФ (як печінкових, так і кісткових ізоферментів), як правило, збільшуються, особливо у жінок.

При високому рівні ЛФ та нормальному ГГТП слід припускати наявність або позапечінкових причин підвищення ЛФ, або вроджених дефектів метаболізму жовчних кислот.

Підвищення ГГТП є досить специфічним та постійною ознакою внутрішньо-печінкового холестазу. ГГТП переважно міститься у мембранах клітин жовчних шляхів, та її підвищення у крові пов'язані з обструкцією і захворюваннями жовчних шляхів. Важливо відзначити, що ГГТП не підвищується при кісткових захворюваннях, і це дозволяє диференціювати джерело підвищення ЛФ.

Позапечінкові причини, що впливають на активність ЛФ в сироватці крові

Фактори	Зміни	Коментарі
ІМТ	На 25 % вище у хворих з високим ІМТ	Ураження гепатоцитів у рамках жирової печінки
Приймання їжі	Підвищує максимально на 30 Од/л	Завдяки кишковій ізоформі ЛФ
Гемоліз	Гемоглобін знижує активність ферменту	
Куріння	На 10 % вище	
Системні васкуліти	Як правило, незначне підвищення у 30–50 % хворих	Ряд авторів розглядають ЛФ як острофазовий реактант, що свідчить про активність васкуліту
Лейкемія, лімфома, множинна мієлома	Від незначного до помірного підвищення	
Приймання оральних контрацептивів	На 10–20 % нижче	
Вагітність	Підвищується у 2–3 рази у третьому триместрі вагітності	Внаслідок плацентарного та кісткового ізоферментів
Інші	Підвищена при захворюваннях кісток: пухлинах, що продукують ЛФ. Знижена після тяжких ентеритів (у дітей)	Виключення ураження печінки за допомогою визначення ізоферментів та/або нормального рівня ГГТП

Для оцінювання ступеня цитолізу клітин і диференційної діагностики жовтяниці визначають коефіцієнт Шмідта (КШ):

$$\text{КШ} = (\text{АСТ} + \text{АЛТ}) / \text{ГГТП}.$$

Коефіцієнт Шмідта (АСТ / АЛТ) використовується для розмежування цитолітичного та холестатичного синдромів. При цитолізі він підвищений (більше 30 при гострому гепатиті), при холестазі він ближче до норми або помірно підвищений (5–15 при обтураційній жовтяниці) (табл. 12).

Таблиця 12

Варианти змін біохімічних проб печінки при холестазі

Гепатоцелюлярний варіант (АЛТ $\geq$ 3; АЛТ / ЛФ $\geq$ 5)	Холестатичний варіант (ЛФ $\geq$ 2; АЛТ / ЛФ $\leq$ 2)	Змішаний варіант (АЛТ $\geq$ 3; ЛФ $\geq$ 2)	Ізольована гіпербілірубінемія
Диспропорційне збільшення трансаміназ щодо ЛФ	Диспропорційне збільшення ЛФ щодо трансаміназ	$2 < \text{АЛТ} / \text{ЛФ} < 5$	При нормальних показниках інших печінкових проб – цитолізу, імунно-запального синдромів. Конституціональні гепатози
Може збільшуватись рівень білірубину	Може збільшуватись рівень білірубину		
Може спостерігатися зниження показників синтетичної функції	Може спостерігатися зниження показників синтетичної функції		

При обтураційній жовтяниці коефіцієнт Шмідта дорівнює 5–15, при гострому гепатиті – понад 30.

У разі запальних захворювань печінки та некрозу клітин активність ГГТП вища, ніж трансаміназ, внаслідок чого коефіцієнт знижується. При ураженнях печінки активність трансаміназ зростає у 20–25 разів, внаслідок чого коефіцієнт

різко збільшується. Завдяки використанню цього коефіцієнта значно полегшується диференційна діагностика паренхіматозної та обтураційної жовтяниці.

При інфекційних хворобах печінки результат покаже значення від 5 до 15.

При гострому гепатиті, внутрішньопечінковому холестазі цей коефіцієнт становить близько 50 (через різке підвищення активності амінотрансфераз і незначне – ГГТП).

У разі механічної жовтяниці, метастазів раку у печінці коефіцієнт Шмідта становить 5–15 (значне зростання активності ГГТП та невелике – амінотрансфераз).

Якщо підсумкове число менше 10 – припускають метастази у клітинах печінки.

Співвідношення (АСТ + АЛТ) / ГГТП дає змогу більш достовірно, ніж АЛТ / ЛФ, диференціювати обтураційну та вірусну жовтяницю.

Коефіцієнт Форстера = ГГТП / АЛТ

Високе співвідношення ГГТП / АЛТ може вказувати на певні стани, такі як алкогольна хвороба печінки, тоді як більш низьке співвідношення може бути більш характерним для інших станів, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки.

Глутаматдегідрогеназний тест самостійного діагностичного значення не має, проте відношення критеріїв активності ГДГ та сорбітолдегідрогеназа використовується для диференційної діагностики низки захворювань. Наприклад, при вірусному гепатиті він значно більше одиниці. У першу добу жовтяничного періоду цей параметр має особливе значення.

Коефіцієнт R розраховується як співвідношення активності сироваткових АСТ (аланінамінотрансферази) до АЛТ (аспартатамінотрансферази).

R < 2: вказує на тип холестатичного пошкодження, при якому порушується функція жовчних проток.

R від 2 до 5: свідчить про змішаний тип пошкодження печінки, що поєднує холестатичні та гепатоцелюлярні зміни.

R > 5: характеризує гепатоцелюлярний тип ушкодження, в якому страждають самі гепатоцити (рис. 3).

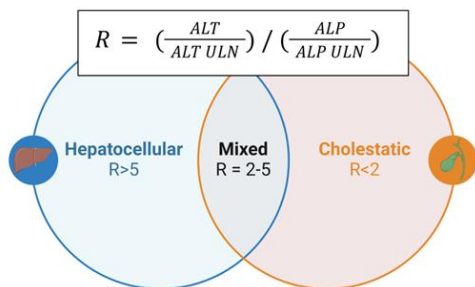


Рис. 3. Коефіцієнт R та типи пошкодження печінки

У поодиноких випадках за наявності ознак холестазу рівень ЛФ може бути нормальним або навіть низьким. Це пов'язано з декількома причинами: уродженою гіпофосфатемією, дефіцитом магнію і цинку (необхідними для активації ферменту), перніціозною анемією, цингою, гіпотиреозом, кахексією, лікуванням антикоагулянтами, гемолізом, фульмінантним гепатитом, як наслідок хвороби Вільсона – Коновалова.

Безжовтяничні форми ХС можуть також протікати з підвищенням ЛФ, при цьому підвищується вміст холестерину, жовчних кислот в крові (холемія) в ранні терміни, а пізніше підвищується білірубін і з'являється жовтяниця.

Незрозумілий високий результат сироваткової ЛФ завжди слід підтверджувати повторним зразком натщесерце.

У випадках, коли органна належність підвищення ЛФ неясна, проводять визначення рівня 5-нуклеотидази, який підвищується тільки при холестазі.

5'-нуклеотидаза (5-НТ) відноситься до фосфатаз і більш специфічна, ніж ЛФ. Вона пов'язана з каналцевими та синусоїдальними плазматичними мембранами.

5'-нуклеотидаза – фермент, присутній у багатьох органах, проте клінічне значення вона має насамперед при гепатобіліарних чи холестатичних захворюваннях. Її зазвичай використовують як тест, що допомагає визначити, що ізольований підвищений рівень ЛФ викликаний гепатобіліарною дисфункцією або ураженням кісткової тканини.

