

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ДВНЗ "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"**  
**МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
**КАФЕДРА БІОХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ**

# **БІОХІМІЯ ПЕЧІНКИ**

**Навчальний посібник для студентів**

Ужгород – 2022

**УДК 577.1(075.8)=161.2**

**Упорядники:**

- зав. кафедри біохімії та фармакології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», к.мед.н., доц. **Ростока Лариса Михайлівна,**
- асистент кафедри біохімії та фармакології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» **Сіткар Андрій Дмитрович,**
- асистент кафедри біохімії та фармакології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» **Рейті Габріела Едуардівна,**
- доцент кафедри біохімії та фармакології медичного факультету ДВНЗ «УжНУ», к.б.н., доц. **Бернада Вікторія Володимирівна**

Навчальний посібник для студентів складено у відповідності з вимогами освітньо-професійної програми підготовки магістра.

**РЕЦЕНЗЕНТИ:**

**Дербак М.А.** – д.мед.н., професор, зав. кафедри факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

**Сірчак Є.С.** – д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»

Затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»  
від 20.06.2022 р., протокол №7.

## ПЕРЕДМОВА

Даний навчальний посібник містить теоретичний матеріал із функціональної біохімії печінки у нормі та за умови патології. У відповідних розділах висвітлені наступні теми: роль печінки у регуляції вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, знешкоджуюча (дезінтоксикаційна) функція печінки, пігментний обмін і диференційна діагностика жовтяниць, а також деякі питання патохімії печінки, зокрема, характеристика ферментів, які найбільш часто використовуються для діагностики захворювань гепатобіліарної системи, їх інтерпретація, та критерії основних лабораторних синдромів при патології печінки. Крім того, в кінці посібника наведені ситуаційні задачі, що сприятиме розвитку клінічного мислення студента. Останній розділ містить тестові завдання до ліцензійного іспиту по системі «Крок 1», складені у відповідності з вимогами освітньо-професійної програми підготовки магістра, та пов'язують теоретичний матеріал з клінічною практикою, а також еталони правильних відповідей для самоперевірки студентів.

Теми, розглянуті у даному навчальному посібнику, є важливими для майбутніх лікарів, так як необхідні для засвоєння клінічних дисциплін на старших курсах навчання і безпосередньо пов'язані з медичною практикою.

## ВСТУП

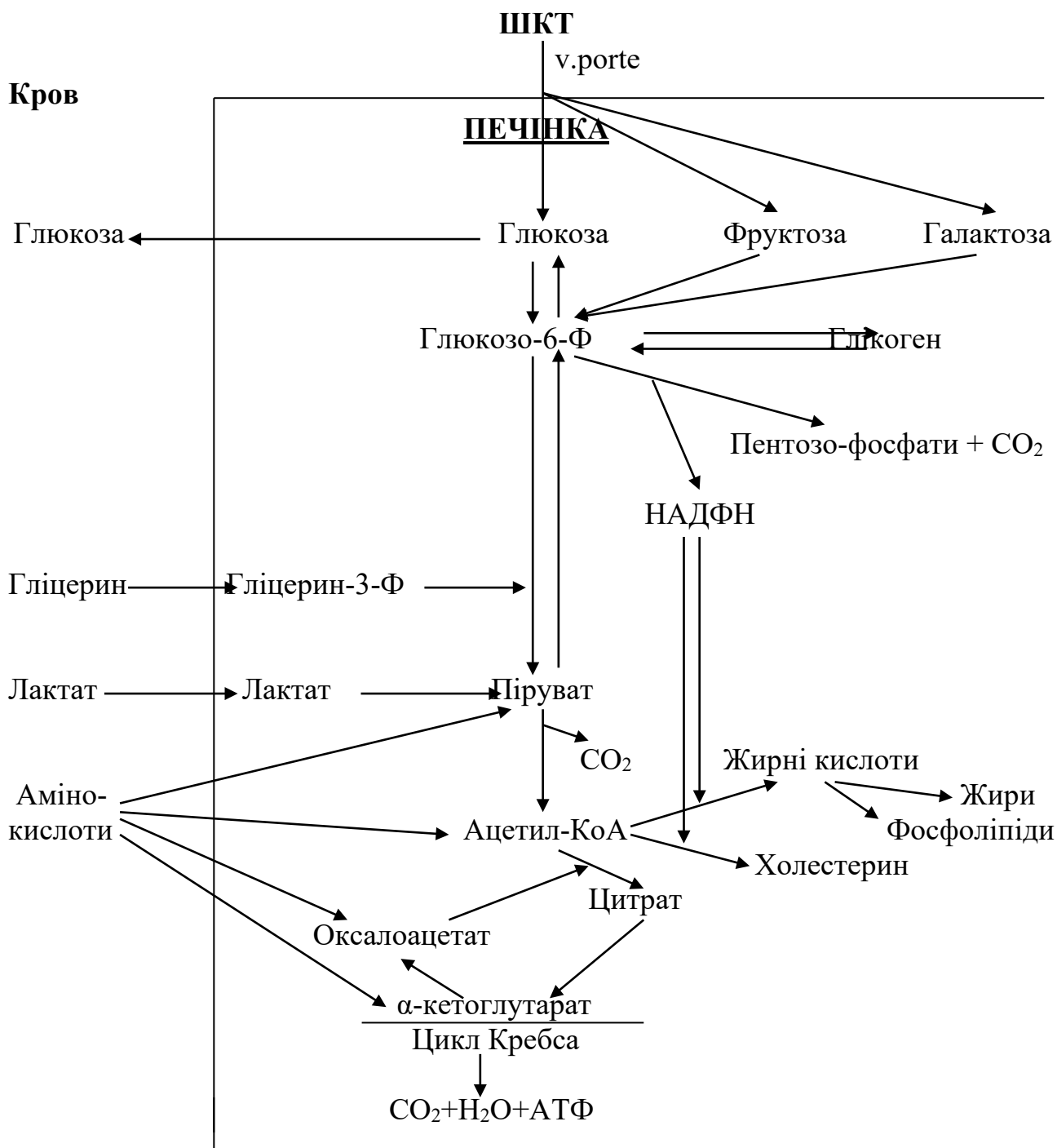
Печінка займає центральне місце у метаболізмі, сприяє та підтримує протікання характерних для органів та тканин процесів, забезпечуючи тим самим регуляцію та інтеграцію міжорганного обміну речовин і є "центральною біохімічною лабораторією організму" завдяки анатомічному розміщенню і багатому набору ферментів. Печінка – найбільша із внутрішніх органів людини (1,2 кг у дорослої людини), вона виконує багатогранні функції:

- 1) Приймає і розподіляє майже всі речовини, що потрапляють в організм із шлунково-кишкового тракту. Вся кров, у яку всмоктались продукти перетравлення їжі та інші речовини з кишечника, поступає в печінку по ворітній вені. Речовини, що поступили з кров'ю, переходять у тканину печінки, піддаються певним перетворенням, деякі накопичуються і потім в незміненому вигляді або у вигляді метаболітів поступають у загальний кровообіг у випадку норми;
- 2) Служить місцем синтезу жовчних кислот і утворення жовчі, що забезпечує участь печінки у перетравленні ліпідів та їх транспорті. Приймає участь в виділенні деяких продуктів метаболізму із жовчу в кишечник;
- 3) Синтезує багаточисленні білки і ліпопротеїни плазми крові, низькомолекулярні біологічно активні речовини (креатин, 25-гідроксихолекальциферол, гем, холестерин та інші);
- 4) Синтезує кінцевий продукт азотистого обміну – сечовину (кінцевий продукт знешкодження аміаку);
- 5) Забезпечує знешкодження токсичних продуктів метаболізму, що утворюються в різних тканинах, а також продуктів гниття білків в кишечнику;
- 6) Приймає участь в метаболізмі чужорідних сполук (ксенобіотиків) і лікарських речовин;
- 7) Печінка – місце обміну та інактивації багатьох гормонів;
- 8) Депонує залізо та інші метали, вітаміни А, D, Е, В<sub>12</sub>, фолієву кислоту.

Отже, печінка виконує **метаболічні, біосинтетичні, дезінтоксикаційні та екскреторні функції**. Ушкодження клітин печінки, які можуть бути спричинені інфекційними хворобами, дією гепатотоксичних речовин (алкоголю, хлорованих вуглеводнів, важких металів, деяких ліків, природних та синтетичних отрут), гіпоксією, тривалим закупоренням жовчних шляхів, зумовлюють розлади функцій печінки. Порушення цих функцій за умов печінково-клітинної недостатності, супроводжується важкими розладами у функціонуванні органів, тканин, зокрема центральної нервової системи (печінкова кома) і є станом, несумісним з життям.

## ВУГЛЕВОДНА (ГЛІКОГЕННА) ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ

Печінка відіграє важливу роль в підтриманні фізіологічної концентрації глюкози в крові та постачання її в інші органи (насамперед, в головний мозок) у періоди між прийомами їжі (схема 1).



**Схема 1.** Метаболізм вуглеводів у печінці.

*Ініціюючим етапом включення глюкози в метаболічні перетворення є її фосфорилування до глюкозо-6-фосфату (Гл-6-Ф):*

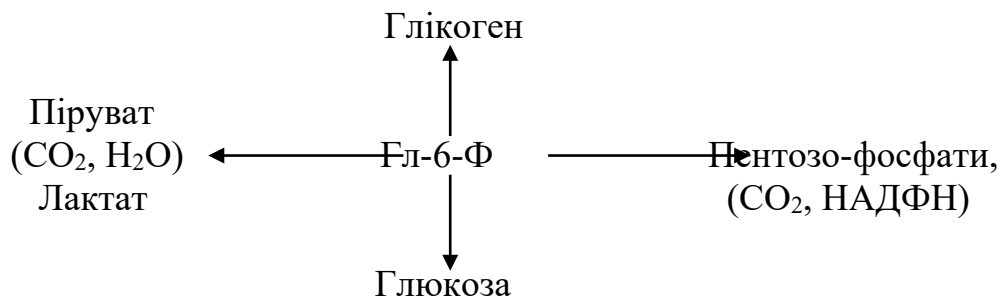


У печінці є два ферменти, які каталізують цю реакцію – неспецифічна гексокіназа і специфічна глюкокіназа (тільки в печінці), що відрізняються своїми каталітичними властивостями. При фізіологічних концентраціях глюкози (3,3–5,5 ммоль/л) каталітично активною є *гексокіназа*, а ферментативна дія *глюкокінази* включається лише за умов значного збільшення надходження в гепатоцити глюкози після споживання багатой вуглеводами їжі, що забезпечує швидке фосфорилування глюкози і затримку її в печінці та попереджує значне підвищення вмісту глюкози в крові на висоті травлення (фосфорильована глюкоза не виходить із клітин у кров).

Фруктоза і галактоза після всмоктування завдяки наявності в гепатоцитах ферментних систем перетворюються в глюкозо-6-фосфат. Спадковий дефіцит ферментів перетворення фруктози і галактози в печінці зумовлює розвиток захворювань – *непереносимість фруктози, фруктоземії, галактоземії (непереносимість материнського молока)*.

Глюкозо-6-фосфат – ключовий проміжний продукт обміну вуглеводів – може перетворюватись у печінці різними шляхами (схема 2):

- 1) на синтез глікогену;
- 2) по шляху гліколізу з утворенням пірувату і лактату;
- 3) по пентозо-фосфатному шляху;
- 4) розщеплятися під дією фосфатази на глюкозу і Фн.

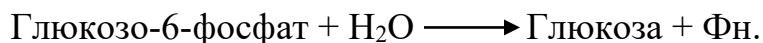


**Схема 2.** Перетворення Гл-6-Ф у гепатоцитах.

### 1) Біосинтез та розщеплення глікогену.

Завдяки функціонуванню активної глікогенсинтетази, гепатоцити постійно утворюють і акумулюють у своєму складі значну кількість глікогену у вигляді нерозчинних цитозольних гранул (3-5%), що дозволяє печінці виконувати фізіологічно важливу функцію депо глюкози в організмі, а також екстреного резерву глюкози в крові при зниженні її рівня в крові.

При фізіологічній гіпоглікемії (велика перерва між прийомами їжі або інтенсивна м'язова робота) печінка вносить свій вклад для відновлення нормоглікемії за рахунок прискорення процесу розпаду глікогену завдяки системі фосфоролізу глікогену, включення якої стимулюється глюкагоном, а також існуванням в мембранах ендоплазматичного ретикулуму активної глюкозо-6-фосфатази:



Вільна глюкоза надходить у кров і доставляється до інших тканин. Вивільнення глюкози із печінки відбувається, коли її концентрація в крові падає нижче норми, завдяки чому підтримується її фізіологічна концентрація.

*Спадкові хвороби, пов'язані з порушенням обміну глікогену називаються глікогенними хворобами.* Якщо немає ферментів, що викликають мобілізацію глікогену, такі глікогенні хвороби називаються *глікоgenoзами* (дефіцит печінкової глікогенфосфорилази – *хвороба Херса*; глюкозо-6-фосфатази – *хвороба Гірке*). Глікоgenoзи супроводжуються збільшенням печінки, м'язовою слабкістю, гіпоглікемією натще. При цьому хворі діти помирають у ранньому віці. Якщо порушується синтез глікогену (через дефект ферментів синтезу), то вміст глікогену в клітинах знижується – *аглікоgenoзи*. Найактивнішими проявами аглікоgenoзу є виражена гіпоглікемія натще (немає запасу глікогену), втрата свідомості, судоми, відставання в розумовому розвитку через нестачу глюкози як основного енергетичного матеріалу для мозку. Діти при цьому помирають у ранньому віці.

### *2) По шляху гліколізу.*

Надлишок глюкозо-6-фосфату, який не використаний на утворення глюкози крові і глікогену печінки, розщеплюється шляхом гліколізу до піровиноградної кислоти і далі – до ацетил-КоА і  $\text{CO}_2$ , які використовуються для синтезу жирних кислот. Із проміжного продукту гліколізу – диоксиацетонфосфату – шляхом відновлення утворюється гліцерин-фосфат. Жирні кислоти і гліцерин використовуються для синтезу жирів, фосфоліпідів, які частково залишаються в печінці, а частково переносяться до інших тканин у складі ліпопротеїнів. Певна частина ацетил-КоА використовується для синтезу холестерину.

Розпад глюкозо-6-фосфату до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  забезпечує клітини печінки енергією. В аеробних умовах поєднання гліколізу та циклу Кребса з окислювальним фосфорилуванням дає максимальний вихід енергії (38 АТФ). Однак, у проміжках між прийомами їжі, печінка як джерело енергії використовує переважно жирні кислоти, а не глюкозу, а при надходженні змішаної їжі енергія постачається за рахунок окислення  $\alpha$ -кетокислот, що утворюються при розпаді амінокислот і частково глюкози.

### *3) Пентозо-фосфатний цикл.*

Приблизно 1/3 глюкози в печінці окислюється пентозо-фосфатним шляхом. Цей шлях постачає відновлений НАДФН, необхідний для біосинтезу жирних кислот, холестерину, для реакцій мікросомального окислення, а також постачає пептози (рибозу та дезоксирибозу) для синтезу нуклеотидів та нуклеїнових кислот, деяких коферментів.

### *Глюконеогенез.*

Печінка є основним органом глюконеогенезу, тобто синтезу глюкози із неуглеводних метаболітів (лактату, глікогенних амінокислот, гліцерину),

який активується в умовах вичерпання глікогенних резервів печінки (180-350 г глікогену) та зменшення або відсутності надходження глюкози із їжею.

В організмі людини запаси вуглеводів використовуються приблизно за 12 годин, разом з тим людина може витримати голодування протягом декількох місяців. У цих умовах забезпечення глюкозою тканин, енергетичний обмін в яких значною мірою залежить від неї (головний мозок, інші нервові тканини, еритроцити, мозковий шар наднирників, сім'яники), відбувається саме за рахунок глюконеогенезу в печінці та, частково, в нирках. Глюконеогенез із лактату проходить у період відновлення після інтенсивного фізичного навантаження, коли лактат, що утворився у м'язах, надходить у печінку і перетворюється в глюкозу, яка доставляється у м'язи і використовується для відновлення запасів глікогену. Глюконеогенез із амінокислот разом із розпадом глікогену забезпечують постійність рівня глюкози в крові у проміжках між споживанням їжі. Максимальної активності глюконеогенез досягає через добу вуглеводного чи повного голодування, коли запас глікогену печінки вичерпується і йде інтенсивний розпад білків тканин, в основному м'язів, амінокислоти потрапляють у печінку, де служать субстратами для глюконеогенезу.

### **ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ У РЕГУЛЯЦІЇ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ**

У печінці активно відбуваються більшість ферментативних реакцій синтезу та розщеплення різних класів ліпідів – жирних кислот, тригліцеридів, холестерину, фосфоліпідів (гліцерол- та сфінголіпідів), гліколіпідів.

Крім використання ліпідів для власних енергетичних та структурних потреб, печінці належить основна роль у регуляції окислення жирів іншими тканинами – функція, що реалізується шляхом утворення в гепатоцитах і секреції в кров тригліцеридів (у формі ліпопротеїдів дуже низької щільності – ЛПДНЩ) та кетонових тіл. У печінці утворюється також основна частина холестерину, що використовується в периферичних тканинах для синтезу фізіологічно активних стероїдів (схема 3).

#### *Синтез та секреція тригліцеридів.*

В організмі людини основним місцем депонування високоенергетичних тригліцеридів є жирова тканина, а в печінці їх вміст менший 1% маси органа.

Під час значного фізичного навантаження, стресу, а також голодування в жировій тканині стимулюється ліполіз і вивільнення жирних кислот, які потрапляють у кров і у вигляді комплексу з альбумінами переносяться до органів і тканин. До 50% цих жирних кислот можуть поглинатися печінкою і використовуватися для окислення до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$ , утворення кетонових тіл або синтезу тригліцеридів, фосфоліпідів і ефірів холестерину.

В умовах спокою і достатнього надходження поживних речовин з їжею, печінка отримує енергію в основному за рахунок окислення амінокислот, а не жирних кислот, а при голодуванні основним джерелом енергії стають жирні кислоти.



Крім того, при голодуванні різко збільшується окислення жирних кислот з утворенням кетонів тіл. Вони переносяться кров'ю до периферичних тканин, де використовуються як джерело енергії (скелетні м'язи, нирки, міокард та при тривалому голодуванні – головний мозок). В цих тканинах є ферменти, які перетворюють ацетооцтову і  $\beta$ -гідроксималяну кислоти в ацетил-КоА, який включається в цикл Кребса. У самій печінці ці ферменти відсутні і тому кетонів тіла нею не утилізуються. При тривалому голодуванні споживання глюкози у мозку знижується приблизно до 25% від початкового рівня і в цих умовах кетонів тіл служать для мозку основним джерелом енергії. Підвищений рівень кетонів тіл в крові під час голодування (близько 2 ммоль/л) розглядається як *фізіологічний кетоз*, а при важких формах цукрового діабету – *патологічний кетоз* (20-30 ммоль/л).

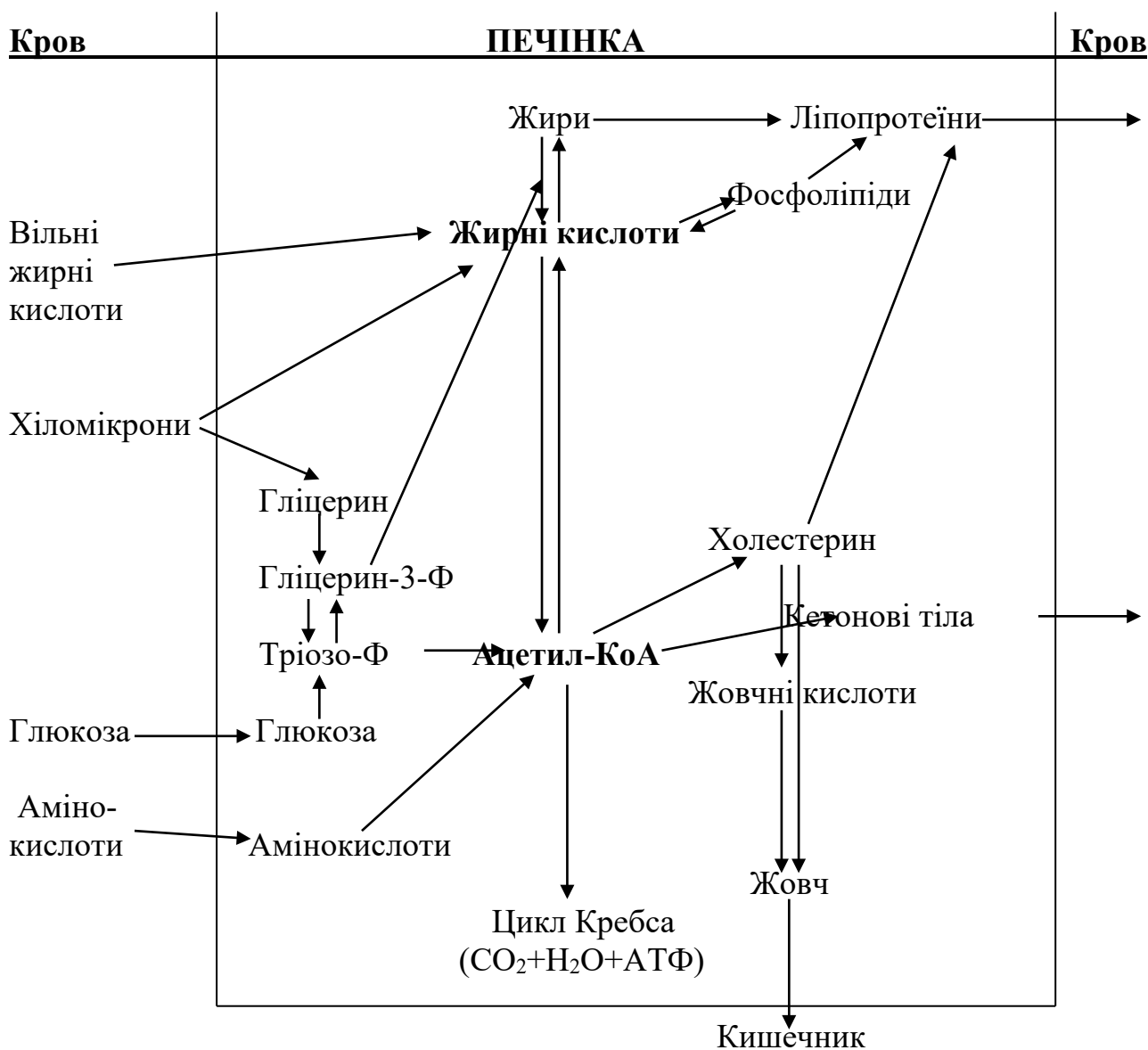


Схема 3. Метаболізм ліпідів у печінці.

Важливим біосинтетичним шляхом у печінці є утворення жирних кислот і жирів (ліпогенез). Жирні кислоти синтезуються із ацетил-КоА, джерелом якого

може бути глюкоза і амінокислоти, не використані для інших функцій. Механізм синтезу жирних кислот однаковий у печінці і жировій тканині.

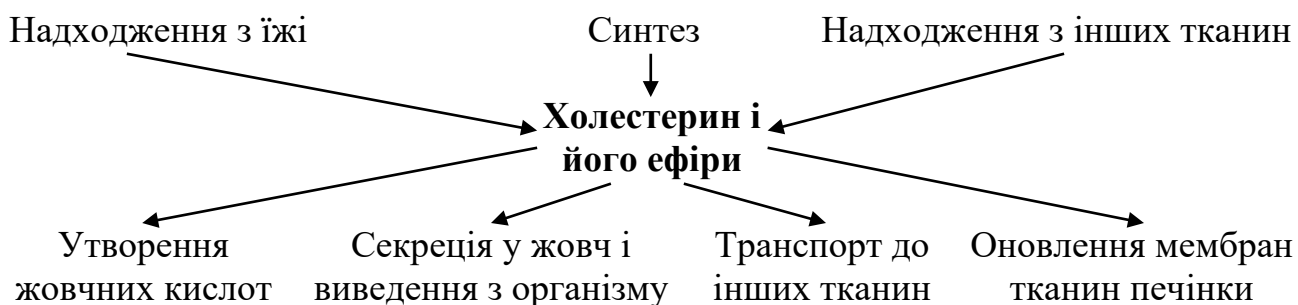
При переході організму із змішаного раціону на раціон бідний ліпідами і багатий вуглеводами, у печінці індукується синтез ферментів, що беруть участь у біосинтезі жирних кислот (цитратліази, ацетил-КоА-карбоксилази, пальмітилсинтетази, ферментів пентозо-фосфатного циклу окислення глюкози). У печінці більш інтенсивно, ніж у інших органах відбуваються реакції подовження ланцюга жирних кислот і утворення мононенасичених жирних кислот. Отже, у печінці утворюється властивий даному виду набір жирних кислот.

Синтезовані жирні кислоти та жирні кислоти, що потрапили в печінку із хіломікронів під час травлення жирів їжі, а також жирні кислоти, звільнені із жирових депо при мобілізації жирів, використовуються в гепатоцитах для синтезу жирів, фосфоліпідів, ефірів холестерину або окислюються.

У печінці може зберігатися тільки обмежена кількість жирів, а надлишок їх виводиться в кров у складі ЛПДНЩ, що утворюються в гепатоцитах, секретуються в кров та утилізуються адипоцитами за рахунок наявності в ендотелії капілярів жирової тканини активної ліпопротеїнліпази. Біосинтез та секреція в кров гепатоцитами ЛПДНЩ зростає при збільшеному потоку жирних кислот, спрямованого з кишечника в печінку на висоті процесу травлення нейтральних жирів, а також в умовах дієти з високим вмістом вуглеводів, коли зростає ендогенний синтез у клітинах печінки довголанцюгових жирних кислот. Порушення синтезу ЛПДНЩ у гепатоцитах за умов токсичного або вірусного ураження печінки призводить до аномального накопичення в органі тригліцеридів – так званого **"жирового переродження печінки"**. Це може бути зумовлено зниженням синтезу фосфоліпідів внаслідок нестачі холіну, тому **холін** і речовини, які сприяють його синтезу в печінці (зокрема амінокислота метіонін) проявляють **ліпотропну дію**.

#### *Синтез та біотрансформація холестерину.*

Печінка є основним місцем біосинтезу холестерину із ацетил-КоА (в середньому 250-500 мг на добу). Використання холестерину включає в себе внутрішньопечінковий синтез жовчних кислот та позапечінкові реакції утворення біологічно активних стероїдів: а) вітаміну D<sub>3</sub> та його похідних; б) кортикостероїдів кори наднирників; в) чоловічих та жіночих статевих гормонів.



**Схема 4.** Шляхи надходження і використання холестерину в печінці.

Біосинтез його регулюється за принципом зворотнього зв'язку: при потраплянні значної кількості з їжею синтез гальмується, і навпаки. Крім того, синтез холестерину знаходиться під контролем інсуліну та глюкагону, тобто залежить від забезпечення організму поживними речовинами.

### ОБМІН БІЛКІВ ТА АМІНОКИСЛОТ У ПЕЧІНЦІ

Роль печінки в білковому обміні полягає в утворенні більшості білків плазми крові, які виконують важливі біохімічні і фізіологічні функції, регуляції розподілу амінокислот між окремими органами і тканинами, синтезі сечовини як кінцевого продукту азотистого обміну (схема 5).

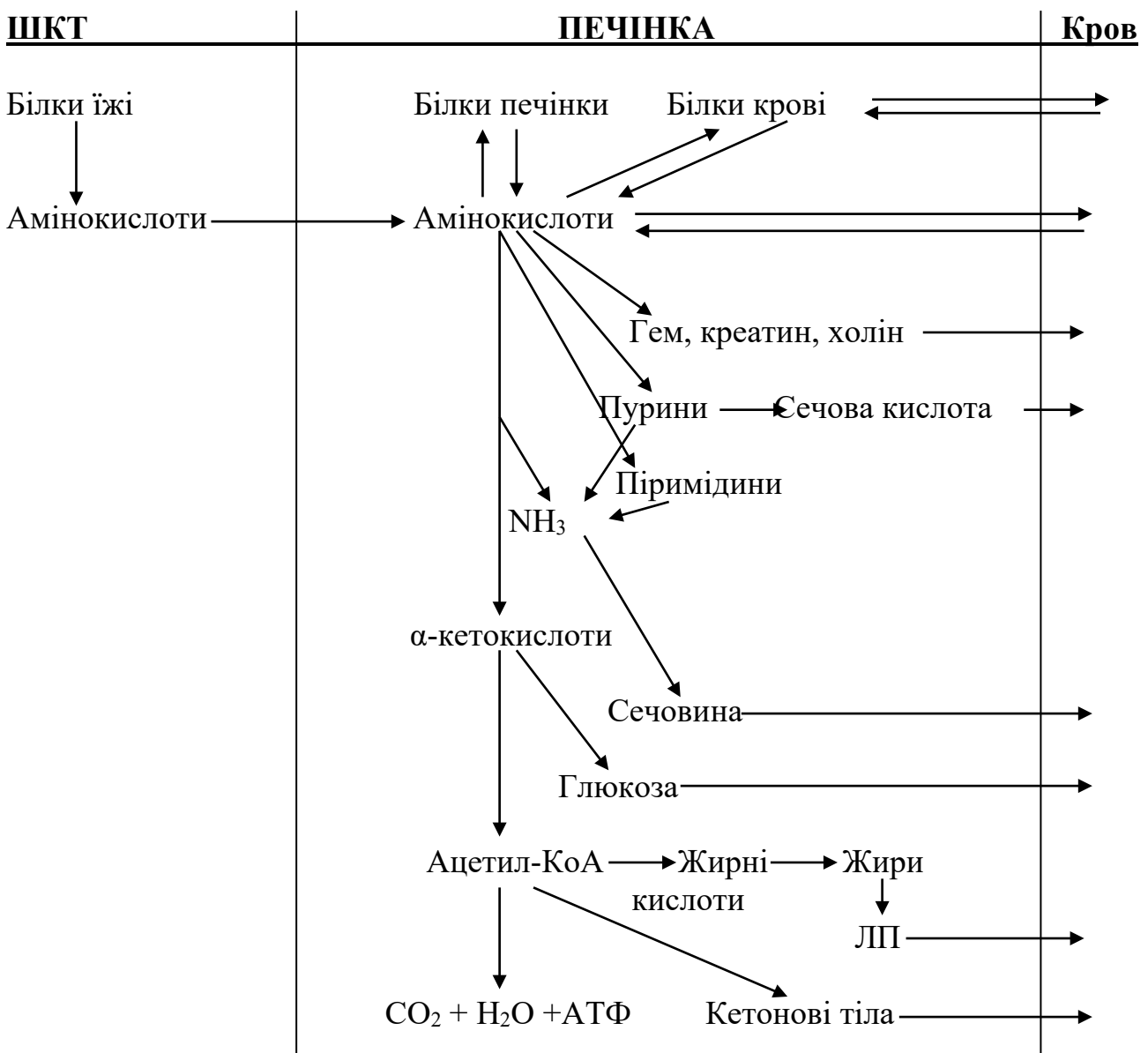


Схема 5. Метаболізм білків та амінокислот в печінці.

Амінокислоти, що всмоктуються у кишечнику, потрапляють з кров'ю ворітної вени у печінку і використовуються тут в різних шляхах обміну:

- 1) синтез білків;
- 2) розпад до кінцевих продуктів;

- 3) перетворення у вуглеводи та ліпіди;
- 4) взаємоперетворення амінокислот;
- 5) перетворення у низькомолекулярні азотовмісні речовини;
- 6) звільнення в кров та доставка до інших органів та тканин для синтезу там білків і низькомолекулярних азотовмісних речовин.

#### *Білоксинтетична функція печінки*

Для печінки характерна висока швидкість синтезу і розпаду білків, як тих, що функціонують у самій печінці, так і тих, що секретуються в кров. Оскільки в організмі немає резерву білків і амінокислот, то при білковій недостатності, деякі менш функціонально важливі білки печінки, як і інших органів, розпадаються, а з амінокислот синтезуються життєво необхідні ферменти, білки-рецептори та інші білки.

В гепатоцитах синтезуються всі альбуміни плазми крові (13-18 г/добу), які беруть участь в підтриманні **онкотичного тиску** плазми крові, виконують транспортні функції. *Гіпоальбумінемія* є інформативною клініко-діагностичною ознакою гострої та хронічної недостатності печінки.

В печінці синтезується більша частина (80%) глобулінів плазми: 90%  $\alpha_1$ -глобулінів, 75%  $\alpha_2$ -глобулінів, 50%  $\beta$ -глобулінів, частина  $\gamma$ -глобулінів (ретiculo-ендотеліальні клітини). Захворювання печінки, при яких наявні важкі порушення структури та функцій органа, супроводжуються зниженням концентрації в крові  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  і  $\beta$ -глобулінів, з іншого боку, патологічні процеси, які перебігають з активацією імункомпетентних клітин печінки, призводять до збільшення рівня  $\gamma$ -глобулінів.

В клітинах печінки синтезується багато білкових факторів, що входять до складу згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем крові: V, X, XII, XIII фактори згортання, компоненти протромбінового комплексу (II, VII, IX, X фактори) фібриноген, антитромбін, антиплазмін, гепарин.

В печінці синтезуються ліпопротеїни плазми крові, фермент холінестераза та інші.

Порушення білоксинтезуючої функції гепатоцитів (зокрема при дії хімічних та біологічних пошкоджуючих факторів на рибосомальну систему трансляції) супроводжується значним збільшенням концентрації вільних амінокислот в крові – *гіпераміноацидемія*, що супроводжується вираженою *аміноацидурією*.

#### *Обмін амінокислот у печінці*

Завдяки активному перебігу реакцій обміну амінокислот (трансамінування, дезамінування, декарбоксілювання), *печінка приймає участь у підтриманні відносної біохімічної сталості амінокислотного складу крові*. Після споживання білкової їжі окислювальний розпад амінокислот служить основним джерелом енергії в печінці. При голодуванні чи недостатньому надходженні вуглеводів з їжею за рахунок глікогеногенезу із амінокислот підтримується нормальна концентрація глюкози в крові (забезпечення

глюкозою як основного джерела енергії мозку, еритроцитів, мозкової речовини наднирників).

У печінці здійснюється синтез замінних амінокислот при недостатньому їх надходженні з їжею. Отже, печінка може забезпечувати інші органи збалансованою сумішшю амінокислот, яка є необхідною для синтезу білків.

Деяка кількість амінокислот перетворюється в печінці в низькомолекулярні азотовмісні речовини – пуринові та піримідинові азотисті основи, гем, креатин, нікотинову кислоту, холін, карнітин, поліаміни. Розпад пуринових і піримідинових нуклеотидів до кінцевих продуктів (сечова кислота, аміак → сечовина) також відбувається в печінці.

### *Сечовиноутворююча функція печінки*

Печінка є єдиним органом, що містить повний набір ферментів утворення нетоксичної сечовини з токсичного аміаку (продукт дезамінування амінокислот, пуринів, піримідинів, амінів). Порушення функціонування циклу сечовиноутворення, що можуть бути спричинені екзогенними пошкоджуючими факторами або спадковими ензимопатіями (генетичними дефектами синтезу ферментів біосинтезу сечовини), призводить до накопичення в крові та тканинах вільного аміаку – гіперамоніємія, гіпераміноацидемія, аміноацидурія. Найчутливішими до такого стану є нейрони головного мозку, в яких надлишковий аміак здатний до пригнічення функціонування Циклу Кребса за рахунок взаємодії  $\text{NH}_4^+$  з  $\alpha$ -кетоглутаровою кислотою у реакції відновлювального амінування. Гальмування реакцій Циклу Кребса, а в результаті цього зниження рівня АТФ у нервовій тканині, спричиняють деполаризацію мембран нейронів, порушення синаптичної передачі, що клінічно проявляється розвитком *печінкової енцефалопатії* та коматозного стану.