Головна відмінність від ЛФ – відсутність реакції 5'-НК на кісткові захворювання. 5'-НК також виявляється в кишечнику, мозку, серці, кровоносних судинах і ендокринній підшлунковій залозі.

Рівень 5'-НК в сироватці не залежить від статі або раси, але вік впливає на рівень – він низький у дітей і поступово збільшується, досягаючи плато приблизно у віці 50 років. Як і у випадку з ГГТП, основна роль рівня 5'-НК у сироватці полягає у визначенні джерела органа ізольованого підвищення рівня ЛФ у сироватці. Рівень 5'-НК не підвищується при захворюваннях кісток, але підвищується при гепатобіліарних захворюваннях.

Активність ферменту в нормі становить 2–17 МО/л. Він відноситься до фосфатази, підвищується тільки при будь-яких формах холестазу і не підвищується при кісткових захворюваннях на відміну від ЛФ.

У дітей, які отримують хіміотерапію після трансплантації кісткового мозку, 5'-НТ (на відміну від ЛФ) є більш специфічним маркером для виявлення та моніторингу уражень печінки.

Лейцинамінопептидаза (ЛАП) відщеплює амідні групи від амінокислот, що має важливе значення для різних біохімічних процесів в організмі. Це фермент, присутній в різних тканинах організму, зокрема в печінці, нирках та тонкому кишечнику.

Активність ЛАП може бути підвищена при різних захворюваннях, при пошкодженнях печінки, жовчних проток, панкреатиті та інших станах. Її значення дорівнює 15–40 МО/л, підвищується при всіх формах внутрішньо- і позапечінкового холестазу.

5'-НТ та ЛАП підвищуються тільки при холестазі паралельно із ЛФ печінкового походження.

Білірубін утворюється при руйнуванні старих еритроцитів. Приблизно 80 % білірубіну утворюється в результаті розпаду гемоглобіну в старіючих еритроцитах та передчасно зруйнованих еритроїдних клітинах кісткового мозку. Решта утворюється в результаті метаболізму різних гемвмістних білків, присутніх в інших тканинах, в першу чергу в печінці та м'язах. До цих білків відносяться міоглобін, цитохроми, каталаза, пероксидаза та триптофанпіролаза. Щодня у людини утворюється близько 4 мг білірубіну на 1 кг маси тіла.

Білірубін, якій зв'язаний з альбуміном та переважно циркулює у некон'югованій формі, становить 75 % загального білірубіну.

Некон'югований білірубін реєструється як непрямий білірубін, який визначається за допомогою реакції Ван ден Берга і становить ~70 % загального білірубіну сироватки, він не виділяється у сечу.

Кон'югований з глюкуроновою кислотою білірубін стає водорозчинним і екскретується в жовч, а далі конвертується бактеріями кишечника в уробіліноген, який виводиться із сечею та калом. Саме відсутність уробіліногену надає калу знебарвленого вигляду при порушенні відтоку жовчі.

Кон'югація необхідна для переведення білірубіну у водорозчинний стан та полегшення його секреції через канальцеву мембрану та виведення у жовч. У гепатоцитах білірубін кон'югується з глюкуроновою кислотою за допомогою ферменту уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (УДФГТ). Процес глюкуронування – один із найважливіших механізмів детоксикації організму людини.

Кон'югований білірубін та інші речовини, призначені для виведення з жовчю, активно транспортуються через мембрану жовчних канальців гепатоциту. Кон'югований білірубін потім секретується в канальцеву жовч і дренується у тонкий кишечник. Частина кон'югованого білірубіну може накопичуватися в сироватці крові при порушенні його виведення печінкою, наприклад при тривалій біліарній обструкції або внутрішньопечінковому холестазі. Ця фракція кон'югованого білірубіну ковалентно зв'язується з альбуміном і називається дельта-білірубіном, дельта-фракцією або біліпротеїном.

Дельта-білірубін є причиною тривалої жовтяниці, що спостерігається у пацієнтів, які одужують після гепатиту або значної обструкції.

На відміну від звичайного білірубіну, дельта-білірубін нетоксичний і не виводиться із сечею або жовчю.

Підвищення рівня кон'югованого білірубіну (норма загального білірубіну – 3,4–20,5 мкмоль/л, кон'югованого – 0–3,4 мкмоль/л) є чутливим тестом в індикації ХС в тому випадку, якщо одночасно відзначається підвищення рівня ЛФ.

Підвищений прямий білірубін (кон'югований білірубін) вказує на гепатоцелюлярну дисфункцію або холестаз. Можливі етіології включають біліарну

обструкцію, гострий алкогольний гепатит, післяопераційну жовтяницю, медикаментозне ураження печінки, гепатит та багатofакторну інтенсивну жовтяницю.

Визначення фракцій білірубіну особливо важливе, коли АЛТ, АСТ та ЛФ перебувають у межах норми або незначно змінені. Якщо загальний білірубін підвищений, переважно завдяки некон'югованому білірубіну, гепатоцелюлярне ураження мало ймовірно.

Стійка білірубінемія завдяки некон'югованій фракції характерна для ферментопатичної гіпербілірубінемії типу Жильбера, Криглера – Найяра, Ротора, для частини гемолітичних анемій, перніціозній анемії, фізіологічній жовтяниці новонароджених. Некон'югований білірубін також може накопичуватися в жировій тканині.

При дифузних ураженнях печінки відзначається підвищення обох фракцій білірубіну. На початку розвитку захворювання переважає підвищення кон'югованого білірубіну, на більш пізніх етапах підвищуються обидві його фракції.

ЛФ, 5'-НТ є в основному більш специфічними індикаторами холестази, тоді як на рівень ГГТП і білірубіну впливають цитоліз та інші патологічні процеси в печінці. При високому рівні ЛФ і нормальних значеннях ГГТП слід припускати наявність позапечінкових причин холестази.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром холестази:

- ЛФ ↑
- ГГТП ↑
- ФМФА / ГГТП ↓
- ГлДГ ↑
- ЛАП ↑
- 5-НК ↑
- Холестерин ↑
- Білірубін:
 - зв'язаний ↑↑↑
 - вільний ↑

Клінічні прояви холестази однотипні, незалежно від етіології та механізмів його розвитку. При регургітації жовчі в кров з'являються такі симптоми, як гіперпігментація шкірних покривів (синдром «шагреневої» шкіри, обумовлений накопиченням меланіну), сліди розчісів на тілі, ксантоми (відкладення ліпідів і холестерину) і ксантелазми,

Ксантоми і ксантелазми являють собою внутрішньошкірні жовті бляшки, що утворюються при вираженій гіперліпідемії. Вони не специфічні для захворювань печінки – розвиваються при атеросклерозі, цукровому діабеті, тривалому холестазі іншої етіології. Локалізуються на кистях рук, ліктях, колінах, стопах, сідницях, в аксиллярних западинах, дуже часто – на повіках (ксантелазми).

Свербіж шкіри, більш виражений в нічний час доби і в зимову пору року і не зменшується під впливом антигістамінних препаратів, жовтяниця, темна сеча, порушення травлення і всмоктування їжі (дефіцит жовчі в кишечнику супроводжується стеатореєю, мальабсорбцією, порушенням мінералізації кісток, жиророзчинних вітамінів). Свербіж шкіри може тривало передувати жовтяниці, через що пацієнти тривало і безуспішно лікуються у дерматолога і психіатра. Свербіж шкіри найчастіше виникає на долонях і стопах, посилюється ввечері і вночі, заважаючи нормальному сну.