## **ЗНЕШКОДЖУЮЧА (ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА) ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ**

Реакції знешкодження та інактивації біологічно активних речовин перебігають головним чином у печінці. Продукти реакції виділяються у жовч і виводяться через кишечник або в кров і виводяться з сечею. Як правило, відносно малі молекули виділяються у сечу, а більші (білірубін) – у жовч.

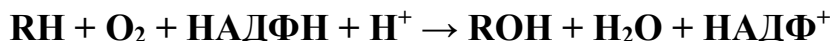
Детоксикація реалізується шляхом хімічної модифікації речовин, що включає дві групи (фази) перетворень:

- 1) окислення, відновлення або гідроліз з утворенням або вивільненням груп  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$  та ін.;
- 2) приєднання до цих груп глюкуронової або сірчаної кислот, гліцину, глутаміну або ацетильного залишку (кон'югація).

Знешкодження може проходити за допомогою обох або одного з цих перетворень.

**Реакції першої групи (фази)** забезпечуються гідроксилазами (монооксигеназами) мікросом (мікросоми – це обривки мембран ендоплазматичної сітки). Головний компонент мікросомальної системи –

цитохром P<sub>450</sub>, який має багато ізоформ і характеризується відносною специфічністю. Ці ферменти каталізують реакції, використовуючи молекулярний кисень і НАДФН, як джерело водню при гідроксилюванні.



Реакції першої фази трансформації сторонніх речовин каталізують в основному ферменти ендоплазматичного ретикулуму печінки (ферменти мікросомального окиснення і відновлення). Мікросомальна окиснювальна система, яка включає цитохром P<sub>450</sub> і флавіновий фермент НАДФН-цитохром P<sub>450</sub>-редуктазу, каталізує реакцію гідроксилювання субстратів (схема 6).

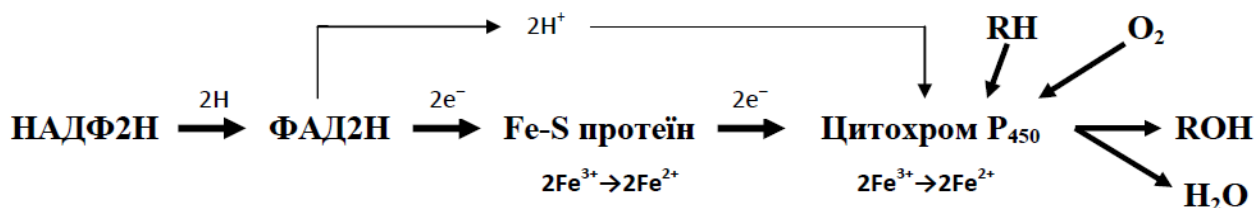


Схема 6. Мікросомальне окиснення.

Ця система каталізує окиснення великої кількості субстратів, як нормальних клітинних компонентів, так і сторонніх речовин. Субстрати приєднуються до цитохрому P<sub>450</sub>, тому субстратна специфічність визначається саме цим компонентом мікросомальної монооксигеназної системи, який існує у різних формах. Кожна з ізоформ цитохрому P<sub>450</sub> специфічна відносно групи тих чи інших субстратів. Мікросомальні монооксигенази каталізують, крім реакцій гідроксилювання, інші подібні за механізмом типи біологічного окиснення: епоксидування, дезалкілювання, дезамінування, десульфування, сульфоокиснення.

В ендоплазматичному ретикулумі печінки містяться флавінові ферменти, які відновлюють сторонні речовини – нітро- і азосполуки до аміносполук. Донором воднів служить НАДФН.

Метаболічні перетворення ксенобіотиків каталізуються і немікросомальними ферментами. Зокрема, мітохондріальні амінооксидази каталізують окиснювальне дезамінування амінів до відповідних альдегідів. Крім екзогенних, їх субстратами є ендогенні аміни (катехоламіни, серотонін, гістамін) та аміни, які утворюються при гнитті амінокислот у кишечнику (кадаверин, путресцин, агматин). Ряд амінооксидаз зустрічається у плазмі крові. Фермент цитоплазми алкогольдегідрогеназа каталізує окиснення первинних спиртів до альдегідів, альдегідоксидаза і альдегіддегідрогеназа перетворюють альдегіди на карбонові кислоти.

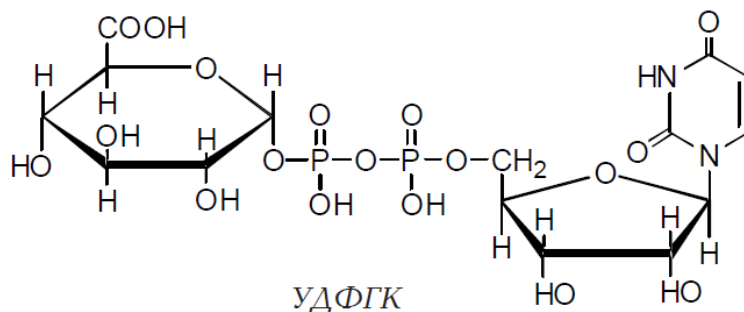
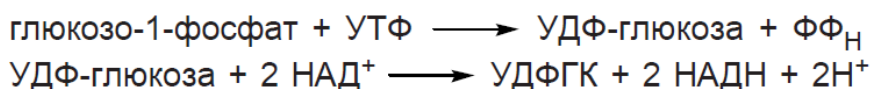
Мікросомальні і немікросомальні естерази каталізують гідроліз складних ефірів і амідів. Існує багато інших метаболічних перетворень ксенобіотиків.

**Із реакцій кон'югації (другої фази)** переважає приєднання глюкуронової кислоти. Процес каталізує глюкуронілтрансфераза – інтегральний білок ендоплазматичного ретикулуму, донором глюкуронату служить УДФ-глюкуронова кислота.

В реакціях кон'югації із сірчаною кислотою, донор – 3-фосфоаденозил-5-фосфосульфат (ФАФС). Донор ацетилю в реакціях кон'югації – ацетил-КоА. Глутамін і гліцин утворюють кон'югати з сполуками, активованими ацетил-КоА, заміщуючи його. В реакції метилювання та ацетилювання беруть участь S-аденозилметіонін та ацетил-КоА.

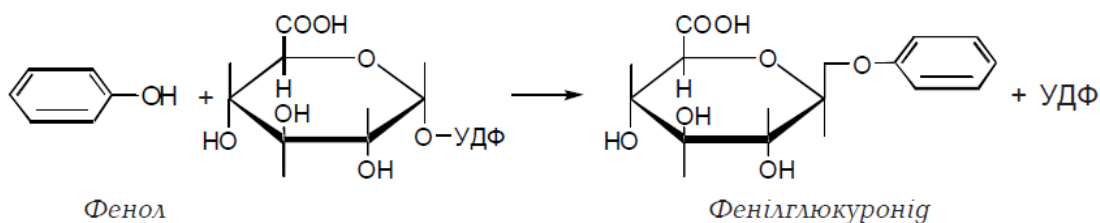
*1) Приєднання глюкуронової кислоти.*

Активною формою її є уридиндифосфатглюкуронова кислота (УДФГК), яка синтезується за такими реакціями:



Ферменти УДФ-глюкуронілтрансферази, що знаходяться у мікросомальній фракції, каталізують перенесення глюкуронової кислоти на різні функціональні групи органічних сполук з утворенням глюкуронідів. Такі кон'югати утворюють: 1) ендogenous субстрати: білірубін, стероїдні гормони, тироксин; 2) продукти гниття білків у кишечнику: фенол, крезол, індол і скатол (після їх окиснення до індоксилу і скатоксилу); 3) сторонні сполуки.

Наприклад, реакція кон'югації УДФГК з фенолом:



Глюкуронідні кон'югати мають бета-конфігурацію. Можуть утворюватись O-глюкуроніди, N-глюкуроніди, S-глюкуроніди. У багатьох тканинах організму тварин є фермент бета-глюкуронідаза, яка гідролізує кон'югати з вивільненням глюкуронової кислоти і відповідної органічної речовини. Можливо, функцією бета-глюкуронідази тканин є регуляція гормональної активності шляхом вивільнення активних гормонів із їх

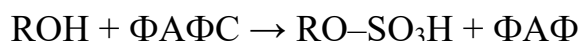
неактивних кон'югатів. Білірубін-диглюкуронід під дією бета-глюкуронідази жовчі і кишки переходить у вільний білірубін.

При спадковій відсутності чи зниженій активності глюкуронілтрансферази має місце печінкова спадкова жовтяниця (синдром Кріглера-Найяра). У печінці, крові, шкірі накопичується некон'югований білірубін.

### 2) Утворення складних ефірів сірчаної кислоти.

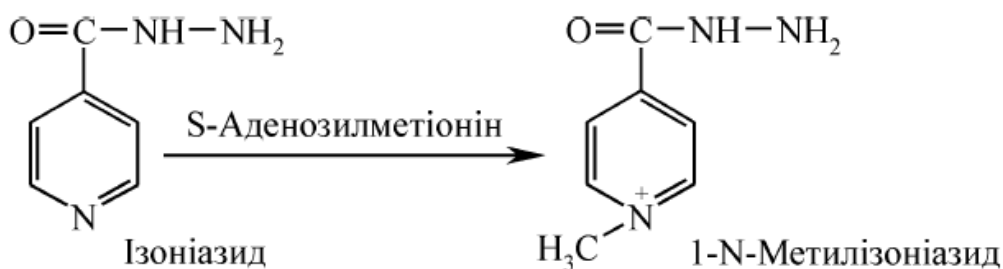
Активною формою сірчаної кислоти в організмі є 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат (ФАФС).

Цитозольні ферменти сульфотрансферази каталізують перенос сульфату від ФАФС до фенолів, спиртів та амінів. У людини сульфатній кон'югації піддаються стероїдні гормони і продукти їх метаболізму, продукти гниття білка в кишечнику (фенол, крезол, індоксил і скатоксил), сторонні речовини. Більшість таких речовин можуть утворювати кон'югати однаковою мірою з глюкуроною і сірчаною кислотами. Схема реакції сульфатної кон'югації:



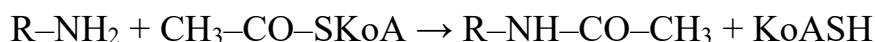
### 3) Метилування.

Донором метильної групи служить S-аденозилметіонін. Декілька видів метилтрансфераз каталізують перенесення метильної групи від S-аденозилметіоніну на такі ксенобіотики, як аміни, фенол і тіолові сполуки, а також на неорганічні сполуки сірки, селену, ртуті, арсену. Шляхом метилування інактивуються катехоламіни, амід нікотинової кислоти (віт. РР).



### 4) Ацетилювання.

Цим шляхом знешкоджуються сторонні ароматичні аміни, ароматичні амінокислоти, сульфаніламідні препарати. Реакція полягає у перенесенні ацетильної групи від ацетил-КоА:

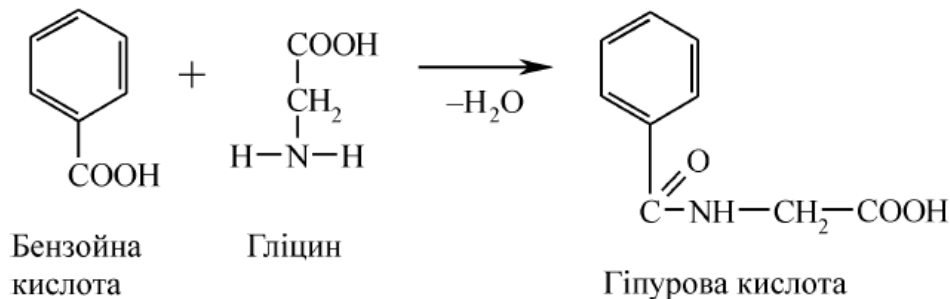


Виявлено, що для одних осіб характерна висока швидкість ацетилювання, а для інших – низька.



### 5) Кон'югація з гліцином.

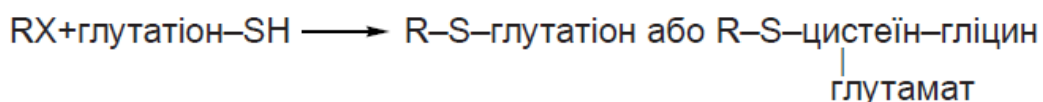
Цей шлях знешкодження ароматичних і гетероциклічних карбонових кислот здійснюється у 2 стадії. Спочатку утворюється коензим А – похідне сторонньої карбонової кислоти, наприклад бензойної. На другій стадії відбувається пептидна кон'югація з амінокислотою гліцином:



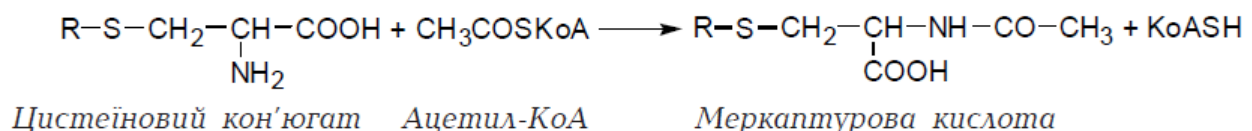
Кон'югат бензойної кислоти і гліцину називається гіпуровою кислотою і у невеликій кількості утворюється в організмі людини із бензойної кислоти, яка є продуктом перетворення фенілаланіну ферментами мікрофлори товстої кишки. Для оцінки знешкоджувальної функції печінки застосовують пробу на синтез гіпурової кислоти (пробу Квіка-Пителя). Вона полягає у пероральному прийомі бензоату натрію і визначенні в сечі кількості гіпурової кислоти.

### б) Глутатіонова кон'югація.

Сторонні речовини, різні за структурою, знешкоджуються шляхом кон'югації з трипептидом глутатіоном. Цей процес включає ряд етапів. Спочатку глутатіон-трансферази каталізують взаємодію субстрату (RX) з відновленим глутатіоном:



Від глутатіонового кон'югата відокремлюються послідовно глутамінова кислота і гліцин. Утворені кон'югати ксенобіотиків з цистеїном можуть виводитись з сечею або в реакції ацетилювання перетворюватись у меркаптурові кислоти, які також виводяться із сечею:



Крім сторонніх речовин, кон'югати з глутатіоном утворюють у невеликій кількості білірубін, естрадіол, простагландини і лейкотрієни.

Всі перетворення зводяться до підвищення гідрофільності знешкодженого продукту, що полегшує його виведення з організму.

**Знешкодження нормальних метаболітів** – білірубину та аміаку. Білірубін утворює кон'югати з глюкуроною кислотою (моно- і диглюкуроніди) і в меншій мірі із сірчаною кислотою, які виводяться з жовчу в кишечник. Аміак знешкоджується в орнітиновому циклі і входить в склад молекули сечовини, яка, потрапляючи в кров, виділяється з сечею.

**Інактивація гормонів** в печінці в залежності від їх природи забезпечується різними шляхами, що протидіє їх надмірному накопиченню в організмі. Пептидні гормони гідролізуються в печінці протеазами. Молекула інсуліну інактивується у два етапи: відновлення дисульфідних зв'язків з вивільненням двох поліпептидних ланцюгів та їх гідроліз інсуліназою. Процес протікає швидко, при однократному проходженні крові через печінку руйнується до 80% гормону інсуліну.

Катехоламіни підлягають у гепатоцитах окислювальному дезамінуванню з участю моноаміноксидази, потім метилюванню по гідроксильних групах і кон'югації з сірчаною або глюкуроною кислотою. Продукти катаболізму виводяться із сечею.

Стероїдні гормони в мікросомальній фракції гідроксильнуються при участі гідроксилаз, кон'югуються з глюкуроною або сірчаною кислотою і також виводяться з сечею.

Тироксин в гепатоцитах трансамінується, перетворюючись в кетопохідне, яке кон'югується з тими ж кислотами.

**Чужорідні сполуки (ксенобіотики)** – харчові добавки, ліки, пестициди, гербіциди, інсектициди, косметичні засоби, хімічні продукти побутового користування, промислові отрути та інші, що можуть порушувати нормальні процеси обміну речовин, отруєння і навіть смерть, виводяться частково в незмінному вигляді, а частково у вигляді продуктів метаболічних перетворень. Чим нижче розчинність даної речовини, тим більша частина його метаболізується. Це пов'язано з тим, що гідрофобні сполуки затримуються в тканинах (в комплексах з білками, в клітинних мембранах, в жирових депо), а в ході метаболізму, перетворюючись у гідрофільні продукти, вони прискорено виводяться з організму через нирки. Метаболічні перетворення в основному зменшують токсичність сторонніх сполук, але в деяких випадках утворені водорозчинні речовини набувають ще більшої токсичності – летальний синтез. Це, зокрема, стосується ряду канцерогенних речовин, які утворюються в організмі із неканцерогенних попередників, метилового спирту, що перетворюється в дуже токсичний формальдегід, етиленгліколю в щавлеву кислоту, тетрахлорметану в надзвичайно гепатотоксичний  $CCl_3^+$  та ін.

**Знешкодження продуктів гниття білків, які утворюються під дією ферментів мікрофлори** в товстому кишечнику проходить наступним чином. Так звані трупні отрути (кадаверин і путресцин – продукти декарбоксілювання лізіну і орнітину відповідно) виділяються з сечею в незмінному вигляді. Крезол і фенол, що утворюється при розпаді тирозину, скатол і індол – при розпаді триптофану, всмоктуються з кишечника і по v. porte потрапляють у печінку. Тут

крезол і фенол утворюють кон'югати з глюкуроною або сірчаною кислотою; скатол і індол гідроксильються, перетворюючись в скатоксил і індоксил, які кон'югуються з тими ж кислотами. Виділення з сечею калієвої солі індоксилсульфату (тваринний індикан) пропорційно інтенсивності процесів гниття в кишечнику і швидкості реакцій знешкодження в печінці. У зв'язку з цим вміст індикану в сечі може служити показником функціонального стану печінки. Бензойна кислота, яка утворюється внаслідок гниття фенілаланіну, кон'югується в печінці з гліцином з утворенням гіпурової кислоти. Визначення інтенсивності реакції (кількості екскретованої з сечею гіпурової кислоти після введення  $per\ os$  стандартної дози бензоату) лежить в основі дослідження **дезінтоксикаційної функції печінки (проба Пителля-Квіка)**.