Механізми виникнення свербіжності при холестазі суперечливі, є дані про збільшення нейротрансмісії, опосередкованої осадом. Це дало підставу використовувати антагоністи опіоїдних рецепторів для лікування хворих зі шкірною сверблячкою.

Формування клінічних симптомів холестазу обумовлено надмірним надходженням жовчі у кров і тканини, зменшенням або відсутністю жовчі у кишечнику, а також впливом компонентів жовчі і її токсичних метаболітів на печінкові клітини і каналці.

Сеча стає темно-коричневою (кольору пива), кал стає світлим, знебарвленим або сіруватим через нестачу жовчних пігментів у кишечнику.

Морфологічні ознаки холестазу характеризуються накопиченням компонентів жовчі в гепатоцитах і жовчних протоках: білірубіностаз у гепатоцитах, клітинах синусоїдів, «пир'яста» дистрофія гепатоцитів, пінисті клітини, оточені мононуклеарами. Некроз гепатоцитів на початкових етапах холестазу виражений мінімально. У портальних трактах спостерігається проліферація дуктул, наявність жовчних тромбів. Зміни жовчних каналців неспецифічні і включають дилатацію, набряк, потовщення, втрату мікроворсинок. У гепатоцитах відзначаються фокальні і центролобулярні некрози, надлишкове відкладення міді, металопротеїну, ліпофусцину, холестерину.

Будь-який довгий час існуючий холестаз веде до розвитку вторинного фіброзу і до виникнення в кінцевому підсумку ЦП (табл. 13).

Таблиця 13

Диференційна діагностика синдрому холестазу за даними біохімічних тестів

Синдром	Біохімічні тести
1. А. Холестаз без жовтяниці	ЛФ ↑ ЛАП ↑ ГГТП ↑
Б. Холестаз без жовтяниці але з пошкодженням гепатоцитів	АЛТ ↑ ГГТП ↑ АСТ ↑ ЛАП ↑ ГлДГ ↑ ХЕ ↑
2. А. Холестаз із жовтяницею	ЛФ ↑ ЛАП ↑ ГГТП ↑ білірубін ↑ ХС ↑ ГлДГ ↑ солі жовчних кислот ↑ ФЛ ↑ ТГ ↑ ЛПНЩ ↑
Б. Холестаз із жовтяницею та пошкодженням гепатоцитів	ЛФ ↑ ЛАП ↑ ГГТП ↑ білірубін ↑ ХС ↑ ГлДГ ↑ солі жовчних кислот ↑ ФЛ ↑ ТГ ↑ ЛПНЩ ↑ АЛТ ↑ ГГТП ↑ АСТ ↑ ГлДГ ↑ ХЕ ↑
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ХС – холестерин; ФЛ – фосфоліпіди; ТГ – тригліцериди; ХЕ – холінестераза; ГлДГ – глутаматдегідрогеназа	

ІМУНОЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Синдром імунного запалення (мезенхімально-запальний синдром, імунно-запальний синдром, полі- і моноклональна гаммапатія, або синдром аутоімунного ураження печінки). Його розвиток пов'язано з підвищеною активністю мезенхімально-стромальних (неепітеліальних) елементів печінки, включаючи проліферацію сполучної тканини і фіброгенез. Це прояв реакції лімфоцитів, плазмочитів, макрофагів, що утворюють запальні інфільтрати в портальних трактах та внутрішньочасточковій стромі, на антигенну стимуляцію.

Мезенхімально-запальний синдром тісно пов'язаний з активним фіброгенезом, формуванням цирозу та портальною гіпертензією.

Особливістю цього синдрому є зростання швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка, фібриногену, альфа-2- та гамма-глобулінів, тимолової проби, наявність ознак гіпертермії, що може призвести до розвитку інфекційно-токсичного шоку. В основі імунозапального синдрому лежить аутоімунне ураження печінки, яке супроводжується панцитопенією, зростанням рівня антитіл до гладких м'язів та до дезоксирибонуклеїнової кислоти, наявністю шкірного висипу, артриту та артралгії.

Для даного синдрому характерно: підвищення альфа-2-глобулінів і гіпергаммаглобулінемія, гіпер- і дисімуноглобулінемія, підвищення показників деградації сполучної тканини (проколаген-III-пептид, ламінін, гіалуронат), зміна осадкових проб (сулемова проба знижена, тимолова підвищена), підвищені ШОЕ, СРБ, а також ряд зрушень у клітинних і гуморальних імунних реакціях (поява ревматоїдного фактора, антитіл до субклітинних фракцій гепатоцитів – ДНК, печінкового ліпопротеїду); AMA, ANA, SMA, зміна кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів (CD4+, CD8+, CD4 / CD8) і В-лімфоцитів (CD20+) і їх субпопуляцій, підвищення концентрації імуноглобулінів, ЦІК.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром імунного запалення

- Тимолова проба ↑
- Цинк-сульфатна проба ↑
- Фібриноген ↑
- Гіперглобулінемія
- Гіперальфаглобулінемія
- Гіпоальбумінемія
- ШОЕ ↑
- Специфічні білки (церулоплазмін):
 - А / $\alpha_1 + \alpha_2$ ↓
 - А / α_2 ↓
- СРБ ↑

- Гіпербілірубінемія:
 - зв'язаний білірубін ↑↑↑
 - вільний ↑

Ці проби досить неспецифічні, але вони значущі при активному ХГ і ЦП. Так, тимолова проба діагностично значуща при ГВГ, сулемова проба – при ЦП. Проколаген-III-пептид відноситься до індикаторів фіброгенеза і запалення. Він реєструє активність процесу в печінці, яку не вдається зафіксувати за допомогою інших тестів, значущість тесту велика при активному ХГ, ГАГ, ЦП.

Поліклональна гаммапатія характеризується підвищенням всіх трьох класів імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G), які являють собою групи сироваткових білків, що виробляються зрілими В-лімфоцитами (плазматичними клітинами).

При активних вірусних гепатитах, аутоімунному гепатиті, ЦП переважає підвищення IgG, при холестатичних захворюваннях печінки (ПБЦ, ПСХ) вибірково підвищується Ig M, при алкогольній хворобі печінки – Ig A. Зниження концентрації імуноглобулінів спостерігається при масивній втраті білка з організму (при патології нирок – нефротичному синдромі), паранеопластичному процесі.

При поліклональній гаммапатії підвищується загальний білок, глобуліни сироватки крові, зростають показники тимол-вероналової проби до 15–25 ОД (при нормі до 5 ОД), що є показанням для лікування цитостатиками і кортикостероїдами.

Клінічно синдром імунного запалення проявляється слабкістю, нудотою, гіпертермією (лихоманкою), яка не знімається антибіотиками і вимагає призначення кортикостероїдів і є результатом інтоксикації і порушення інактивації в печінці пірогенів, а також проявляється поліартралгіями, лімфоаденопатіями, гепато- і спленомегалією, васкулітами.

Морфологічно для даного синдрому характерним є виражена в різному ступені активація і проліферація клітин РЕС (зірчастих ендотеліоцитів та макрофагів), ступінчасті й мостоподібні некрози паренхіми печінки.

ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ СИНДРОМ

Гепатоцелюлярної недостатності синдром, або синдром гепатоцелюлярної недостатності (СГЦН). В основі синдрому лежить значне зниження кількості функціонуючих гепатоцитів внаслідок фібротичних змін або масивного некрозу гепатоцитів, що проявляється зниженням синтетичної функції печінки.