**Метаболізм лікарських речовин** в печінці включає окислювальні перетворення, що каталізуються мітросомальними оксидазами і проходять на цитохромі  $P_{450}$  з участю молекулярного кисню і НАДФН.

Активність оксидаз мітросомальної фракції печінки може індукуватися або гальмуватися різними речовинами. Індуктори стимулюють синтез цитохрому  $P_{450}$  та інших компонентів окислювальної системи (гормони, лікарські речовини, інсектициди, канцерогени, описано біля 300 сполук). Класичним прикладом індуктора є фенобарбітал (снодійний засіб). Індукція ним ферментів мітросомального окислення й зумовлює звикання до барбітуратів, оскільки при повторному використанні вони швидко інактивуються. Після відміни фенобарбіталу індукція призупиняється, що може викликати різке посилення ефекту інших лікарських речовин, які можуть стати токсичними після відміни цього препарату. Іншим прикладом індуктора може служити етанол. У людей, що зловживають алкоголем, концентрація цитохрому  $P_{450}$  підвищена. Тому у алкозалежних, у тверезому стані, знешкодження барбітуратів і інших снодійних прискорено і вони на них практично не діють. Навпаки, при прийомі великої дози алкоголю, етанол гальмує інактивацію цих ліків, так як конкурує з ними за фермент. У зв'язку з цим до пригнічувальної дії етанолу на ЦНС приєднується дія барбітуратів та інших снодійних засобів, що може привести до смерті.

Синтез ферментів мітросомального окислення стимулюють також канцерогенні поліциклічні вуглеводні (бензопірени, бензантрацени та інші – містяться в тютюновому димі, забрудненому повітрі промислових районів, харчових продуктах, які готувалися на вугіллі або копчених). Їх метаболізм приводить до утворення кінцевих канцерогенних метаболітів, що взаємодіють з генетичним апаратом клітини і викликають пухлинну трансформацію, або до утворення неканцерогенних продуктів метаболізму. Співвідношення процесів активації і дезактивації у різних людей зумовлює індивідуальну чутливість до різних канцерогенних агентів, зокрема до бензопірену.

## ПІГМЕНТНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ

Середня тривалість життя еритроцитів складає 120 днів, в нормальних умовах щоденно 1/120 частина еритроцитів і гемоглобіну руйнується і замінюється новими еритроцитами і молекулами гемоглобіну. Це відбувається в клітинах ретикуло-ендотеліальної системи. Гемоглобін, що вивільнився, транспортується при участі гаптоглобіну в селезінку, печінку, кістковий мозок, де й розпадається.

Процес катаболізму гемоглобіну складається з таких етапів (схема 7):

- 1) розрив тетрапірольного кільця гему (у складі гемоглобіну) з утворенням вердоглобіну (зелений колір, що і спричиняє послідовну зміну забарвлення в ділянках гематом, які утворюють “синці”);
- 2) відщеплення заліза з утворенням білівердоглобіну;
- 3) відщеплення глобіну з утворенням білівердину та відновлення  $\gamma$ -метинової групи з утворенням білірубину.

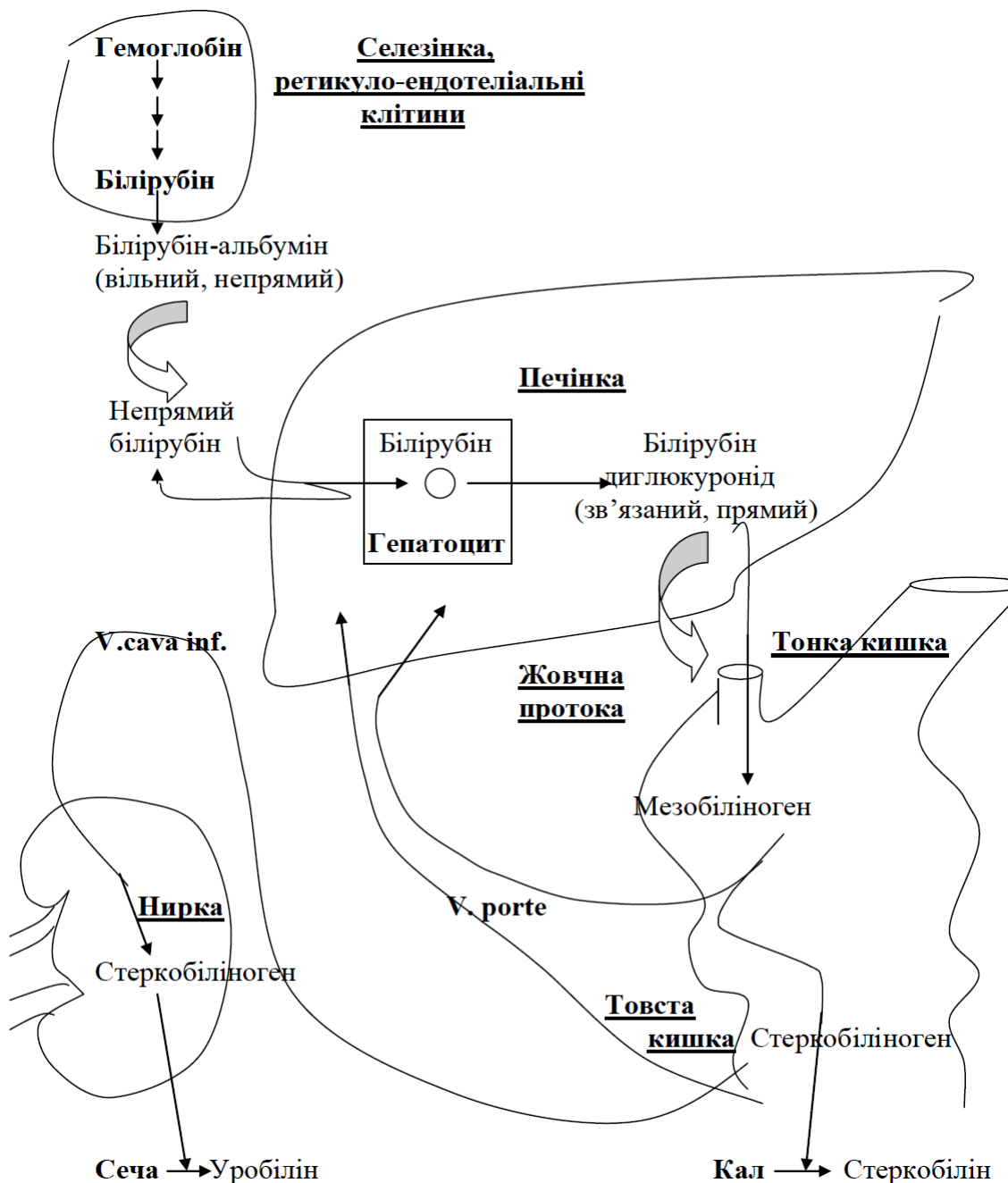
<b>Клітини ретикуло-ендотеліальної системи печінки, селезінки та кісткового мозку</b>	Гемоглобін ↓ Вердоглобін ↓ Білівердин ↓ Білірубін	+ НАДФН+H <sup>+</sup> + O <sub>2</sub> <i>гемоксигеназа</i> (розрив циклу)  – Fe <sup>3+</sup> – глобін (відщеплення заліза та глобіну)  <i>білірубін редуктаза</i> (відновлення)
<b>Кров</b>	Білірубін + Альбумін ↓	<u>Непрямий, вільний, незв'язаний</u>
<b>Печінка</b>	Білірубін ↓ Білірубін моноглюкоронід (30%) + Білірубін диглюкоронід (70%) ↓	+ УДФ-глюкоронова кислота <i>УДФ-глюкороніл трансфераза</i> <u>Прямий, зв'язаний (кон'югований)</u>
<b>Жовч</b>	Білірубін глюкороніди ↓	
<b>Тонка та товста кишка</b>	Білірубін глюкороніди ↓ Білірубін ↓ Стеркобіліноген (уробіліноген) ↓	<i><math>\beta</math>-глюкоронідаза</i> (бактеріальний фермент)
	Стеркобілін (кал) 40-280 мг/д Уробілін (сеча) 4 мг/д	

**Схема 7.** Катаболізм гемоглобіну та знешкодження білірубину.

Залізо, що вивільнилося, поступає в кістковий мозок і використовується повторно на синтез гемоглобіну.

Білірубін током крові переноситься в печінку в складі комплексу з альбумінами, а частково в комплексах з металами, амінокислотами, пептидами і підлягає подальшому перетворенню.

Білірубін є ліпідорозчинною (гідрофобною) речовиною і у високих концентраціях проявляє мембранотоксичність, особливо для клітин головного мозку. Детоксикація білірубину, яка полягає у перетворенні білірубину у водорозчинну (гідрофільну) і менш токсичну форму, полягає у взаємодії його з УДФ-глюкуроною кислотою і утворенні моно- та диглюкуронідів білірубину і каталізується ферментом **УДФ-глюкуронілтрансферазою**.



**Схема 8.** Біотрансформація продуктів перетворення жовчних пігментів.

**Вільний білірубін (некон'югований)**, який утворюється в селезінці з гемоглобіну називається **непрямим (НБ)** (складає близько 75% від загального білірубіну крові – 1,7-17 мкмоль/л), є гідрофобним і тому не виділяється ні з жовчу, ні з сечею (не проходить через нирковий бар'єр), а також є токсичним, тому повинен знешкодитися в печінці, куди переноситься альбумінами.

**Зв'язаний білірубін (кон'югований)** називається **прямим (ПБ)** (25% від загального білірубіну), секретується в нормі гепатоцитами в жовч і лише в незначній кількості надходить у кров.

В клітинах печінки накопичується зв'язаний білірубін (ПБ), який поступає в жовчний міхур і входить до складу жовчних пігментів, що зафарбовують жовч. З жовчю зв'язаний білірубін поступає в кишечник, де розпадається до білірубіну і глюкуронової кислоти.

Білірубін піддається дії ферментів мікроорганізмів з утворенням мезобіліногену (уробіліноїдів), а потім стеркобіліногену. Невелика частина мезобіліногену всмоктується в кров і по ворітній вені доставляється в печінку, де розщеплюється до дипіролів і трипіролів. Більша ж частина мезобіліногену, перетворюючись в стеркобіліноген, в нижніх відділах товстої кишки всмоктується в кров і через систему гемороїдальних вен попадає у велике коло кровообігу і потім виводиться із сечею (в клінічній практиці це називається уробіліногеном). Уробіліноген сечі на повітрі окислюється в уробілін та надає сечі солом'яно-жовтого кольору. Частина стеркобіліногену виводиться з організму з калом і окислюється на повітрі в стеркобілін та надає йому характерного забарвлення. Таким чином, колір сечі і калу залежить від вмісту в них уробіліну та стеркобіліну і їх називають пігментами калу і сечі.

## **ПАТОЛОГІЯ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ. ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ**

Порушення обміну жовчних пігментів проявляється жовтяницями. Жовтушна пігментація шкіряних покривів, слизових оболонок і склер, як симптом клінічного прояву жовтяниці, проявляється при збільшенні вмісту білірубіну в сироватці крові вище 34,2 мкмоль/л.

До основних факторів, що викликають порушення обміну жовчних пігментів відносять наступні:

- 1) Порушений гемоліз еритроцитів;
- 2) Порушення синтезу білірубіну;
- 3) Порушення виділення зв'язаного білірубіну з гепатоцитів в жовчні капіляри;
- 4) Порушення жовчовиділення внаслідок обтурації позапечінкових жовчовивідних шляхів.

Залежно від первинної локалізації патологічного процесу і механізму виникнення виділяють такі види жовтяниці:

- 1) надпечінкова (гемолітична) жовтяниця;
- 2) печінкова (паренхіматозна, гепато-целюлярна) жовтяниця;
- 3) підпечінкова (механічна, холестатична) жовтяниця.

### *Гемолітична жовтяниця*

**Причини:** посилений гемоліз еритроцитів при отруєнні деякими хімічними речовинами, зокрема сульфаніламидами, променевому ураженні, переливанні несумісної крові, резус-конфлікті тощо.

При цьому в селезінці утворюється велика кількість **НБ** і печінка не в змозі його знешкодити, тому в крові підвищується рівень **НБ**, звідти він іде в тканини, так як є гідрофобним і не може виділятися з сечею, і виникає жовтяниця. При підвищенні рівня вільного білірубіну в крові здатність гепатоцитів перетворювати вільний білірубін в зв'язаний може зрости в 3 рази, чому сприяють такі причини, як надлишкове утворення його з вільного білірубіну за рахунок посилення функції гепатоцитів до процесів кон'югації. Оскільки в цьому випадку зростає утворення в печінці білірубін-диглюкуроніду (**ПБ**), який в більшій кількості надходить у кишечник, то значно підвищується виділення з організму стеркобіліну й уробіліну, що зумовлює більш інтенсивне забарвлення калу та сечі. Білірубін у сечі не виявляється.

Отже, кількість загального білірубіну при гемолітичній жовтяниці збільшена за рахунок вільного білірубіну (**НБ**). Кал та сеча – норма, або інтенсивніше забарвлені.

### *Паренхіматозна жовтяниця*

**Причини:** ураження клітин печінки (гепатоцитів) факторами токсичного, інфекційного характеру – вірусні гепатити А, В, С, D, E, F, G, лептоспіроз, цироз печінки, отруєння деякими гепатотропними отрутами (чотирихлористий вуглець, тетрахлоретан, сполуки миш'яку, фосфору тощо), в тому числі й деякими ліками.

У результаті ушкодження гепатоцитів порушується синтетична (кон'югаційна) функція печінки, здатність печінки утворювати білірубін-диглюкуронід (**ПБ**) внаслідок зменшення активності УДФ-глюкуронілтрансфери та секретувати його в жовч, тому в крові зростає рівень вільного білірубіну (**НБ**), оскільки він не в змозі знешкодитися в печінці, іде в тканини і виникає жовтяниця. У результаті пошкодження паренхіми печінки у жовч, в якій знаходиться **ПБ**, він надходить не тільки в жовчні капіляри, а й у кров, де збільшується концентрація також і прямого білірубіну (**ПБ**), який виділяється з сечею і надає їй темного кольору. Виведення стеркобіліну й уробіліну знижується, так як у кишечник потрапляє менше **ПБ**, тому кал буде світлий. Сеча темна за рахунок виділення з нею прямого білірубіну.

Отже, при печінковій жовтяниці в крові спостерігається значна гіпербілірубінемія в основному за рахунок **НБ**, хоча підвищений також рівень **ПБ**. Сеча темна, кал світлий.

Іноді в сечі хворих на гепатит при невеликій жовтяниці (чи повній її відсутності) знаходять надзвичайно високу кількість уробіліногену (мезобіліногену), що є наслідком порушення розщеплення його в гепатоцитах до три- і дипіролів. Уробіліноген потрапляє у велике коло кровообігу і виділяється із сечею.

При паренхіматозній жовтяниці підвищуються всі показники печінкових

проб: активність ферментів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутаматтрансферази. Порушується білково-синтетична функція печінки, знижується вміст альбумінів та активність холінестерази, знижується вміст  $\beta$ -ліпопротеїнів. З'являється диспротеїнемія з підвищенням  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулінів. Підвищуються проби на колоїдостійкість білків (тимолова проба), яка зростає у дожовтрянничний період. Знижується рівень сечовини, але рівень залишкового азоту може зрости за рахунок азоту амінокислот. Порушуються процеси етерифікації і співвідношення вільного і естерифікованого холестерину. Рівень заліза сироватки крові підвищується, так як воно поступає в кров із зруйнованих клітин і не засвоюється ушкодженими клітинами печінки. Падає активність факторів протромбінового комплексу (фібриноген, протромбін), але зростає фібринолітична активність крові.

При хронічних гепатитах, особливо в період загострення також може спостерігатися порушення обміну жовчних пігментів.

### *Механічна жовтяниця*

**Причини:** механічні перешкоди відтоку жовчі – здавлення жовчних шляхів ззовні (пухлиною головки підшлункової залози, запаленою тканиною, рубцем) або закупорка її (каменем, гельмінтами), порушення іннервації жовчних шляхів – гіпер- або гіпокінетична дискінезія (наприклад, зменшення жовчовиділення при спазмі сфінктера шийки жовчного міхура).

При цьому клітини печінки не ушкоджені. Вони продовжують перетворювати вільний білірубін у зв'язаний. Але внаслідок обтурації жовчовивідних шляхів розвивається холестази і зв'язаний білірубін накопичується з жовчю у жовчних капілярах, протоках і жовчному міхурі. По мірі розвитку жовтяниці і накопичення жовчі, печінкові клітини починають здавлюватись, жовчовивідні капіляри розтягуються. Виникає можливість попадання зв'язаного білірубину в кров і звідти в сечу. Кількість загального білірубину в крові підвищується за рахунок зв'язаного (**ПБ**), в меншій мірі збільшується концентрація непрямого білірубину (**НБ**). Зв'язаний білірубін, як водорозчинна речовина попадає в сечу і її реакція на жовчні пігменти стає позитивною.

У тонкий кишечник білірубін та його похідні не поступають. Уробілін і стеркобілін не утворюються. Реакція на уробілін, а вірніше, на стеркобілін буде негативною, а у великій кількості екскретується із сечею прямий білірубін і вона набуває кольору темного пива з яскраво-жовтою піною за рахунок жовчних кислот. Кал, у якому відсутні жовчні пігменти, стає сірувато-білим (ахолічним), а також жирним (стеаторея).

Отже, при механічній жовтяниці в крові гіпербілірубінемія в значній мірі за рахунок **ПБ**, хоча підвищений і **НБ**. Кал ахолічний у поєднанні зі стеатореєю, сеча темна і піниста.

Крім порушень в обміні жовчних пігментів виявляється підвищення активності таких ферментів, як лужна фосфатаза, лактадегідрогеназа, підвищується вміст холестерину, церулоплазміну.



Таким чином, диференційний діагноз різних захворювань печінки базується не тільки на визначенні жовчних пігментів, а й інших показниках печінкових проб.

Таблиця 1

**Дифдіагностика жовтяниць**

<b>Вид жовтяниці</b>	<b>Кров</b>	<b>Сеча</b>	<b>Кал</b>
<b>Гемолітична</b>	↑НБ	Норма або інтенсивніше забарвлена	Норма або інтенсивніше забарвлений
<b>Паренхіматозна</b>	↑↑НБ, ↑ПБ	Темна	Світлий
<b>Механічна</b>	↑НБ, ↑↑ПБ	Темна і піниста (кольору темного пива)	Ахолічний (білий), стеаторея

*Ферментативні (спадкові) жовтяниці*

**Причини:** генетичні ензимопатії, спричинені порушенням експресії генів, які відповідають за синтез у гепатоцитах ферментів кон'югації білірубину (**УДФ-глюкуронілтрансферази та/або УДФГ-дегідрогенази**, що утворює УДФГК з УДФ-глюкози).

При цьому вільний (**НБ**) білірубін накопичується в сироватці крові в надмірній кількості, може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і відкладатися в базальних гангліях та ядрах стовбура мозку, спричиняючи важкі неврологічні порушення ("ядерна жовтяниця").

Відомі спадкові порушення надходження некон'югованого білірубину з плазми в клітини печінки та процесу кон'югації білірубину внаслідок дефекту глюкуронілтрансферази (синдроми Жільбера-Мейленграфта, Кріглера-Найяра). У крові хворих підвищується вміст непрямого білірубину. Зустрічаються також спадкові гіпербілірубінемії, зумовлені переважним підвищенням у крові кон'югованого (прямого) білірубину (синдроми Дабіна-Джонсона, Ротора). Молекулярний механізм цих захворювань невідомий.

*Синдром Криглера-Найяра* – жовтяниця, що спричинена недостатністю синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази ("кон'югаційна жовтяниця").

*Хвороба Жільбера* – патологічний стан, який є гетерогенною групою порушень, спричинених як блоком синтезу УДФ-глюкуронілтрансферази, так і порушенням здатності гепатоцитів до поглинання білірубину з крові ("абсоційна жовтяниця")

*Синдром Дабіна-Джонсона* – жовтяниця, пов'язана з порушенням транспорту білірубін-глюкуроніду з гепатоцитів у жовч ("екскреторна жовтяниця").

### *Фізіологічна жовтяниця новонароджених*

**Причина:** запізнiле включення генiв, що кодують синтез **УДФ-глюкуронiлтрансферази**.

У новонароджених дiтей обмежена здатнiсть утворювати бiлiрубiн-диглюкуронiд i в кровi може рiзко зростати концентрацiя непрямого бiлiрубiну. Здатнiсть печiнки кон'югувати бiлiрубiн швидко зростає протягом перших декiлькох днiв життя i тому жовтяниця новонароджених дiтей у бiльшостi випадкiв самовiльно зникає.

У тяжких випадках жовтяницi новонароджених, особливо недоношених дiтей, бiлiрубiн проявляє токсичну дiю на мозок, що може призвести до незворотних розладiв нервової системи i розумової вiдсталостi. Для лiкування дiтей iз тяжкими гiпербiлiрубiнемiями виконують масивне переливання кровi, застосовують лiкарські препарати (**барбiтурати, фенобарбiтал**), якi iндукують синтез у печiнцi УДФ-глюкуронiлтрансферази, опромiнюють УФ-свiтлом, яке сприяє розпаду бiлiрубiну до водорозчинних продуктiв.

## **ДЕЯКІ ПИТАННЯ ПАТОХІМІЇ ПЕЧІНКИ**

### **Ферменти у діагностиці захворювань печінки**

Домiнуюче значення в лабораторнiй дiагностицi захворювань печiнки має визначення активностi ферментiв, синтез яких здiйснюється гепатоцитами та клiтинами епiтелiю жовчних протокив. У клiнiчнiй практицi ферменти можуть бути умовно роздiленi на секреторнi, екскреторнi та iндикаторнi.

**Секреторнi** – синтезуються гепатоцитами та в здорових людей видiляються в плазму, виконуючи в нiй певнi функцiї. До секреторних ферментiв вiдносять ХЕ, церулоплазмiн, про- та частково антикоагулянти. Активнiсть ХЕ у кровi при захворюваннях печiнки знижується внаслiдок порушення її синтезу.

**Екскреторнi** – утворюються в печiнцi та частково в iнших тканинах, у тому числi у жовчовивiдних протоках, i за звичайних умов видiляються iз жовчю. До екскреторних ферментiв належать ЛФ, ГГТП, ЛАП, 5'-НТ.

Найбiльшу групу дiагностично важливих ферментiв становлять **iндикаторнi** ферменти, до яких належать АлАТ, АсАТ, ЛДГ та ГлДГ.

У свою чергу їх можна умовно роздiлити за локалiзацiєю на такi групи:

- 1) *унiверсально-поширенi ферменти*, активнiсть яких виявляється не лише в печiнцi, а й в iнших органах – аминотрансферази, ФДФА;
- 2) *печiнково-специфiчнi (органоспецифiчнi)* – ферменти, активнiсть яких виключно або максимальнo реєструється в печiнцi. До них належать уроканiназа, орнiтинкарбамоiлтрансфераза, аргiназа, Ф-1-ФА, СДГ та iншi;
- 3) *клiтинно-специфiчнi бiокаталiзатори* – переважно локалiзуються в гепатоцитах, у купферiвських клiтинах або холангiоцитах (5'-НТ, ЛФ, ГГТП);
- 4) *органело-специфiчнi* – є маркерами певних компартментiв гепатоциту: цитоплазматичнi, мiтохондрiальнi, мiтохондрiально-цитоплазматичнi, лiзосомальнi, мiкросомальнi та iншi. Цим ферментам притаманнi

внутрішньоклітинні каталітичні ефекти, і вони є найбільш діагностично важливими. За фізіологічних умов активність деяких із них (ЛДГ, ФДФА, АсАТ, АлАТ) в плазмі крові низька, а при глибоких ушкодженнях печінки – збільшується. Очевидно, що спектр ферментів плазми за нормальних умов залежить від їх клітинного набору в гепатоциті та здатності до проникнення через клітинну мембрану та мембрани органел.

Для розв'язання різних діагностичних задач у гепатології застосовується більше двох десятків ферментів.

*Характеристика деяких ферментів, які найбільш часто використовуються для діагностики захворювань гепатобіліарної системи.*

**Амінотрансферази.** Каталізують реакції перенесення  $\alpha$ -аміногрупи від амінокислоти на  $\alpha$ -вуглецевий атом  $\alpha$ -кетокислоти, в результаті чого утворюється  $\alpha$ -кетаналог вихідної амінокислоти та нова амінокислота. Коферментом у реакціях трансамінування є піридоксальфосфат – похідне від вітаміну В<sub>6</sub>. Найбільш важливе діагностичне значення серед амінотрансфераз має аланінамінотрансфераза – АлАТ (2.6.1.2) та аспартатамінотрансфераза – АсАТ (2.6.1.1). АсАТ каталізує оборотну реакцію перенесення аміногрупи від аспарагінової кислоти на  $\alpha$ -кетоглутарат із утворенням оксалоацетату та глутамінової кислоти. АлАТ – фермент, що каталізує перенесення аміногрупи від аланіну на  $\alpha$ -кетоглутарат із утворенням пірувату та глутамінової кислоти. Реакції трансамінування універсальні для всіх тканин, але найбільш інтенсивно здійснюються в печінці, тому вони широко використовуються для діагностики захворювань цього органа. АлАТ та АсАТ є найчутливішими індикаторами ушкодження паренхіми печінки і застосовуються для ранньої діагностики. Особливо надійною в цьому відношенні є АлАТ, яка з високою частотою виявляє дифузне ураження паренхіми печінки (майже у 100% хворих, у тому числі й при безжовтяничних і безсимптомних варіантах).

Активність АлАТ, що перевищує в 10 і більше разів верхню границю норми, спостерігається переважно при гострих гепатитах (вірусному й токсичному), підвищення активності ферменту в 5-10 разів характерно для гострих гепатитів (вірусного, алкогольного, лікарського), загострення хронічного активного гепатиту та пухлин печінки. Показники, що перевищують норму в 1,5-5 разів, спостерігаються при всіх перелічених вище захворюваннях, а також у перший тиждень обтурації загальної жовчної протоки.

Активність АсАТ змінюється так само, але з меншою частотою виявлення та більш низьким рівнем зміни активності.

**Лужна фосфатаза.** Каталізує гідроліз ефірів фосфорної кислоти. ЛФ (3.1.3.1) – рутинний ферментний тест, що часто використовується з диференціально-діагностичною метою. Для механічної жовтяниці характерне значне зростання активності ферменту, у той час як при гепатитах підвищення її менш виражене. За контрастністю змін поступається сорбітолдегідрогеназі, тому часто при розмежуванні вказаних жовтяниць перевагу віддають останньому ферменту.

Помітне збільшення активності ЛФ спостерігається при біліарних цирозах печінки, особливо злякисних новоутвореннях (метастатичні та первинні карциноми печінки). Оскільки ЛФ виводиться з печінки із жовчю, то збільшення активності цього ферменту завжди свідчить про обтурацію жовчовивідних шляхів незалежно від місця її виникнення.

**Холінестераза** (псевдохолінестераза, ХЕ) – гідролітичний фермент, який розщеплює як холінові, так і нехолінові ефіри. ХЕ (3.1.1.8), як і ЛФ – рутинний тест, що давно апробований при захворюваннях печінки. Цей тест використовується для лабораторної діагностики синдрому гепатодепресії. На відміну від інших ферментів активність ХЕ знижується при ураженнях паренхіми печінки. Найбільш значне зниження ХЕ характерне для тяжких паренхіматозних ушкоджень і цирозів печінки.

**Сорбітолдегідрогеназа.** СДГ (1.1.1.14) – специфічний для печінки фермент, що каталізує оборотне перетворення сорбітолу на фруктозу. У нормі в сироватці крові активність СДГ дуже низька, при паренхіматозних ушкодженнях печінки збільшується в 5-20 разів. За чутливістю фермент поступається амінотрансферазам, тому для ранньої діагностики є малоінформативним. Однак СДГ має велике діагностичне значення при розмежуванні паренхіматозної та механічної жовтяниць. Так, при неускладненій запальним процесом механічній жовтяниці активність СДГ у сироватці крові залишається в межах норми і різко збільшується при гострому гепатиті. Це забезпечує цьому ферментному показнику високу надійність та інформативність порівняно з іншими ферментами, які використовуються з цією метою (ЛФ, 5'-НТ та ін.).

**Лактатдегідрогеназа.** ЛДГ (1.1.1.27) – гліколітичний цитозольний цинквмісний фермент, що каталізує оборотну реакцію перетворення лактату до піровиноградної кислоти. За чутливістю при захворюваннях печінки ЛДГ подібно до СДГ поступається амінотрансферазам. Оскільки ЛДГ міститься практично в усіх тканинних структурах, то вона має низькі диференціально-діагностичні можливості. Самостійного значення не має. На цей час у гепатології частіше використовуються ізоферменти ЛДГ.

Велику діагностичну цінність має термолабільний ізофермент ЛДГ<sub>5</sub>. Його розглядають як гепатоспецифічний показник, оскільки за допомогою ЛДГ<sub>5</sub> виявляють навіть незначні зміни в гепатоцитах. Визначення ізоферментного спектра ЛДГ має значення при хронічних захворюваннях печінки як критерій активності процесу. Так, вимірювання вмісту ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>5</sub> виявилось надійнішим й інформативнішим показником у цих випадках, ніж визначення активності амінотрансфераз та інших ферментів.

Заслуговує на увагу також дослідження ізоферментів ЛДГ для оцінки вираженості структурних ушкоджень серцевого м'яза і печінки у групі захворювань з ураженням цих органів. Так, підвищення ЛДГ<sub>4</sub> і ЛДГ<sub>5</sub> у сироватці крові хворих на інфаркт міокарда, хронічну коронарну недостатність, міокардит свідчить про ступінь ураження печінки ("шокова", або "застійна" печінка), а збільшення ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub> при гепатитах - про вираженість дистрофічних змін у міокарді.

**Альдолаза, або фруктозо-1,6-дифосфатальдолаза.** ФДФА (4.1.2.13) – гліколітичний фермент, що каталізує розщеплення фруктозо-1,6-дифосфату на дві молекули фосфотріоз (діоксиацетонфосфат і гліцеральдегід-3 фосфат). Діагностична значущість цього ферменту подібна до ЛДГ. За чутливістю поступається амінотрансферазам. Має значення як один з індикаторних показників для лабораторної діагностики синдрому цитолізу.

**Алкогольдегідрогеназа.** АДГ (1.1.1.1) каталізує окиснення етанолу до ацетальдегіду. Є синергістом ацетальдегіддегідрогенази, що розщеплює токсичний ацетальдегід до нейтральних продуктів. Якщо активність АДГ значно перевищує активність ацетальдегіддегідрогенази, то відбувається накопичення ацетальдегіду, який виявляє різку цитотоксичну дію.

У I та II стадіях алкоголізму активність АДГ, як правило, підвищена, в III – починає знижуватися, внаслідок чого переносимість алкоголю значно зменшується. При гострому та активному хронічному гепатитах, цирозі печінки рівень ферменту значно збільшується. При прогресуючому алкогольному цирозі активність АДГ знижується до дуже низьких значень.

**Глутаматдегідрогеназа.** ГДГ (1.4.1.2) – індикаторний фермент цитолізу при гострому гепатиті, загостреннях хронічного гепатиту та особливо цирозу печінки. Разом із тим чітко підвищується при гострій жовчній гіпертензії обтураційного характеру. Підвищення активності ГДГ спостерігається при пухлинах печінки, гострому отруєнні алкоголем. Диференціально-діагностичну цінність ГДГ набуває в поєднанні з СДГ. Із цією метою розраховують коефіцієнт СДГ/ГДГ, який при механічній жовтяниці становить нижче, а при гепатиті – вище 0,5.

**5'-нуклеотидаза.** 5'-НТ (3.1.3.5) – каталізує гідроліз нуклеотидів, сконцентрована переважно в жовчних капілярах і синусоїдних мембранах. Є індикатором холестазу. Змінюється аналогічно ЛФ, але є більш специфічною, оскільки її активність не підвищується при захворюваннях кісток та інших патологічних процесах, що супроводжуються гіперфосфатаземією.

**$\gamma$ -глутамілтранспептидаза.** ГГТП (2.3.2.2) – каталізує реакцію перенесення  $\gamma$ -глутамілового залишку глутамінової кислоти на акцепторний пептид або на  $\alpha$ -амінокислоту. Активність ГГТП підвищується поряд з ЛАП, 5'-НТ, ЛФ при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів з явищами холестазу. При гострому вірусному гепатиті підвищення активності ГГТП настає пізніше й не досягає такого рівня, як АЛАТ, але зате пізніше й нормалізується, що дає можливість використовувати цей фермент як більш надійний критерій одужання хворого.

**Орнітинкарбамоілтрансфераза.** ОКТ (2.1.3.3) – специфічний для печінки фермент, що бере участь у циклі синтезу сечовини, забезпечуючи перетворення орнітину в цитрулін. 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 в лабораторну практику.

Великого поширення в диференційній діагностиці захворювань печінки також набув спосіб **зіставлення ступеня підвищення активності ферментів**, що мають різну локалізацію в гепатоциті та відображають різні сторони функціональної активності ушкоджень клітини.

При захворюваннях печінки використовують **коефіцієнт де Ріса (співвідношення активності АсАТ/АлАТ)**. Співвідношення АсАТ/АлАТ більше 2 характерне для алкогольного ураження, а менше 1 – для вірусного гепатиту, холестатичного синдрому. У більшості випадків вірусного гепатиту співвідношення АсАТ/АлАТ залишається нижче 1. При вірусному гепатиті в десятки разів зростає активність АлАТ. При гострому алкогольному гепатиті активність АсАТ вище АлАТ, при цьому активність обох ферментів не перевищує 500-600 МО/л. У пацієнтів із токсичним гепатитом, інфекційним мононуклеозом, внутрішньопечінковим холестазом, при цирозі, метастазах у печінку, інфаркті міокарда активність АсАТ вища, ніж активність АлАТ. Активність АлАТ і АсАТ збільшується при прийманні еритроміцину, парааміносаліцилової кислоти, діабетичному кетоацидозі, псоріазі, її також використовують для ранньої діагностики безжовтяничного гепатиту.

У диференційній діагностиці патології печінки важливо досліджувати співвідношення активності ізоферментів ЛДГ. Збільшення відносної активності ізоферменту ЛДГ<sub>5</sub> характерно для ураження гепатоцитів. Гіперферментемію ЛДГ спостерігають при гострому вірусному, лікарському та гіпоксичному гепатиті, серцевій недостатності, цирозі печінки та позапечінковому холестазі, а також при зниженні осмотичної резистентності еритроцитів і гемолізі. Тривале підвищення активності ізоферментів ЛДГ<sub>5</sub> та ЛДГ<sub>4</sub> дає підстави передбачити наявність метастазів у печінку.