Для даного синдрому характерні біохімічні зміни у вигляді гіпоальбумінемії, зниження активності холінестерази в плазмі крові, зниження концентрації холестерину, протромбіну, фібриногену, гіпербілірубінемії (переважно внаслідок збільшення вільної фракції), зниження рівнів II, V, VII факторів згортання крові, фруктозо-1-фосфатальдолази, сорбітолдегідрогенази, орнітинкарбаміл-трансферази та ін.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром гепатоцелюлярної недостатності

- Загальний білок ↓
- Альбумін ↓
- Протромбін ↓
- ХЕ ↓
- Холестерин:
 - вільний ↑
 - зв'язаний ↓
 - ХС-ЛПВЩ ↓
- Гіпербілірубінемія:
 - зв'язаний білірубін ↑↑↑
 - вільний ↑

До індикаторів СГЦН відносяться: холінестераза, альбумін, протромбіновий індекс, холестерин, проконвертин, проакцелерин.

Доведено, що печінка виконує свою синтетичну функцію повною мірою, якщо функціонує 15–20 % гепатоцитів, тому, зниження синтетичної функції печінки свідчить про важке ураження органа.

Холінестераза (ХЕ) – гідролітичний фермент, що розщеплює ефіри холіну безпосередньо на холін та кислотні компоненти.

ХЕ сироватки крові (норма 45–65 ум. од.) – фермент, що утворюється в печінці (він також присутній в підшлунковій залозі, нервовій тканині, скелетних м'язах). У тканинах людини трапляються два види ферменту: ацетилхолінестераза («справжня» холінестераза), яка переважно знаходиться в нервовій тканині, скелетних м'язах і в низькій концентрації в еритроцитах, і сироваткова, яка знаходиться в печінці, підшлунковій залозі, секретується печінкою у кров.

Визначення активності сироваткової холінестерази є найбільшим інтересом для діагностики токсичних уражень печінки, а також як показник стану білково-синтетичної функції печінки та для оцінки ризику при застосуванні міорелаксантів у хірургічній практиці. Зниження активності холінестерази в сироватці супроводжується, як правило, зниженням концентрації альбуміну та зростанням активності трансаміназ. Відновлення активності ферменту свідчить про нормалізацію функції печінки.

Холінестераза змінює концентрацію в плазмі під впливом багатьох причин, включаючи надмірні фізичні та психоемоційні навантаження, харчові звички та вживання отруйних і токсичних речовин.

Рівень ХЕ зростає з віком, тому результати аналізів у 20- та 40-річних пацієнтів можуть відрізнятися – підвищена концентрація холінестерази не завжди свідчить про захворювання.

Зниження концентрації сироваткової ХЕ при ураженні печінки корелює зі ступенем тяжкості і розповсюдженістю патологічного процесу. Значне зниження відзначається при ЦП, метастатичному раку печінки (при цьому вміст ферменту знижується в десятки і сотні разів), при механічній обтураційній жовтяниці без залучення печінки, гострих отруєннях інсектицидами, початковій стадії інфаркту міокарда в результаті ішемії печінки, при онкозахворюваннях, прийманні міорелаксантів, оральних контрацептивів, анаболічних стероїдів, глюкокортикоїдів, при крайньому виснаженні організму (при онкологічних захворюваннях), комплексному порушенні метаболізму.

Підвищення ферменту відбувається при стеатозі печінки, вираженому загальному ожирінні, гіперліпопротеїнемії, тиреотоксикозі, артеріальній гіпертензії, нефрозі, цукровому діабеті, раку молочної залози, невротичному синдромі, порушенні білкового обміну (ексудативна ентеропатія), алкоголізмі, тяжких розладах психіки, ранній стадії вагітності.

Альбумін – це білок плазми, який синтезується виключно печінкою з періодом напіввиведення з кровотоку 3 тиж. Зниження альбуміну (норма $\geq 3,5$ г/дл) зазвичай вказує на захворювання печінки тривалістю понад 3 тиж, хоча будь-яке серйозне захворювання може знизити рівень альбуміну через ефекти цитокінів.

Альбумін є одним з основних білкових компонентів крові та становить 50–60 % загального білка в сироватці. Синтез альбуміну відбувається у печінці, тому він вважається маркером синтетичної функції печінки.

На рівень альбуміну можуть впливати інші причини, такі як системне запалення, білкова недостатність, нефротичний синдром, перевантаження рідиною або ентеропатія з втратою білка.

Альбумін виконує безліч функцій, таких як підтримання онкотичного тиску сироватки та транспорт ендогенних (наприклад білірубіну) та екзогенних (наприклад ліків) речовин у крові. Нормальний рівень альбуміну коливається не більше 3,5–5 г/дл.

Альбумін синтезується паренхіматозними клітинами печінки зі швидкістю, яка залежить від колоїдного осмотичного тиску та споживання харчового білка. Швидкість синтезу альбуміну також регулюється зворотним зв'язком, який визначається концентрацією альбуміну в плазмі. Підтримка концентрації альбуміну в плазмі може бути досягнута лише при 10 % нормальної маси гепатоцитів. Період напіврозпаду альбуміну становить 21 день. Сліди альбуміну можна виявити майже у всіх позаклітинних рідинах організму. Мало що губиться організмом при екскреції. Він катаболізується у різних тканинах, які захоплюються клітинами шляхом піноцитозу.

Амінокислоти, що входять до його складу, вивільняються шляхом внутрішньоклітинного протеолізу і повертаються в пул організму.

При будь-якому захворюванні печінки спостерігається зниження рівня сироваткового альбуміну, що відбиває зниження синтезу. Якщо функція печінки нормальна, а сироватковий альбумін низький, це може відображати недостатнє споживання білка (недоїдання) або втрату білка (нефротичний синдром, мальабсорбція або ентеропатія із втратою білка).

При СГЦН спостерігається зниження в крові секреторних ферментів і білків: знижується загальний білок нижче 60 г/л (гіпопротеїнемія), альбуміни нижче 30 г/л (гіпоальбумінемія), альбумін-глобуліновий коефіцієнт (А/Г) нижче 1, естерифікований холестерин нижче 3 ммоль/л, холінестераза менше 30 ум. од. Зменшується вміст церулоплазміну, фібриногену нижче 2 г/л, протромбіну нижче 80 %, проконвертину; рівень статевих гормонів так само знижений.

При цьому в крові підвищується вміст тих інгредієнтів, які в результаті функціональної недостатності печінки адекватно не метаболізується в гепатоцитах: підвищується вміст сечовини, цукру, деяких амінокислот та ін.

Порушується і пігментовивідна функція печінки: у крові збільшується вміст загального білірубіну з переважанням кон'югованої фракції, яка проникає через гематоенцефалічний бар'єр і викликає інтоксикацію ЦНС. У сечі на тлі порушеної функціональної активності гепатоцитів визначаються жовчні пігменти та уробілін.

Розвиток синдрому печінково-клітинної недостатності супроводжується підвищенням у крові печінково-специфічних ферментів – глутаматдегідрогенази, фруктозо-1-фосфатальдолази, сорбітолдегідрогенази, орнітинкарбамілтрансферази тощо і зниженням активності холінестерази у плазмі крові.