#### *Основні ферментні маркери різних уражень печінки*

- 1) **АсАТ** – маркер цитолізу при дифузних запальних захворюваннях печінки (гострий гепатит, загострення хронічного гепатиту); ступінь підвищення відображає тяжкість цитолізу.
- 2) **АлАТ** – основний маркер цитолізу при дифузних запальних захворюваннях печінки.
- 3) **ЛДГ, ЛДГ<sub>5</sub>** – маркер цитолізу при дифузних запальних захворюваннях печінки (гострий гепатит, загострення хронічного гепатиту); ступінь підвищення відображає тяжкість цитолізу.
- 4) **Холінестераза** – маркер гепатодепресивного синдрому; ступінь зниження активності холінестерази перебуває в прямій залежності від тяжкості ураження печінки, зниження її білоксинтезуючої функції.
- 5) **Лужна фосфатаза** – маркер холестазу; рівень лужної фосфатази підвищується при холестатичних захворюваннях (холестатичний гепатит, біліарний цироз).
- 6) **Гамма-глутамілтранспептидаза** – маркер внутрішньо- і позапечінкового холестазу; підвищення рівня патогномічне також для алкогольних уражень печінки.

## Синдромна діагностика при патології печінки

У більшості випадків захворювань печінки етіологічний фактор залишається поза рамками діагностики, і клінічні біохіміки формують діагноз на основі синдромальної діагностики.

Основні патологічні процеси об'єднують у такі лабораторні синдроми з урахуванням індикаторних тестів:

- 1) Цитолітичний (відображає некроз і запалення гепатоцитів, свідчить про активність ЦП) – підвищення рівня сироваткових трансаміназ.
- 2) Холестатичний (внутрішньопечінковий холестаза, відображає порушення секреції жовчі у жовчних капілярах) – підвищення рівня лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, холестерину, білірубіну (прямого), жовчних кислот.
- 3) Гепатопривний (зниження білоксинтезуючої функції печінки) – зниження протромбіну, фібриногену, загального білка, диспротеїнемія; збільшення показників тимолової і сулемової проб.
- 4) Печінкова гіперазотемія (прояв критичного зниження детоксикаційної функції печінки) клінічно реалізується у вигляді печінкової енцефалопатії та гепаторенального синдрому.
- 5) Імунозапальний (відображає ступінь аутоімунних процесів) – гіпергаммаглобулінемія і гіперімуноглобулінемія, зниження альбуміноглобулінового коефіцієнта, підвищення показників тимолової проби.
- 6) Портальна гіпертензія (класичний синдром, характерний для цирозу печінки) – набряково-асцитичний синдром, симптоми, пов'язані з розширенням порто-кавальних анастомозів і шунтуванням крові.
- 7) Гіперспленізм (підвищення функції селезінки, часто поєднується зі спленомегалією) — анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.
- 8) Синдром патологічної регенерації і пухлинного росту (при цирозі розвивається рідко) — підвищення рівня онкомаркерів ( $\alpha$ -фетопротеїну), відповідні інструментальні дані.

### *Критерії основних лабораторних синдромів при патології печінки*

- 1) **Синдром цитолізу** (індикаторні ферменти): АлАТ↑; АсАТ↑; альдолаза↑; глутаматдегідрогеназа↑; орнітин-карбамілтрансфераза↑; ЛДГ (5-та фракція)↑; залізо↑; вітамін В<sub>12</sub>↑; вільний та зв'язаний білірубін↑.
- 2) **Синдром холестазу** (екскреторні ферменти): лужна фосфатаза↑; 5-нуклеотидаза↑; гамма-глутамілтранспептидаза↑; холестерин↑; зв'язаний білірубін↑; жовчні кислоти↑.
- 3) **Синдром імунного запалення**: загальний білок↑; гамма-глобуліни (абсолютні і відносні)↑; IgG, IgA, IgM↑; осадові проби↑; ревматоїдний фактор+; антитіла до мітохондрій+ (первинний біліарний цироз); реакція Вассермана+; ANA+, SMA+ (I тип аутоімунного хронічного гепатиту); анти-LKM-1+ (II тип аутоімунного хронічного гепатиту); анти-SLA+, анти-LP+ (III тип аутоімунного хронічного гепатиту).

- 4) **Синдром недостатності синтетичної функції печінки** (інкреторні ферменти): холінестераза↓; церулоплазмін↓; холестерин↓; загальний білок↓; альбуміни↓; гамма-глобуліни↓; протромбін↓; фібриноген↓. Патологічні результати навантажувальних проб (бромсульфаленова, ін.).
- 5) **Синдром печінкової гіперазотемії** (при гепатаргії або шунтуванні кровообігу в печінці): аміак↑; загальний амінний азот↑; феноли↑; індикан↑; ароматичні амінокислоти↑.

*Інтерпретація лабораторних даних при патології печінки*

- 1) Підвищення активності АсАТ, АлАТ – характеризують цитоліз – ураження гепатоцитів, часто >1, при алкогольному цирозі в результаті дефіциту вітаміну В<sub>6</sub>.
- 2) Підвищення лужної фосфатази, гамма-глутамінтрансферази – характеризують холестаза.
- 3) Зниження рівня альбумінів – зниження синтетичної функції печінки, надходження в асцитичну рідину та інтерстицій (збільшується при запаленні печінки).
- 4) Підвищення рівня білірубіну – холестаза, зниження екскреторної функції гепатоцитів і нирок (посилюється при системному запаленні).
- 5) Зменшення протромбінового часу – зниження печінкою протромбінотворюючої функції печінки.
- 6) Гіперімуноглобулінемія (збільшення IgG) – скид портальної венозної крові, яка переносить антиген у напрямку до лімфоїдних тканин, що призводить до стимуляції плазмоцитів.
- 7) Гіпернатріємія – неможливість екскреції вільної рідини нирками внаслідок підвищеної активності антидіуретичного гормону.
- 8) Анемія – характеризує дефіцит фолатів, гіперспленізм, пряму токсичну дію (алкоголю), шлунково-кишкову кровотечу.
- 9) Тромбоцитопенія – супроводжується гіперспленізмом, дисфібриногенемією, зниженням продукції тромбопоєтину печінкою.
- 10) Підвищене сироваткове залізо, феритин – некроз гепатоцитів (гемохроматоз, вторинне накопичення заліза у печінці).
- 11) Підвищений гамма-глобулін – імунні (аутоімунні) порушення.



## СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ

1. Хвора М. доставлена ШМД до приймального відділення. З анамнезу: укус невідомої змії. Об'єктивно: жовтяниця. Результати біохімічного дослідження крові: білірубін загальний – 95 мкмоль/л, неконьюгований – 78 мкмоль/л. Сеча та кал інтенсивно забарвлені, але білірубін у сечі відсутній.

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Який рівень прямого білірубину у даної хворої?*
- б) Назвіть вид жовтяниці. Які ще причини такого виду жовтяниць можуть бути?*
- в) Яка причина інтенсивного забарвлення кала та сечі?*
- г) Чому в сечі відсутній вільний білірубін?*
- д) Які ензимопатії можуть бути причиною виникнення такого виду жовтяниць? Які умови необхідні для клінічного прояву цих ензимопатій?*

2. У пацієнта Н. із холелітазом відмічається пожовтіння склер та шкірних покривів, свербіж шкіри. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін – 162 мкмоль/л, прямий – 120 мкмоль/л. Сеча кольору «темного пива», уробілін в сечі відсутній, кал ахолічний.

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Назвіть вид жовтяниці.*
- б) Які причини зміни кольору сечі та кала? Чому в сечі відсутній уробілін?*
- в) Рівень яких ферментів плазми буде підвищений в даному випадку?*
- г) Яка причина шкірного свербіжжю?*
- д) Які причини холелітазу?*

3. Хвора Л. поступила в інфекційну лікарню, де їй було діагностовано вірусний гепатит А. Результати біохімічного дослідження крові: загальний білірубін – 140 мкмоль/л, зв'язаний – 93 мкмоль/л. Сеча кольору «темного пива».

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Назвіть вид жовтяниці.*
- б) Які причини зміни кольору сечі?*
- в) Рівень яких ферментів плазми буде підвищений в даному випадку?*
- г) Які ще причини такого виду жовтяниць можуть бути?*
- д) Порівняйте фізико-хімічні властивості прямого та непрямого білірубину.*

4. У хворої К., яка повернулася з Африки, діагностовано малярію. Після початку етіотропної терапії в неї розвинулась жовтяниця. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін – 80 мкмоль/л, прямий – 6 мкмоль/л. Сеча і кал темного кольору, в сечі виявляється гемоглобін (гемоглобінурія).

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Який рівень непрямого білірубину у даної хворої?*
- б) Назвіть вид жовтяниці. Які ще причини такого виду жовтяниць можуть бути?*

- в) Вкажіть причину розвитку жовтяниці в даному випадку.*
- г) Яка причина інтенсивного забарвлення кала та сечі?*
- д) В чому полягає процес детоксикації білірубіну?*

5. Пацієнт Б. звернувся до гастроентеролога зі скаргами на важкість у правому підребер'ї, диспептичні прояви. Об'єктивно: субіктеричність склер, шкіра звичайного кольору. Результати біохімічного дослідження крові: білірубін прямий – 11 мкмоль/л, непрямий – 38 мкмоль/л. Результати інших досліджень в межах норми. Діагностовано синдром Жильбера.

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Який рівень загального білірубіну у даного пацієнта?*
- б) Вкажіть причину розвитку жовтяниці в даному випадку.*
- в) Вкажіть лікарський засіб, який може зменшити вказані порушення. Який механізм його дії щодо зменшення рівня гіпербілірубінемії?*
- г) Чому в нормі в сечі відсутній вільний білірубін?*
- д) Перерахуйте інші види спадкових порушень пігментного обміну.*

6. У новонародженої дитини відмічається прогресуюче наростання жовтяниці та симптоми ураження центральної нервової системи. Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін – 351 мкмоль/л, кон'югований – 0 мкмоль/л. Рівень еритроцитів у межах норми, гемолізу не виявлено.

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Назвіть вид жовтяниці.*
- б) В чому полягає процес детоксикації білірубіну?*
- в) Вкажіть механізм нейротоксичної дії непрямого білірубіну.*
- г) Вкажіть лікарський засіб, який може зменшити вказані порушення. Який механізм його дії щодо зменшення рівня гіпербілірубінемії?*
- д) Яка найбільша частина причин виникнення гемолізу еритроцитів у новонароджених?*

7. Після переливання донорської крові у пацієнта піднялась температура тіла, виникли болі у поперековій ділянці, розвинулась жовтяниця. Результати біохімічного дослідження крові: білірубін загальний – 113 мкмоль/л, прямий – 6 мкмоль/л. Сеча та кал інтенсивно забарвлені.

- а) Прокоментуйте результати біохімічних досліджень. Який рівень непрямого білірубіну у даного пацієнта?*
- б) Назвіть вид жовтяниці та причину її виникнення.*
- в) Яка причина інтенсивного забарвлення кала та сечі?*
- г) Що спричиняє послідовну зміну забарвлення в ділянках гематом (синців)?*
- д) В чому полягає процес детоксикації білірубіну?*

8. Пацієнтка А. звернулась до гастроентеролога поліклініки зі скаргами на болі у правому підребер'ї. При лабораторному дослідженні виявлено зростання активності лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові.

- а) Назвіть найбільш ймовірний патологічний стан у хворі.*
- б) Як саме за даної патології змінюється вміст білірубіну та його фракцій?*
- в) На патологію яких органів/тканин, крім гепатобіліарної системи, може вказувати збільшення активності лужної фосфатази?*
- г) Гіповітаміноз яких вітамінів і чому слід очікувати в даному випадку?*
- д) З якої речовини в печінці синтезуються жовчні кислоти? З якими речовинами вони зв'язані у складі жовчі?*

9. При лабораторному дослідженні сироватки крові встановлено: активність АЛТ – 1,07 ммоль/(год·л), АСТ – 0,41 ммоль/(год·л).

- а) Прокоментуйте результати аналізу. Розрахуйте коефіцієнт де Рітіса.*
- б) Для чого використовують вищевказаний коефіцієнт? Патологія якого органу, в даному випадку, найбільш ймовірна.*
- в) Дослідження активності яких ферментів дозволить підтвердити діагноз?*
- г) До якого класу ферментів відносяться АСТ та АСЛ? Який вітамін виступає в ролі коферменту вищевказаних ферментів?*
- д) Які існують ізоферментні форми АСТ?*

10. При лабораторному дослідженні сироватки крові встановлено: активність АЛТ – 0,40 ммоль/(год·л), АСТ – 1,15 ммоль/(год·л).

- а) Прокоментуйте результати аналізу. Розрахуйте коефіцієнт де Рітіса.*
- б) Для чого використовують вищевказаний коефіцієнт? Патологія якого органу, в даному випадку, найбільш ймовірна.*
- в) Дослідження активності яких ферментів дозволить підтвердити діагноз?*
- г) За якого етіологічного фактору (причини) патології печінки активність АСТ буде вище, ніж активність АЛТ?*
- д) Визначення якого ферменту дозволить підтвердити або спростувати вищевказану причину патології печінки?*

11. Хворий П. перебуває на стаціонарному лікуванні з приводу цирозу печінки. Об'єктивно: набряки нижніх кінцівок. Результати біохімічного дослідження крові: загальний білок – 48 г/л, альбумін – 27 г/л.

- а) Прокоментуйте результати аналізу. Яка функція печінки порушена в даного хворого?*
- б) Поясніть механізм виникнення набряків.*
- в) Що таке тимолова проба? За яких умов збільшується її показник?*
- г) Яка причина виникнення коагулопатій при захворюваннях печінки?*
- д) Як змінюється тривалість дії та токсичність аспірину за цих умов, якщо у крові він зв'язується з альбумінами?*

12. Пацієнт С. перебуває на стаціонарному лікуванні з приводу цирозу печінки. Скарги на порушення сну: сонливість вдень, неможливість заснути вночі. Об'єктивно: загальмований, слабо доступний контакту. При лабораторному дослідженні виявлено: вміст сечовини – 2,0 ммоль/л, аміаку – 75 ммоль/л.

- а) Прокоментуйте результати аналізу. Яка функція печінки порушена в даного хворого?*
- б) Яке ускладнення цирозу виникло у хворого?*
- в) Охарактеризуйте механізм токсичної дії аміаку на нервову систему.*
- г) Які амінокислоти беруть участь в знешкодженні аміаку в організмі?*
- д) Що таке проба Квіка і для чого вона використовується?*

13. Пацієнт О. хворіє на цукровий діабет II типу близько 5 років. Звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на важкість у правому підребер'ї. Результати лабораторних досліджень печінки в межах норми. На УЗД: гепатомегалія, печінка гіперехогенна. Вживання алкоголю заперечує. Маркери вірусних гепатитів негативні.

- а) Яка патологія печінки найбільш ймовірна?*
- б) Поясніть механізм виникнення вищевказаної патології.*
- в) Які показники ліпідограми за даної патології найбільш очікувані?*
- г) Перерахуйте ліпотропні речовини.*
- д) До якого типу порушень кислотно-лужної рівноваги призводить посилений синтез кетонових тіл в печінці.*

14. Хворий П. з цирозом печінки, портальною гіпертензією, асцитом та набряками нижніх кінцівок тривалий час приймає діуретики (спіронолактон, фуросемід). Скаржить на збільшення молочних залоз. Об'єктивно: гінекомастія. Також звертають на себе увагу телеангіектазії та геморагії у місці ін'єкцій.

- а) Порушення знешкодження якого ендogenous метаболіту може бути порушено у даного хворого?*
- б) При коньюгації з якою сполукою знешкоджується вищевказаний метаболіт?*
- в) Яка причина зниження онкотичного тиску плазми при патології печінки?*
- г) Що таке тимолова проба? За яких умов збільшується її показник?*
- д) Яка причина виникнення геморагій при патології печінки?*

15. Пацієнтка Л. перебуває на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні. В неї наявні нервово-психічні порушення, ураження печінки, портальна гіпертензія. При огляді рогівки спостерігаються кільця Кайзера-Флайшера.

- а) Яке захворювання в даної пацієнтки найбільш ймовірне?*
- б) Рівень якого білка необхідно визначити для підтвердження діагнозу?*
- в) Яка функція даного білка? До якої фракції білків він відноситься?*
- г) Обмін якого мікроелементу порушений за даних умов та як зміниться його вміст в плазмі крові та сечі?*
- д) Яка патологія печінки виникає при накопиченні в ній заліза? У складі якого білка накопичується залізо?*

16. Дитина квола, апатична. Печінка збільшена і при біопсії виявлено значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижче норми.

- а) У чому причина пониженої концентрації глюкози в крові в даному випадку?*
- б) До якої групи захворювань відноситься дана патологія?*
- в) Яким чином інсулін, глюкагон та адреналін впливають на метаболізм глікогену?*
- г) За яких умов глікогеноліз в печінці буде стимулювати саме глюкагон? А за яких умов адреналін?*
- д) Який продукт розпаду жиру може бути використаний в якості субстрату для глюконеогенезу? Що таке цикл Корі?*

17. Пацієнт К., який зловживає алкоголем, скаржиться на розлади сну. Було призначено фенобарбітал, який у терапевтичній дозі не дав клінічного ефекту.

- а) Яке явище відмічається за цих умов?*
- б) Вкажіть причину його виникнення.*
- в) Яке клінічне значення цього явища для лікарів? Що потрібно враховувати при використанні наркозу в таких пацієнтів?*
- г) Перерахуйте типи реакцій 1 фази біотрансформації ксенобіотиків в печінці.*
- д) Який основний тип хімічної реакції відбувається за участі цитохрому Р450? Для синтезу яких речовин він використовується?*

18. В процесі дезалкілування кодеїну відбувається утворення значно сильнішого наркотичного анальгетика морфіну.

- а) Яка фаза біотрансформації має місце за цих умов?*
- б) Назвіть ферменти та коферменти, які забезпечують це перетворення. В якій органелі клітини воно проходить?*
- в) Яке значення процесу дезалкілування?*
- г) Перерахуйте продукти гниття білків в кишечнику. Що таке трупні отрути?*
- д) Яким чином в печінці знешкоджуються продукти перетворення циклічних амінокислот? Що таке тваринний індикан?*

19. Протитуберкульозний препарат ізоніазид в організмі людини підлягає процесам ацетилювання.