Протромбіновий час (ПТЧ) є набагато більш чутливим показником функції печінки, ніж альбумін, оскільки він може бути збільшений у пацієнтів із тяжким захворюванням печінки тривалістю < 24 год. ПТЧ вимірює швидкість перетворення протромбіну на тромбін. Для ПТЧ потрібні фактори II, V, VII та X, і оскільки вони виробляються у печінці, функція печінки має вирішальне значення для коагуляції. Протромбіновий час є показником тенденції крові до згортання та вимірює фактори I, II, V, VII, IX та X. Крім фактора VIII, всі інші фактори згортання крові синтезуються печінкою. Оскільки фактори II, VII, IX та X залежать від вітаміну К, наявність холестази, при якому вітамін К не всмоктується, подовжує протромбіновий час.

Значна гепатоцелюлярна дисфункція може спричинити подовження протромбінового часу. Зазвичай це відбувається тільки після того, як концентрація факторів згортання крові опуститься нижче 10 % норми. Як правило, за відсутності захворювань печінки подовження протромбінового часу зумовлене дефіцитом вітаміну К та/або стеатореєю. Слід зазначити, що ПТЧ також може бути збільшений при застосуванні варфарину, болюсного введення гепарину, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) та гіпотермії.

Якщо синтетична функція печінки нормальна, а ПТЧ ас уповільнений, то це може вказувати на лікування варфарином, споживчу коагулопатію (наприклад дисеміновану внутрішньосудинну коагулопатію) або дефіцит вітаміну К.

Протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) відображають каскад коагуляції та будуть підвищеними при патології печінки.

Фактор VIII і фактор Віллебранда виробляються в багатьох органах по всьому тілу і приховують подовження АЧТЧ, тому причина, за якою ПТЧ і МНВ в першу чергу підвищені, а частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) не активований.

АЧТЧ є надійним показником ризику кровотечі у пацієнтів із цирозом. Навіть більше, ПТЧ / МНВ та АЧТВ є показниками прокоагулянтної активності та не враховують дефекти антикоагулянтних шляхів. Крім того, у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки або цирозом печінки, ймовірно, буде тромбоцитопенія внаслідок секвестрації у селезінці та зниження рівня тромбопоетину, що додатково збільшує ризик кровотечі.

Клінічно СГЦН проявляється геморагічним синдромом різного ступеня виразності (у результаті зниження продукції печінкою факторів згортання крові). Крововиливи у шкіру, точкові геморагії (петехії, екхімози) та інші симптоми геморагічного синдрому обумовлені зниженням синтезу факторів зсідання крові, тромбоцитопенією, геморагічним васкулітом і розвиваються при тяжкому ураженні печінки.

Для хронічних захворювань печінки характерний петехільно-плямистий або мікроциркуляторний тип кровоточивості – безболісні поверхневі крововиливи у шкіру та слизові оболонки, кровотечі з ясен, носа, маткові кровотечі.

Причинами гіпокоагуляції є зниження синтезу в печінці факторів зсідання та утворення аномальних факторів зсідання (дисфібриногенемія), що спостерігається при цирозах.

Тромбогеморагічний синдром може бути зумовлений коагулопатією споживання, яка супроводжує ДВЗ-синдром. Причинами синдрому є зниження функції ретикулоендотеліальної системи, що видаляє активовані компоненти системи зсідання крові та фібринолізу. ДВЗ-синдром у хворих на цироз проявляється зниженням концентрації фібриногену та числа тромбоцитів крові, подовженням тромбінового та рептилазного часу.

При СГЦН розвиваються набряки і відбувається зниження м'язової маси (в результаті зменшення синтезу альбумінів), проявляється постійною слабкістю, нудотою, сонливістю (через зниження дезінтоксикаційної функції печінки). Часто виявляються ознаки енцефалопатії, субфебрилітет (кишкова токсемія, мікробна транслокація через кишкову стінку в кровоток). Можливі телеангіектазії, пальмарна еритема, гіпогонадизм.

Печінкові долоні – пальмарна еритема являє собою симетричне плямисте почервоніння долонь та підошов, особливо виражене у ділянці тенара та гіпотенара, інколи на згібальній поверхні пальців. Плями бліднішають при надавлюванні та знову швидко червоніють з припиненням тиску. Причиною еритеми є артеріовенозні анастомози, що розвиваються при високому рівні естрогенів, типові для активних процесів у печінці.

«Малиновий лаковий язик» характеризується згладженістю сосочків язика до ступеня «лакованої» поверхні. Яскраво-червоне забарвлення зумовлене потоншенням слизової оболонки, варикозним розширенням судин внаслідок гіперестрогенемії.

Атрофія мускулатури плечового пояса зумовлена порушенням білкового обміну, гормональним дисбалансом.

Морфологічним субстратом синдрому печінково-клітинної недостатності є виражені дистрофічні зміни гепатоцитів та/або значне зменшення функціонуючої паренхіми печінки внаслідок її некротичних змін.

Морфологічно непрямым підтвердженням СГЦН є виражений фіброз.

ПЕЧІНКОВОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ І ПУХЛИННОГО РОСТУ СИНДРОМ

Печінкової регенерації і пухлинного росту синдром, або синдром регенерації і пухлинного росту печінки, ґрунтується на визначенні онкомеркера альфа-фето-протеїну (АФП), що виробляється жовтковим мішком ембріона, являє собою глікопротеїн, що відноситься до α -глобуліну.

Експресія АФП може підвищуватися в умовах пошкодження гепатоцитів, регенерації та злоякісної трансформації. Це перший виявлений онкобілок, який широко використовується в рамках стратегії скринінгу гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Було показано, що АФП є потужним прогностичним біомаркером, і численні моделі прогнозування ГЦК підтвердили незалежну прогностичну цінність АФП. АФП також є корисним прогностичним біомаркером для моніторингу відповіді на лікування ГЦК.

Роль АФП полягає у прогресуванні пухлини за допомогою інгібування апоптозу, стимуляції проліферації пухлини та стимуляції міграції, інвазії та метастазування пухлини.

Непечінкові причини підвищення рівня АФП різноманітні та включають неопластичні стани, такі як герміногенні пухлини та рак шлунка, а також ряд непухлинних станів, включаючи нормальну вагітність, різні порушення плода та аутоімунні захворювання. Аденома печінки може зазнавати злоякісної трансформації, тому підвищений рівень АФП може бути корисним для виявлення злоякісної трансформації аденоми.

Крім своєї ролі біомаркера, АФП відіграє важливу роль в імуномодуляції, сприяючи пухлиноутворенню, і тому досліджувався як терапевтична ціль при ГЦК.

Альфа-фетопротейн L3 (АФП-L3), варіант АФП, який специфічно зв'язується з лектином *Lens culinaris* аглютиніном, виявляється переважно у пацієнтів із ГЦК. Він часто асоціюється з пізніми характеристиками пухлини, включаючи більший розмір пухлини, інвазію у ворітну вену, стадію пухлини та більш високий ступінь злоякісності.

У нормі АФП визначається методом ІФА в концентрації менше 10–25 нг/мл. Поява у крові високих значень АФП (8-кратних порівняно з нормою і більше) характерно для ГЦК (АФП при ГЦК у 50 % хворих виявляється на 1–3 міс раніше, ніж з'являються клінічні симптоми захворювання); рівень АФП у крові не корелює з пухлиною масою менше 2 кг. Малі концентрації цього глікопротеїду (в 1,5–4 рази) спостерігаються при ЦП, тяжкому перебігу активного ХГ.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром регенерації і пухлинного росту:

- АФП ↑
- ЛФ ↑
- ГГТП ↑
- Холінестераза ↓

АРТЕРІОВЕНОЗНОГО ШУНТУВАННЯ ПЕЧІНКИ СИНДРОМ

Шунтування печінки відбувається внаслідок розвитку потужних венозних колатералей між ворітною і нижньою порожнистою венами, в результаті чого в загальний кровотік з портальної вени надходить велика кількість речовин, які не знешкоджуються в печінці: це аміак, феноли, амінокислоти (тирозин, триптофан, метіонін, фенілаланін), коротколанцюгові жирні кислоти (масляна, валеріанова, капронова, каприлова), меркаптани, ендотоксин.

Накопичуючись в сироватці крові, ці токсичні речовини викликають розвиток печінкової енцефалопатії.

Індикатором синдрому є аміак і шунтові речовини (меркаптани, жирні кислоти, феноли), ендотоксин, дослідження яких проводиться поки тільки в наукових цілях

В організмі людини розпадається близько 70–100 г/добу амінокислот, при цьому в результаті реакцій дезамінування та окислення біогенних амінів вивільняється приблизно 20 г аміаку, який є високотоксичною сполукою. Оскільки аміак піддається зв'язуванню у тканинах з утворенням нетоксичних субстанцій, що легко виділяються із сечею, в нормі його концентрація у тканинах та рідинах підтримується на низькому рівні – 0,4–12 мг/кг маси тіла.

Печінка є центральним органом метаболізму аміаку, де внаслідок дезамінування амінокислот відбувається утворення його значних кількостей. У фізіологічних умовах основним шляхом знешкодження аміаку в організмі є біосинтез сечовини, яка виводиться із сечею як головний кінцевий продукт білкового (відповідно амінокислотного) обміну. Реакції синтезу сечовини відбуваються у перипортальних гепатоцитах та представлені у вигляді орнітинового циклу сечовиноутворення. Близько 20 % сечовини надходить по системній циркуляції до шлунково-кишкового тракту, де розкладається уреаза-позитивними бактеріями до аміаку.

Інший механізм утилізації аміаку – нейтралізація його амінокислотою глутаматом з перетворенням на глутамін – відбувається не тільки в печінці, а й у м'язах, які потенційно можуть зв'язувати значні кількості аміаку, а також у головному мозку.

При захворюваннях печінки інтенсивність детоксикації аміаку суттєво знижується, що супроводжується безпосереднім потраплянням аміаку в системний кровотік. З часом гіперамоніємія призводить до потовщення стінок синусоїдів, розвитку портокавальних анастомозів та формування замкненого хибного кола з виникненням незворотних порушень усіх функцій печінки, збільшенням вираженості симптомів енцефалопатії та формуванням саркопенії.

Наслідком дисбалансу між утворенням та знешкодженням аміаку є підвищення його концентрації у циркулюючій крові – гіперамоніємія, клінічні ознаки якої спостерігають при підвищенні концентрації аміаку в крові у 3–10 разів.

Аміак (норма 28,6–85,8 мкмоль/л) відіграє вирішальну роль у виявленні портально-печінкової недостатності (портосистемна енцефалопатія), синдрому Рея та ін.

Сукупність біохімічних показників, що відображають синдром артеріо-венозного шунтування:

- Аміак ↑
- Амінний азот ↑
- Індикан ↑
- Амінокислоти ↑
- Феноли ↑
- Жирні кислоти з коротким ланцюгом ↑

Ендотоксин (норма до 2,5 пг/мл) являє собою ліпополісахарид (ЛПС) з оболонки грамнегативних кишкових бактерій. На сьогодні відомо, що він є тригерним фактором системного запалення, який сприяє продукції прозапальних цитокінів.

Хронічний системний запальний процес тісно пов'язаний із розвитком багатьох захворювань, у першу чергу метаболічного синдрому. Відтак, «ендотоксикова агресія» може розглядатися як універсальний фактор патогенезу різних захворювань, що реалізується завдяки гіперергічному імунному фону з індукцією аутоімунних реакцій

ЛПС стимулює виділення прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6. Ці цитокіни сприяють системному запаленню та пошкодженню клітин печінки. ЛПС взаємодіє з рецептором TLR4, який знаходиться на поверхні клітин імунної системи та гепатоцитів, що призводить до активації сигнальних шляхів та запалення. При пошкодженні синусоїдів печінки або розвитку колатералей ендотоксин не зв'язується в печінці, а потрапляє прямо в загальний кровотік. Тривала та надмірна активація запалення, викликана ЛПС, може сприяти розвитку цирозу та фіброзу печінки.

При алкогольному ЦП концентрація ендотоксину сироватки крові підвищується до 11–12 пг/мл, а відсоток зв'язування ендотоксину знижується до 30–40 (при нормі 60–75 % і вище).

Слід зазначити, що для правильного трактування результатів біохімічних печінкових синдромів, необхідно мати власні показники нормальних значень досліджуваних величин. При підозрі на залученість до патологічного процесу печінки визначають скринінгові біохімічні проби печінки: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, а при підозрі на захворювання печінки з урахуванням виявлених біохімічних синдромів призначають подальші розширені лабораторні обстеження.

Адекватний вибір найбільш інформативних клініко-біохімічних та лабораторних тестів оцінки функціонального стану печінки багато в чому повинен визначатися клінічною картиною захворювання, особливостями його перебігу (вираженість жовтяниці, інтоксикації, підвищення температури тіла, дані анамнезу та ін.).

Принципи первинної оцінки пацієнтів з патологічними результатами печінкових біохімічних тестів повинні включати наступне:

- за наявності патологічних результатів печінкових тестів необхідно ретельно вивчити анамнез захворювання, визначити етіологічний фактор та фактори ризику можливого пошкодження печінки у кожному випадку;
- в анамнезі акцент варто зробити на вживанні алкоголю, психостимулюючих засобів, БАДів, генномодифікованих продуктів, дієтичних добавок, ліків, фітозасобів, вплив небажаних екологічних факторів (аномально висока температура повітря, парниковий ефект, викид вихлопних газів, забруднена вода та ін.), набір маси, перенесені вірусні та токсичні ураження печінки, супутні захворювання та наявність поліпрагмазії;

- фізикальне дослідження має бути спрямоване на встановлення ознак патології печінки (збільшення чи зменшення розмірів печінки, шкірні стигми патології печінки та можливі причини їх появи);

- додаткові дослідження необхідно проводити з урахуванням анамнезу, результатів фізикального дослідження, результатів біохімічних проб печінки в динаміці.

Для остаточної верифікації діагнозу захворювання печінки необхідно моніторувати біохімічні показники печінки в динаміці.

ВИСНОВОК

Підвищені ферменти печінки є поширеною темою для консультацій пацієнтів у гастроентерологів, гепатологів, терапевтів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Для правильної інтерпретації підвищеного рівня печінкових ферментів необхідно встановити етіологічний фактор захворювання печінки, провести ретельне анкетування пацієнта.

Регулярний моніторинг та усунення основної причини підвищення печінкових ферментів сприятимуть правильній діагностиці та запобіганню ускладненням.

Пацієнтів із значно підвищеними ферментами печінки та/або потенційною печінковою недостатністю слід розглядати для раннього спрямування до спеціалізованого печінкового центру або центрів трансплантації печінки.