- а) Яка фаза біотрансформації має місце за цих умов?*
- б) Як поділяються люди за швидкістю ацетилювання? Яке це має клінічне значення? Як змінюється токсичність ізоніазиду у людей з різною швидкістю ацетилювання?*
- в) Перерахуйте типи реакцій 2 фази біотрансформації ксенобіотиків в печінці.*
- г) Дефіцит яких вітамінів виникає при тривалому прийомі ізоніазиду?*
- д) При коньюгації з якою сполукою інактивуються катехоламіни, знешкоджуються неорганічні сполуки ртуті та миш'яку?*

20. Тривалий прийом алкоголю викликає токсичне пошкодження печінки.

- а) Який метаболіт етанолу є найбільш токсичним для клітин?*

- б) В яких реакціях він утворюється та за участі яких ферментів, коферментів?*
- в) Вкажіть механізм його токсичної дії?*
- г) Що таке синдром Верніке?*
- д) Чому після надмірного вживання алкоголю вранці натще відмічається гіпоглікемія?*

21. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні з діагнозом: Цироз печінки, активна фаза, ст. декомпенсації. Портальна гіпертензія. Асцит. ВРВС II ст. Гепатоспленомегалія. Холемія. Коагулопатія. ГЦН II.

- а) Перерахуйте індикаторні ферменти цитолітичного синдрому.*
- б) Які причини виникнення коагулопатії та геморагічного синдрому при патології печінки?*
- в) Охарактеризуйте показники пігментного обміну (білірубін загальний, прямий, непрямий, стеркобілін, уробілін) у крові та сечі при гемолітичній жовтяниці.*
- г) Чому після надмірного вживання алкоголю вранці натще відмічається гіпоглікемія?*
- д) Які ендogenous метаболіти та ксенобіотики знешкоджуються в реакції сульфорування? Що є донором сульфату в цих реакціях?*

22. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні з діагнозом: Цироз печінки, активна фаза, ст. декомпенсації. Портальна гіпертензія. Асцит. ВРВС II ст. Гепатоспленомегалія. Холемія. Коагулопатія. ГЦН II.

- а) Перерахуйте індикаторні ферменти синдрому холестазу.*
- б) Яка причина виникнення печінкової енцефалопатії у хворих з цирозом печінки? Поясніть механізм її виникнення.*
- в) Охарактеризуйте показники пігментного обміну (білірубін загальний, прямий, непрямий, стеркобілін, уробілін) у крові та сечі при паренхіматозній жовтяниці.*
- г) Які ферменти плазми характеризують алкогольне ураження печінки?*
- д) Які ендogenous метаболіти та ксенобіотики знешкоджуються в реакції метилювання? Що є донором метильних груп?*

23. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні з діагнозом: Цироз печінки, активна фаза, ст. декомпенсації. Портальна гіпертензія. Асцит. ВРВС II ст. Гепатоспленомегалія. Холемія. Коагулопатія. ГЦН II.

- а) Що таке коефіцієнт де Рітіса? Яка його інтерпретація?*
- б) Які клінічні симптоми будуть спостерігатися при зниженні білоксинтезуючої функції печінки? Поясніть механізм їх виникнення.*

- в) Охарактеризуйте показники пігментного обміну (білірубін загальний, прямий, непрямий, стеркобілін, уробілін) у крові та сечі при обтураційній жовтяниці.*
- г) Які ензимопатії можуть бути причиною виникнення гемолітичної жовтяниці?*
- д) Які ендogenousні метаболіти та ксенобіотики знешкоджуються в реакції кон'югації з глюкореновою кислотою?*

24. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні з діагнозом: Цироз печінки, активна фаза, ст. декомпенсації. Портальна гіпертензія. Асцит. ВРВС II ст. Гепатоспленомегалія. Холемія. Коагулопатія. ГЦН II.

- а) Який фермент приймає участь в останній реакції анаеробного гліколізу? Для диференційної діагностики яких патологій його використовують?*
- б) Які причини та механізм виникнення жирової інфільтрації печінки?*
- в) Які дві основні причини та механізм виникнення жовтяниці новонароджених?*
- г) Гіповітаміноз яких вітамінів і чому слід очікувати при обтураційній жовтяниці?*
- д) Які ендogenousні метаболіти та ксенобіотики знешкоджуються в реакції кон'югації з глутатіоном?*

## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ (КРОК 1)

1. У недоношеного немовляти спостерігається жовтяниця. З нестачею у нього якого ферменту це пов'язано?
- A. УДФ-трансглюкуронідаза
  - B. Лужна фосфатаза
  - C. Кисла фосфатаза
  - D. НАД<sup>+</sup>-дегідрогеназа
  - E. Каталаза
2. Чоловік 53-х років звернувся зі скаргами на гострий біль у правому підребер'ї. При огляді лікар звернув увагу на пожовтілі склери хворого. Лабораторні аналізи показали підвищену активність АЛТ та негативну реакцію на стеркобілін у калі. Для якого захворювання характерні такі симптоми?
- A. Хронічний гастрит
  - B. Гемолітична жовтяниця
  - C. Жовчнокам'яна хвороба
  - D. Гепатит
  - E. Хронічний коліт
3. У хворого 35-ти років після перенесеного гепатиту розвинулася печінкова недостатність. Порушення якої із функцій печінки при цьому запускає механізм утворення набряків?
- A. Бар'єрна
  - B. Глікоген утворююча
  - C. Антитоксична
  - D. Білковоутворююча
  - E. Жовчоутворююча
4. Активність знешкодження токсичних речовин у дітей нижча у 4 рази, ніж у дорослих. Який фермент, необхідний для кон'югації токсичних сполук, має низьку активність у дітей?
- A. Глюкуронілтрансфераз
  - B. АЛАТ.
  - C. АсАТ.
  - D. Креатинфосфокіназ
  - E. ЛДГ1
5. Деякі лікарські засоби можуть стимулювати синтез в печінці ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі лікарських і токсичних речовин. Яка сполука стимулює метаболізм лікарських речовин у мікросомах печінки?
- A. Аспірин
  - B. Гепарин.
  - C. Вікасол.
  - D. Стрептоцид.



Е. Фенобарбітал

6. Знешкодження білірубину в печінці відбувається шляхом приєднання глюкуронової кислоти. Який фермент печінки каталізує реакцію перетворення непрямого білірубину на прямий?

А. УДФ-глюкуронілтрансфераза

В. Глюкозо-6-фосфатаза

С. Альдолаза

Д. ДНК-залежна РНК-полімераза

Е. Лактатдегідрогеназа

7. Для знешкодження ксенобіотиків кров від кишківника потрапляє до ворітної вени. В якому органі перебіг процесів детоксикації найбільш інтенсивний?

А. Печінка

В. Серце

С. Нирки

Д. Селезінка

Е. Легені

8. Друга фаза знешкодження токсичних речовин здійснюється шляхом приєднання до їхніх функціональних груп певних хімічних сполук. Виберіть одну з них:

А. Холестерин

В. Вищі жирні кислоти

С. Глюкуронова кислота

Д. Глюкоза

Е. Піруват

9. Значна частина фармпрепаратів метаболізується у печінці шляхом їх гідроксилування за участю мікосомальних монооксигеназ. Яке джерело Гідрогену використовують вказані ферменти?

А. КоА-SH

В. Піридоксальфосфат

С.Тіаміндифосфат

Д. Токоферол

Е. НАДФН+Н<sup>+</sup>

10. Розпад гемоглобіну супроводжується утворенням жовчних пігментів. Який пігмент утворюється в реакції окиснення гему?

А. Уробіліноген

В. Хлорофіл

С. Стеркобіліноген

Д. Білівердин

Е. Каротин

11. Знешкодження гідрофобних ксенобіотиків складається із мікросомального окислення та другої фази. Назвіть її.

- A. Перекисне окиснення
- B. Кон'югація
- C. Трансамінування
- D. Дезамінування
- E. Обмежений протеоліз

12. У доношеного новонародженого спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Ймовірною причиною такого стану може бути тимчасова нестача ферменту:

- A. Білівердинредуктази
- B. Уридинтрансферази
- C. Гемсинтетази
- D. Гемоксигенази
- E. УДФ - глюкуронілтрансферази

13. У чоловіка 32 років з ураженням печінки при проведенні проби Квіка на детоксикаційну здатність спостерігали низький рівень в сечі:

- A. Бензоату натрію
- B. Оксипроліну
- C. Гіпурової кислоти
- D. Креатиніну
- E. Амінокислот

14. При обстеженні хворого виявили застій жовчі в печінці та жовчні камені в жовчному міхурі. Вкажіть основний компонент жовчних каменів, які утворюються в цьому стані.

- A. Холестерин.
- B. Тригліцериди.
- C. Білірубінат кальцію.
- D. Білок
- E. Мінеральні солі.

15. У пацієнта, що звернувся до лікаря спостерігається жовте забарвлення шкіри, сеча-темна, кал - темно-жовтого кольору. Підвищення концентрації якої речовини буде спостерігатися в сироватці крові?

- A. Вільного білірубіну
- B. Кон'югованого білірубіну
- C. Мезобілірубіну
- D. Вердоглобіну
- E. Білівердину

16. У хворого гострий приступ жовчо-кам'яної хвороби. Як це може бути відображено при лабораторному обстеженні?

- A. Позитивна реакція на стеркобілін в калі
- B. Негативна реакція на стеркобілін в калі.
- C. Наявність сполучної тканини в калі.
- D. Наявність перетравлюваної клітковини в калі
- E. Наявність крохмальних зерен в калі.

17. У жінки 46 років, що страждає на жовчнокам'яну хворобу, розвинулась жовтяниця. При цьому сеча стала темно-жовтого кольору, а кал - знебарвлений. Вкажіть, концентрація якої речовини в сироватці крові зросте в найбільшій мірі?

- A. Білівердину
- B. Вільного білірубіну
- C. Кон'югованого білірубіну
- D. Мезобілірубіну
- E. Уробіліногену

18. У хворого встановлено підвищення у плазмі крові вмісту кон'югованого (прямого) білірубіну при одночасному підвищенні некон'югованого (непрямого) і різкому зниженні в калі і сечі вмісту стеркобіліногену. Про який вид жовтяниці можна стверджувати ?

- A. Жовтяницю немовлят
- B. Паренхіматозну (печінкову)
- C. Гемолітичну
- D. Обтураційну
- E. Хворобу Жильбера

19. У юнака 16 років діагностовано спадковий дефіцит УДФ-глюкуронілтрансфери. Лабораторно визначається гіпербілірубінемія, зумовлена, переважно, підвищенням в крові концентрації:

- A. Уробіліногену.
- B. Прямого білірубіну.
- C. Непрямого білірубіну.
- D. Стеркобіліногену.
- E. Білівердину.

20. У хворого з жовтяницею встановлено: підвищення у плазмі крові вмісту загального білірубіну за рахунок непрямого (вільного), в калі і сечі – високий вміст стеркобіліну, рівень прямого (зв'язаного) білірубіну в плазмі крові в межах норми. Про який вид жовтяниці можна стверджувати?

- A. Хвороба Жильбера
- B. Паренхіматозна (печінкова)
- C. Механічна
- D. Жовтяниця немовлят
- E. Гемолітична

21. Пацієнт звернувся до клініки зі скаргами на загальну слабкість, ниючі болі в животі, поганий апетит, з підозрою на жовтяницю. У сироватці крові знайдено 77,3 мкмоль/л загального білірубіну і 70,76 мкмоль/л кон'югованого білірубіну. Який найбільш імовірний вид жовтяниці?

- A. Гострий гепатит
- B. Механічна жовтяниця
- C. Цироз печінки
- D. Обтураційна жовтяниця
- E. Гемолітична жовтяниця

22. Знешкодження ксенобіотиків (лікарських засобів, епоксидів, ареноксидів, альдегідів, нітропохідних тощо) та ендогенних метаболітів (естрадіолу, простагландинів, лейкотрієнів) проходить в печінці шляхом їх кон'югації з:

- A. Гліцином
- B. Аспарагіною кислотою
- C. Глутатіоном
- D. S-Аденозилметіоном
- E. Фосфоаденозином

23. У новонародженого фізіологічна жовтяниця. Рівень вільного білірубіну в крові значно перевищує норму. Нестачею якого ферменту це обумовлено?

- A. Трансамінази
- B. УДФ-глюкуронілтрансферази
- C. Ксантиноксидази
- D. Аденозиндезамінази
- E. Гем-оксигенази

24. Для лікування жовтяниць показано призначення барбітуратів, які індукують синтез УДФ-глюкуронілтрансферази. Лікувальний ефект при цьому обумовлений утворенням:

- A. Протопорфирин
- B. Непрямого (некон'юговано) білірубін
- C. Білівердин
- D. Прямого (кон'югованого) білірубін
- E. Гем

25. У юнака 20 років діагностовано спадковий дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази. Підвищення якого показника крові підтверджує діагноз?

- A. Непрямого (некон'югованого) білірубіну
- B. Прямого (кон'югованого) білірубіну
- C. Уробіліну
- D. Стеркобіліногену
- E. Тваринного індикану

26. У дитини, яка народилася 2 дні тому, спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Причиною такого стану є тимчасова нестача ферменту:

- A. Сульфотрансферази
- B. УДФ- глюкуронілтрансферази
- C. Гемсинтетази
- D. Гемоксигенази
- E. Білівердинредуктази

27. Немовля відмовляється від годування груддю, збудливе, дихання неритмічне, сеча має специфічний запах “пивної закваски” або “кленового сиропу”. Вроджений дефект якого ферменту викликав дану патологію?

- A. Дегідрогеназа розгалужених альфа-кетокислот
- B. Гліцеролкіназа
- C. Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
- D. Аспартатамінотрансфераза
- E. УДФ-глюкуронілтрансфераза

28. 52-річну пацієнтку протягом останніх кількох днів турбують напади болю у правому підребер'ї після вживання жирної їжі. Візуально визначається пожовтіння склер та шкіри, ахолічний кал, сеча “кольору пива”. Присутність якої речовини у сечі пацієнтки обумовила темне забарвлення сечі при обтураційній жовтяниці?

- A. Кетоніві тіла
- B. Білірубінглюкуроніди
- C. Уробілін
- D. Стеркобілін
- E. Глюкоза

29. Після прийому жирної їжі хворий відчуває дискомфорт, а у калі неперетравлені краплі жиру. Реакція сечі на жовчні кислоти позитивна. Причиною такого стану є нестача:

- A. Хіломікронів
- B. Жирних кислот
- C. Жовчних кислот
- D. Тригліцеридів
- E. Фосфоліпідів

30. При визначенні залишкового азоту знайшли, що азот сечовини значно знижений. Для захворювання якого органа це характерно?

- A. Кишечнику
- B. Мозку
- C. Серця
- D. Печінки

Е. Шлунка

31. В печінці хворого порушена детоксикація природних метаболітів та ксенобіотиків. Назвіть цитохром, активність якого може бути знижена

- A. Цитохром Р-450.
- B. Цитохромоксидаза
- C. Гемоглобін.
- D. Цитохрома
- E. Цитохром с1

32. При недостатності кровообігу в період інтенсивної м'язевої роботи в м'язах в результаті анаеробного гліколізу накопичується молочна кислота Яка її подальша доля?

- A. Використовується тканинами для синтезу кетонівих тіл
- B. Виділяється через нирки з сечею
- C. Використовується в м'язах для синтезу глюкози
- D. Включається в глюконеогенез в печінці
- E. Використовується тканинами для синтезу жирних кислот

33. У доношеного новонародженого спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Ймовірною причиною такого стану може бути тимчасова нестача ферменту:

- A. УДФ–глюкуронілтрансфери
- B. Уридинтрансфери
- C. Гемсинтетази
- D. Гемоксигенази
- E. Білівердинредуктази

34. Внаслідок переливання несумісної крові за антигеном Rh у хворій виникла гемолітична жовтяниця. Який лабораторний показник крові підтверджує цей тип жовтяниці?

- A. Зменшення вмісту стеркобіліну
- B. Зменшення вмісту некон'югованого білірубину
- C. Нагромадження некон'югованого білірубину
- D. Зменшення вмісту кон'югованого білірубину
- E. Нагромадження уробіліногену

35. У хворого після отруєння грибами з'явилося жовте забарвлення шкіри та склер, темний колір сечі. Діагностовано гемологічну жовтяницю. Який пігмент спричинює забарвлення сечі у хворого?

- A. Білівердин
- B. Вердоглобін
- C. Стеркобілін
- D. Прямий білірубін
- E. Непрямий білірубін.

36. У пацієнта, який зловживає палінням, виявлена пухлина легень. Чим обумовлена канцерогенна дія тютюну?

- A. Розпадом бензспірену тютюну до аміаку в тканинах
- B. Перетворенням бензспірену в оксибензспірен в печінці.
- C. Зв'язуванням бензспірену з глюкуроною кислотою в печінці
- D. Розчиненням бензспірену в плазмі крові
- E. Накопиченням бензспірену в тканинах

37. При дослідженні крові у хворого виявлено виражена гіпоглюкоземія натще. При дослідженні біоптату печінки виявилось, що в клітинах печінки не проходить синтез глікогену. Недостатність якого ферменту є причиною цього?

- A. Фосфорилази а
- B. Глікогенсинтетази
- C. Фруктозодифосфатази
- D. Піруваткарбоксилази
- E. Альдолази

38. У новонародженого з'явилися ознаки жовтяниці. Введення невеликих доз фенобарбітала, який індукує синтез УДФ-глюкуронілтрансферази призвело до поліпшення стану дитини. Який з перерахованих нижче процесів активується під впливом індукованого фенобарбіталом ферменту?

- A. Глюконеогенезу
- B. Мікросомального окислення
- C. Тканинного дихання
- D. Кон'югації
- E. Синтезу глікогена

39. При обстеженні хворого виявили застій жовчі в печінці та жовчні камені в жовчному міхурі. Вкажіть основний компонент жовчних каменів, які утворюються в цьому стані.

- A. Холестерин.
- B. Тригліцериди.
- C. Білірубінат кальцію.
- D. Білок.
- E. Мінеральні солі.