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ ЗАКЛЮЧНОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

(при проходженні тестування може бути декілька правильних відповідей)

1. Ферменти – це:

- а) специфічні протеїни;*
- б) вітаміни;*
- в) амінокислоти;*
- г) клітини APUD-системи;*
- д) імуноглобуліни.*

2. До індикаторних ферментів не відносяться:

- а) ЛФ;*
- б) ХЄ;*
- в) АЛТ;*
- г) імуноглобуліни;*
- д) холестерин.*

3. Ферменти холестази – це:

- а) ЛФ;*
- б) ГГТП;*
- в) альбуміни;*
- г) білірубін;*
- д) альфа-фетопротейн.*

4. До синдрому цитолізу відносяться :

- а) АЛТ;*
- б) АСТ;*
- в) імуноглобуліни;*
- г) лімфоцити;*
- д) ГГТП.*

5. Ферменти цитолізу найбільш характерні для:

- а) активності запального синдрому печінки;*
- б) апоптозу гепатоцитів;*
- в) вірусного ураження печінки;*
- г) печінкового свербіжу;*
- д) метаболічних порушень печінки.*

6. Які характерні зміни білкового спектра крові при хронічних ураженнях печінки?

- а) гіпоальбумінемія;*
- б) гіперглобулінемія;*
- в) зменшення СРБ;*
- г) збільшення кількості імуноглобуліну класу G;*
- д) зниження імуноглобуліну класу M.*

7. Клінічні прояви синдрому холестази – це:

- а) печінковий свербіж;*
- б) геморагічні ознаки на шкірі;*
- в) набряки;*
- г) судинні зірочки;*
- д) наявність жовтяниці.*

8. Які ферменти відносяться до імуннозапального синдрому?

- а) альбуміни;*
- б) АСТ;*
- в) ЛДГ;*
- г) глобуліни;*
- д) СРБ.*

9. Які існують показники помірної активності запального процесу в печінці згідно з цитолітичним синдромом?

- а) підвищення АЛТ в 5–10 разів;*
- б) зниження АСТ, АЛТ;*
- в) значне збільшення ГГТП;*
- г) підвищення АЛТ в 3–5 разів;*
- д) підвищення білірубіну 5 норм.*

10. При ХВГ найбільше значення мають:

- а) підвищення індикаторних ферментів (АЛТ);*
- б) зниження рівня протромбіну;*
- в) підвищення Ig G;*
- г) зниження альбумінів;*
- д) зниження сулемової проби.*

11. У яких випадках підвищення АСТ над АЛТ більш значуще?

- а) при аутоімунному гепатиті;*
- б) при алкогольній хворобі печінки;*
- в) при вживанні парацетамолу;*
- г) при ожирінні;*
- д) при міокардиті.*

12. Які маркери характерні для синдрому патологічної регенерації та пухлинного росту?

- а) раково-ембріональний антиген (СЕА);*
- б) СА-242;*
- в) альфа-фетопроतेїну (АФП);*
- г) СА 19-9;*
- д) СА 72-4.*

13. Не печінкове походження лужної фосфатази (ЛФ) спостерігається при:

- а) вагітності;*
- б) остеопорозі;*
- в) неспецифічному виразковому коліті;*
- г) синдромі Жильбера;*
- д) синдромі Циве.*

14. Коефіцієнт де Рітіса – це:

- а) співвідношення АСТ / АЛТ;*
- б) співвідношення АЛТ / АСТ;*
- в) співвідношення АЛТ / ГГТП;*
- г) співвідношення АЛТ / ЛФ;*
- д) співвідношення АЛТ / альдолаза.*

15. Безжовтяничний холестаз характеризується всім, крім:

- а) підвищення білірубіну;*
- б) шкірного свербіння;*
- в) слідів розчісування шкіри;*
- г) наявності ксантом;*
- д) підвищення жовчних кислот у сироватці крові.*

16. Знижений рівень АЛТ спостерігається у випадку:

- а) приймання багатьох ліків (поліпрагмазія)*
- б) метаболічно-асоційованої стеаточної хвороби печінки;*
- в) дефіциту піридоксаль-фосфату;*
- г) гіпоальбумінемії;*
- д) холестазу.*

17. Роль печінки в білковому обміні полягає у синтезі:

- а) альбумінів;*
- б) замінних амінокислот;*
- в) фібриногену;*
- г) імуноглобулінів;*
- д) фосфоліпідів.*

18. До рідкісних причини значного підвищення амінотрансфераз у сироватці крові відносять:

- а) хронічний гепатит С;*
- б) гемохроматоз;*
- в) вірусний гепатит Е;*
- г) метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки;*
- д) дефіцит альфа-1-антитрипсину.*

19. Некон'югований білірубін підвищується у таких випадках:

- а) синдром Жильбера;*
- б) алкогольна хвороба печінки;*
- в) стеатоз;*
- г) вірусний гепатит С;*
- д) синдром Ротора.*

20. Для синдрому гепатоцелюлярної недостатності характерно:

- а) зниження холінестерази;*
- б) підвищення фібриногену;*
- в) зниження альбуміну;*
- г) підвищення білірубіну;*
- д) значне зменшення функціонуючих гепатоцитів.*

21. До екскреторних ферментів відносяться:

- а) холестереза, церулоплазмін;*
- б) лужна фосфатаза, 5-нуклеотидаза, гамма-глутамілтранспептидаза;*
- в) АЛТ, АСТ, альдолаза, глутаматдегідрогеназа;*
- г) креатинфосфокіназа, ліпаза;*
- д) амілаза, еластаза.*

22. Високі рівні ЛФ і нормальні значення ГГТП свідчать про наявність:

- а) синдрому холестази;*
- б) ураження кісток;*
- в) синдрому Жильберу;*
- г) холестатичний гепатит;*
- д) мезенхімально-запального синдрому.*

23. При синдромі печінково-клітинної недостатності характерним є:

- а) зниження в сироватці крові холінестерази;*
- б) підвищення в сироватці крові холінестерази;*
- в) підвищення ПТЧ і МНВ в сироватці крові;*
- г) підвищення альбуміну;*
- д) підвищення АЛТ.*

24. Індикатором синдрому артеріовенозного шунтування печінки є:

- а) білірубін;*
- б) ЛФ;*
- в) аміак;*
- г) альбумін;*
- д) сечовина.*

25. Особливістю мезенхімально-запального синдрому є:

- а) зростання швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка;*
- б) підвищення АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ;*
- в) зниження секреції імуноглобулінів;*
- г) підвищення альбуміну;*
- д) підвищення білірубіну.*

26. Дельта-білірубін – це:

- а) білірубін моноглюкуронід;*
- б) білірубін диглюкуронід;*
- в) кон'югований білірубін, який ковалентно зв'язаний із альбуміном;*
- г) білірубін, який утворюється при руйнуванні старих еритроцитів;*
- д) білірубін, який зв'язується з глюкуроновою кислотою.*

27. Який біохімічний синдром ураження печінки частіше спостерігається при гіпертиреозі:

- а) змішаний;*
- б) цитолітичний;*
- в) холестатичний;*
- г) імунозапальний;*
- д) метаболічний.*

28. Які існують механізми утилізації аміаку в організмі:

- а) цикл трикарбовових кислот (цикл Кребса)*
- б) орнітиновий цикл (цикл сечовини);*
- в) цикл окиснювального фосфорилування;*
- г) цикл Кноопа (β-окислення жирних кислот);*
- д) цикл омега-окислення.*

29. Гамма-глобуліни утворюються в:

- а) клітинах печінки (гепатоцитах);*
- б) плазматичних клітинах;*
- в) макрофагах;*
- г) лейкоцитах;*
- д) мітохондріях.*

30. При алкогольній хворобі печінки:

- а) АСТ помітно підвищується порівняно з АЛТ, відзначається гіпоальбумінемія, гіпербілірубінемія та гіпертригліцеридемія;*
- б) АСТ значно знижується порівняно з АЛТ, знижуються лейкоцити, лужна фосфатаза, ШОЕ;*
- в) ГГТП значно знижена, АСТ, АЛТ також знижені, загальний білок підвищений, СР-білок знижений;*
- г) значно підвищений непрямий білірубін, ГГТП знижена, АСТ, АЛТ у нормі;*
- д) ПТЧ та (МНВ) знижені, гіпотригліцидемія, гіпохолестеринемія, нормальні значення ШОЕ та АЛТ, АСТ, ГГТП.*

31. Які біохімічні показники найбільш патогномонічні при метаболічному синдромі:

- а) тригліцериди > 1,7 ммоль/л;*
- б) зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності – ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л;*
- в) зниження рівнів АЛТ, АСТ;*
- г) підвищення білірубіну;*
- д) –.*

32. При легкій стадії серцевої недостатності амінотрансферази:

- а) не перевищують нормальних показників;*
- б) підвищені у 3–5 разів ВМН;*
- в) знижені у 3 рази;*
- г) мають хвилеподібний перебіг;*
- д) не відзначаються.*

Правильні варіанти відповідей на питання заключного контролю знань

1	<i>а</i>	9	<i>а</i>	17	<i>а, в, г</i>	25	<i>а</i>
2	<i>а, б, г, д</i>	10	<i>а</i>	18	<i>б, д</i>	26	<i>в</i>
3	<i>а, б, г</i>	11	<i>б, г, д</i>	19	<i>а</i>	27	<i>в</i>
4	<i>а, б, д</i>	12	<i>в</i>	20	<i>а, б, д</i>	28	<i>б</i>
5	<i>а</i>	13	<i>б, в</i>	21	<i>б</i>	29	<i>а, б</i>
6	<i>а, б, г</i>	14	<i>а</i>	22	<i>б</i>	30	<i>а</i>
7	<i>а, д</i>	15	<i>д</i>	23	<i>а, в</i>	32	<i>а</i>
8	<i>а, г, д</i>	16	<i>в</i>	24	<i>в</i>	32	<i>а</i>

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Швець О.В. Клінічне ведення дорослих пацієнтів із патологічними результатами печінкових біохімічних тестів. Гастроентерологія. 2021. Т. 55, № 3. С. 71-79.
2. Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. Gastroenterologia. 2019. Т. 53 (2). С. 115-122.
3. Paul L. Wolf. Biochemical diagnosis of liver disease. Indian J Clin Biochem. 1999;14(1):59-90.
4. Joan B Kumar, BK Manjunatha Goud, Archana Kumar. Liver Function Tests: Biochemical Overview for Clinical Correlation. Indian J Med Biochem. 2021;25(1):31-37
5. Bhavinkumar RM, Jignesh MS, Swetha K, Vennela D. Evaluating Biochemical Changes in Liver Function Tests in Liver diseases. Int J Life Sci Biotechnol Pharma Res. 2024;13(12);43-6.
6. Julia Wendon, Juan Cordoba, Anil Dhawan, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol. 2017;66(5):1047-1081.
7. Allen L, Felker G, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity(CHARM) program. Eur J Heart Failure. 2009;11 (2):170-177.
8. Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG, et al. Liver dysfunction and heart failure. Am J Cardiol. 2003;91:1399.
9. Щербиніна М.Б., Гладун В.М. Гепатоцелюлярне пошкодження: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2019. № 1 (51). С. 12-14.
10. Craciun Aurora, Craciun Dorel, Adumitresei Cecilia, Honcea Adina. Biochemical and cytological changes in patients with hepatic cirrhosis. ARS Medica Tomitana. 2021;2(27):106-109.
11. Peng Zhang, Chun-Yan Wang, Yu-Xiang Li et al. Determination of the upper cut-off values of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in Chinese. World J Gastroenterol. 2015 Feb 28;21(8):2419–2424.

12. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Practice Guidelines: Evaluation of Abnormal Liver Chemistry Values. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
13. Ashley N. Tran, Joseph K. Lim. Care of the Patient With Abnormal Liver Test Results. *Ann Intern Med*. 2021;174:129-144.
14. Philip N Newsome, Rob Cramb, Suzanne M Davison et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6–19. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314924.
15. Robert C Oh, Thomas R Hustead, Syed M Ali, Matthew W Pantsari. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2017 Dec 1;96(11):709-715.
16. Dillon JF, Miller MH, Robinson EM et al. Intelligent liver function testing (iLFT): A trial of automated diagnosis and staging of liver disease in primary care. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):699-706.
17. Vasimahmed Lala, Muhammad Zubair. David A. Minter. Liver Function Tests. 2023. StatPearls [Internet].
18. Iluz-Freundlich D, Zhang M, Uhanova J, Minuk GY. The relative expression of hepatocellular and cholestatic liver enzymes in adult patients with liver disease. *Ann Hepatol*. 2020 Mar-Apr;19(2):204-208.
19. Ribeiro AJS, Yang X, Patel V, Madabushi R, Strauss DG. Liver Microphysiological Systems for Predicting and Evaluating Drug Effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jul;106(1):139-147.
20. Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic AM. Blood sample quality. *Diagnosis (Berl)*. 2019 Mar 26;6(1):25-31.
21. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D. Et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jul;43(7):885-899.
22. M Ammar Kalas, Luis Chavez, Monica Leon et al. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021 Nov 7;13(11):1688–1698. DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1688.
23. Daniel S Pratt, Marshall M Kaplan. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Eng J Med*. 2000;342(17):1266-71.
24. Matthias Buechter, Guido Gerken. Liver Function—How to Screen and to Diagnose: Insights from Personal Experiences, Controlled Clinical Studies and Future Perspectives. *J Pers Med*. 2022;12(10):1657.

25. Paul Y Kwo, Stanley M Cohen, Joseph K Lim. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017 Jan;112(1):18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517.

26. Kwo, Paul Y, Cohen, Stanley M, Lim, Joseph K. ACG Clinical Practice Guidelines: Evaluation of Abnormal Liver Biochemistry Values. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.51.

27. Ernest Yorke. Co-Morbid Hypothyroidism and Liver Dysfunction: A Review. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2024 Feb 11;17:11795514241231533.

28. Nana Akua Afra Saarah Opoku-Akyeampong, Adwoa Agyei-Nkansah, Ernest Yorke. Liver dysfunction associated with hyperthyroidism: Lessons from 2 Case reports. Clin Case Rep. 2021 Mar 16;9(6):e04067. DOI: 10.1002/ccr3.4067.

29. Ткач С. М. Заболевания печени и печеночная дисфункция у больных с сердечной недостаточностью. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2018. № 1 (56). С. 28–29.

30. Philip Hall, Johnny Cash. What is the Real Function of the Liver 'Function' Tests? Ulster Med J. 2012 Jan;81(1):30–36.

Навчальне видання

Сергієнко Олена Іванівна
Чернобай Алла Іллівна
Новохатня Аліна Євгенівна
Хоменко Людмила Олексіївна

БІОХІМІЧНІ СИНДРОМИ ПЕЧІНКИ В ЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

Навчальний посібник

**для самостійної роботи слухачів циклів спеціалізації
та тематичного удосконалення лікарів лікувального профілю**

Відповідальний за випуск А.І. Чернобай



Редактор Е. Є. Депрінда
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 12,0. Зам. № 26-54

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.208 р.