40. У хворого гострий приступ жовчнокам'яну хвороби. Як це може бути відображено при лабораторному обстеженні?

- A. Негативна реакція на стеркобілін в калі.
- B. Позитивна реакція на стеркобілін в калі.
- C. Наявність сполучної тканини в калі.
- D. Наявність перетравлюваної клітчатки в калі
- E. Наявність крохмальних зерен в калі.

41. У пацієнта, що звернувся до лікаря спостерігається жовте забарвлення шкіри, сеча-темна, кал(темно-жовтого кольору. Підвищення концентрації якої речовини буде спостерігатися в сироватці крові?

- A. Кон'югованого білірубіну
- B. Вільного білірубіну
- C. Мезобілірубіну
- D. Вердоглобіну
- E. Білівердину

42. Універсальною біологічною системою окиснення неполярних сполук [багато лікарських засобів, токсичних сполук], стероїдних гормонів, холестерину являється мікросомальне окислення. Назвіть, який цитохром входить до складу оксигеназного ланцюгу мікросом:

- A. Цитохром a3
- B. Цитохром P 450
- C. Цитохром v
- D. Цитохром c
- E. Цитохром a

43. У жінки 46 років, що страждає на жовчно кам'яну хворобу, розвинулась жовтяниця. При цьому сеча стала темно-жовтого кольору, а кал - знебарвлений. Вкажіть, концентрація якої речовини в сироватці крові зросте в найбільшій мірі.

- A. Уробіліногену
- B. Вільного білірубіну
- C. Білівердину
- D. Мезобілірубіну
- E. Кон'югованого білірубіну

44. У малюка, що народився 2 дні тому недоношеним, спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Вкажіть, тимчасова нестача якого ферменту є причиною цього стану малюка ?

- A. Амінолевулінатсинтази
- B. УДФ-глюкуронілтрансферази
- C. Гемоксигенази
- D. Гемсинтетази
- E. Білівердинредуктази

45. У пацієнта при обстеженні виявлена жовтушність склер, слизової оболонки рота, Збільшення вмісту якого біохімічного показника крові можна очікувати?

- A. Глюкоза
- B. Амілаза
- C. Холестерин
- D. Білірубін
- E. Альбумін



46. У хворого через 12 годин після гострого приступу за грудинного болю знайдено різке підвищення активності АсАТ в сироватці крові. Вкажіть патологію, для якої характерне це зміщення.

- A. Нецукровий діабет.
- B. Вірусний гепатит.
- C. Колагеноз.
- D. Цукровий діабет.
- E. Інфаркт міокарду.

47. У хворого з постійною гіпоглікемією аналіз крові після введення адреналіну суттєво не змінився. Лікар припустив порушення в печінці. Про зміну якої функції печінки може йти мова?

- A. Глікогендепонуючої
- B. Холестериноутворюючої
- C. Кетогенної
- D. Гліколитичної
- E. Екскреторної

48. Однорічна дитина відстає в розумовому розвитку від однолітків. Зранку: блювота, судоми, втрата свідомості. В крові: гіпоглікемія натще. З дефектом якого ферменту це пов'язане?

- A. Аргінази
- B. Фосфорилази
- C. Глікогенсинтази
- D. Сахарази
- E. Лактази

49. У хворого встановлено підвищення у плазмі крові вмісту кон'югованого (прямого) білірубину при одночасному підвищенні некон'югованого (непрямого) і різкому зниженні в калі і сечі вмісту стеркобіліногену. Про який вид жовтяниці можна думати?

- A. Жовтяницю немовлят
- B. Паренхіматозну (печінкову)
- C. Гемолітичну
- D. Обтураційну
- E. Хворобу Жильбера

50. У юнака 16 років діагностовано спадковий дефіцит УДФ-глюкуронілтрансферази. Лабораторно визначається гіпербілірубінемія, зумовлена, переважно, підвищенням в крові концентрації:

- A. Непрямого білірубину.
- B. Прямого білірубину.
- C. Уробіліногену.
- D. Стеркобіліногену.

Е. Білівердину.

51. У юнака 18 років з ураженням паренхіми печінки в сироватці крові найвірогідніше буде виявлено підвищений рівень

- А. Креатинкінази
- В. ЛДГ<sub>1</sub>
- С. Аланінамінотрансферази
- Д. Кислої фосфатази
- Е. Альфа-амілази

52. У людини порушений процес синтезу сечовини. Про патологію якого органу це свідчить?

- А. Нирки
- В. Печінка
- С. Мозок
- Д. М'язи
- Е. Сечовий міхур

53. При цукровому діабеті глюкоза погано засвоюється тканинами, в крові значно збільшується рівень інших низькомолекулярних речовин, що відіграють роль транспортного водорозчинного енергетичного матеріалу. Це в першу чергу:

- А. Молочна кислоти
- В. Кетонів тіла
- С. Пірвіноградна кислота
- Д. Альфа-кетоглутарова кислота
- Е. Оксалат

54. В дитячу лікарню поступила дитина з ознаками рахіту (деформація кісток, пізні заростання тім'я та ін.) При біохімічному аналізі крові відмічені такі зміни:

- А. Підвищення рівня  $\text{Na}^+$
- В. Зниження рівня  $\text{K}^+$
- С. Підвищення рівня фосфатів
- Д. Зниження рівня  $\text{Mg}^+$
- Е. Зниження рівня  $\text{Ca}^{++}$

55. Робітник цеху по виробництву нітросполук звернувся до лікаря зі скаргами на задишку та швидку утомлюваність. При обстеженні хворого виявлено ціаноз нижніх кінцівок. Яка причина цього стану?

- А. Гіпервітаміноз.
- В. Гіповітаміноз.
- С. Посилене метгемоглобіноутворення.
- Д. Авітаміноз.
- Е. Жирова інфільтрація печінки.

56. У дитини 1,5 року спостерігається відставання у розумовому та фізичному розвитку, посвітління шкіри та волосся, зниження вмісту в крові катехоламінів. При додаванні до свіжої сечі декількох крапель 5% трихлороцтового заліза з'являється оливково-зелене забарвлення. Для якої патології обміну амінокислот характерні дані зміни?

- A. Фенілкетонурії
- B. Алкаптонурії
- C. Тирозинозу
- D. Альбінізму
- E. Ксантинурії

57. Кал хворого вміщує багато нерозщепленого жиру і має сірувато-білий колір. Укажіть причину цього явища.

- A. Гіповітаміноз.
- B. Недостатня активація пепсину соляною кислотою.
- C. Обтурація жовчного протоку.
- D. Ентерит.
- E. Подразнення епітелію кишечника.

58. Пацієнт відмічає часті проноси, особливо після вживання жирної їжі, схуднення. Лабораторні дослідження показали наявність стеатореї, кал гіпохолічний. Можлива причина такого

- A. Незбалансована дієта
- B. Запалення слизової тонкого кишечника
- C. Нестача ліпази
- D. Порушення активності фосфоліпази
- E. Обтурація жовчних шляхів

59. Дитина квола, апатична. Печінка збільшена і при біопсії печінки виявлено значний надлишок глікогену. Концентрація глюкози в крові нижче норми. У чому причина пониженої концентрації глюкози в крові цієї хворої?

- A. Понижена (відсутня) активність глікоген-фосфорилази в печінці.
- B. Понижена (відсутня) активність гексокінази.
- C. Підвищена активність глікогенсинтетази.
- D. Понижена (відсутня) активність глюкозо-6-фосфатази.
- E. Дефіцит гену, який відповідає за синтез глюкозо-1-фосфатуридинтрансферази.

60. В лікарню поступила дитина, в якій спостерігається важке блювання, порушення свідомості, судоми. В крові виявлений дуже високий вміст цитруліну. Попередній діагноз – спадкова цитрулінемія. Яку дієту можна порекомендувати такому хворому?

- A. Бідну білками
- B. Багату вуглеводами та білками

- C. Багату ліпідами та вуглеводами
- D. Багату білками та ліпідами
- E. Багату ліпідами та вуглеводами

61. Хворому 65 років з ознаками загального ожиріння, небезпекою жирової дистрофії печінки рекомендована дієта, збагачена ліпотропними речовинами, серед яких важливе значення має вміст у продуктах:

- A. Метіоніну
- B. Холестерину
- C. Глюкози
- D. Вітаміну С
- E. Гліцину

62. Хворому з хронічним гепатитом для визначення знешкоджуючої функції печінки була проведена загрузка бензоатом натрію. По виділенню якої речовини з сечею судять про знешкоджуючу функцію печінки?

- A. Фенілоцтової кислоти
- B. Гіпурової кислоти
- C. Лимонної кислоти
- D. Валеріанової кислоти
- E. Щавлевої кислоти

63. Хвора госпіталізована з вираженою жовтяницею, скаргами на відчуття важкості в епігастральній області та правому підребер'ї, шкірний зуд, втомлюваність. При лабораторному дослідженні встановлено: гіпербілірубінемія з переважним підвищенням кон'югованого білірубіну, тимолова проба позитивна. Який діагноз можна поставити?

- A. Гострий гепатит
- B. Механічна жовтяниця
- C. Гемолітична жовтяниця
- D. Жовтяниця Крірлера-Кайяра
- E. Цироз печінки

64. При ненадходженні чи недостатньому утворенні в організмі людини ліпотропних факторів у неї розвивається жирове переродження печінки. Яку з наведених речовин можна віднести до них?

- A. Холін
- B. Холестерин
- C. Триацилгліцериди
- D. Жирні кислоти
- E. Рибофлавін

65. Основна маса азоту з організму виводиться у вигляді сечовини. Зниження активності якого ферменту в печінці приводить до гальмування синтезу сечовини і нагромадження аміаку в крові і тканинах?

- A. Пепсину
- B. Аспаратамінотрансфери
- C. Уреази
- D. Амілази
- E. Карбамоїлфосфатсинтази

66. Хворий після прийому жирної їжі відчуває нудоту, млявість, з часом з'явилися ознаки стеатореї. В крові холестерин – 9,2 ммоль/л. Причиною такого стану є нестача:

- A. Хіломікронів
- B. Тригліцеридів
- C. Жирних кислот
- D. Фосфоліпідів
- E. Жовчних кислот

67. У хворого з жовтяницею встановлено: підвищення у плазмі крові вмісту загального білірубину за рахунок непрямого (вільного), в калі і сечі – високий вміст стеркобіліну, рівень прямого (зв'язаного) білірубину в плазмі крові в межах норми. Про який вид жовтяниці можна стверджувати?

- A. Жовтяниця немовлят
- B. Паренхіматозна (печінкова)
- C. Механічна
- D. Гемолітична
- E. Хвороба Жильбера}

68 У дитини з років після перенесеної важкої вірусної інфекції відмічається повто\*рне блювання, втрата свідомості, судоми. При дослідженні крові виявлена гіперамоніємія. З чим можуть бути пов'язані зміни біохімічних показників крові у даної дитини?

- A. З порушенням знешкодження аміаку в орнітиновому циклі
- B. З активацією процесів декарбоксилювання амінокислот
- C. З порушенням знешкодження біогенних амінів
- D. З посиленням гниття білків у кишечнику
- E. З пригніченням активності ферментів трансамінування

69. Пацієнт звернувся до клініки зі скаргами на загальну слабкість, ниючі болі в животі, поганий апетит, з підозрою на жовтяницю. У сироватці крові знайдено 77,3 мкмоль/л загального білірубину і 70,76 мкмоль/л кон'югованого білірубину. Який найбільш імовірний вид жовтяниці?

- A. Обтураційна жовтяниця
- B. Гострий гепатит
- C. Цироз печінки
- D. Механічна жовтяниця
- E. Гемолітична жовтяниця

70. При жировій інфільтрації печінки порушується синтез фосфоліпідів. Вкажіть, яка з перелічених речовин може посилювати процеси метилювання в синтезі фосфоліпідів?

- A. Аскорбінова кислота
- B. Метіонін
- C. Глюкоза
- D. Гліцерин
- E. Цитрат

71. Знешкодження ксенобіотиків (лікарських засобів, епоксидів, ареноксидів, альдегідів, нітропохідних тощо) та ендогенних метаболітів (естрадіолу, простагландинів, лейкотрієнів) проходить в печінці шляхом їх кон'югації з:

- A. Фосфоаденозином
- B. Аспарагіновою кислотою
- C. Гліцином
- D. S-Аденозилметіоніном
- E. Глутатіоном

72. При глікогенозі – хворобі Гірке – порушується перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу, що призводить до накопичення глікогену в печінці та нирках. Дефіцит якого ферменту є причиною захворювання?

- A. Альдолази
- B. Глікогенсинтетази
- C. Фосфорилази
- D. Гексокінази
- E. Глюкозо-6-фосфатази

73. У хворого після переливання крові спостерігається жовтуватість шкіри та слизових оболонок, в крові підвищено рівень загального та непрямого білірубіну, в сечі підвищено рівень уробіліну, в калі- рівень стеркобіліну. Про який вид

- A. Гемолітична жовтяниця
- B. Спадкова жовтяниця
- C. Обтураційна жовтяниця
- D. Паренхіматозна жовтяниця
- E. Жовтяниця новонароджених

74. Біологічне окислення та знешкодження ксенобіотиків відбувається за рахунок гемвісних ферментів. Який метал є обов'язковою складовою цих ферментів?

- A. Mn
- B. Zn
- C. Co
- D. Mg
- E. Fe

75. У новонародженого фізіологічна жовтяниця. Рівень вільного білірубіну в крові значно перевищує норму. Нестачею якого ферменту це обумовлено?

- A. Аденозиндезамінази.
- B. Гем-оксигенази.
- C. Ксантиноксидази.
- D. Трансамінази.
- E. УДФ-глюкуронілтрансферази.

76. У хворого з яскраво вираженою жовтушністю шкіри, склер та слизових оболонок, сеча має колір темного пива. У крові підвищений вміст прямого білірубіну, в сечі визначається білірубін. Який тип жовтяниці у хворого?

- A. Перенхіматозна
- B. Обтураційна
- C. Кон'югаційна
- D. Гемолітична
- E. Екскреційна

77. Для визначення антитоксичної функції печінки хворому призначено бензонат натрію, який в печінці перетворюється в гіпурову кислоту. Яка сполука використовується для цього

- A. Гліцин.
- B. Цистеїн.
- C. Метіонін.
- D. ФАФС.
- E. УДФ – глюкуронова к-та

78. Для лікування жовтяниць показано призначення барбітуратів, які індукують синтез УДФ-глюкуронілтрансферази. Лікувальний ефект при цьому обумовлений утворенням:

- A. Білівердину.
- B. Гему.
- C. Прямого (кон'югованого) білірубіну.
- D. Протопорфірину.
- E. Непрямого (некон'юговано) білірубіну.

79. У хворого у печінці спостерігається накопичення надмірної кількості глікогену. Клінічно це проявляється:

- A. Гіперглікемією
- B. Гіпоглікемією
- C. Кетонурією
- D. Галактоземією
- E. Фруктозурією

80. Визначення активності трансаміназ широко застосовується з метою

діагностики пошкоджень внутрішніх органів. Кофактором цих ферментів є активна форма вітаміну:

- A. PP
- B. B<sub>1</sub>
- C. B<sub>12</sub>
- D. B<sub>2</sub>
- E. B<sub>6</sub>

81. Хвороба Гірке - це захворювання, при якому спостерігається накопичення глікогену в печінці та нирках. Дефіцит якого ферменту є причиною цього захворювання?

- A. Фосфоглюкомутази
- B. Глікогенфосфорилази
- C. Кінази фосфорилази
- D. Глюкозо-6-фосфатази
- E. Глюкокінази

82. У юнака 20 років діагностовано спадковий дефіцит УДФ-глюкуронілтрансфери. Підвищення якого показника крові підтверджує діагноз?

- A. Тваринного індикану
- B. Прямого (кон'югованого) білірубину.
- C. Уробіліну
- D. Стеркобіліногену.
- E. Непрямого (некон'югованого) білірубину.

83. У хлопчика 4 років після перенесеного важкого вірусного гепатиту спостерігається блювання, втрати свідомості, судоми. У крові – гіперамоніємія. Порушення якого біохімічного процесу викликало подібний патологічний стан хворого?

- A. Порушення знешкодження біогенних амінів
- B. Порушення знешкодження аміаку в печінці.
- C. Посилення гниття білків у кишечнику.
- D. Активація декарбоксилування амінокислот.
- E. Пригнічення ферментів транс амінування.

84. У хворого посилене гниття білків в кишківнику. Як знешкоджуються токсичні продукти цього процесу?

- A. Ізомеризацією
- B. Сольватацією
- C. Гідролізом
- D. Реакцією кон'югації
- E. Частковим протеолізом

85. При укусі отруйної змії може розвинути гемолітична жовтяниця. Вкажіть



показник плазми крові, який зростає у потерпілих в першу чергу:

- A. Сечова кислота
- B. Сечовина
- C. Білірубін непрямий (некон'югований).
- D. Білірубін прямий (кон'югований).
- E. Вільні амінокислоти

86. У дитини, яка народилася 2 дні тому, спостерігається жовте забарвлення шкіри та слизових оболонок. Причиною такого стану є тимчасова нестача ферменту:

- A. Сульфотрансферази
- B. Білівердинредуктази
- C. Гемсинтетази
- D. Гемоксигенази
- E. УДФ-глюкуронілтрансферази

87. У хворого з яскраво вираженою жовтушністю шкіри, склер та слизових оболонок, сеча має колір темного пива, кал світлий. У крові підвищений вміст прямого білірубину, в сечі визначається білірубін. Який тип жовтяниці у хворого?

- A. Гемолітична
- B. Паренхіматозна
- C. Кон'югаційна
- D. Обтураційна
- E. Екскреційна

#### ЕТАЛОНИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ

1.A	11. B	21.B	31.A	41.B	51.C	61.A	71.E	81.D
2.C	12.E	22.C	32.D	42.B	52.B	62.B	72.E	82.E
3.D	13.C	23.B	33.A	43.E	53.D	63.B	73.A	83.B
4.A	14.A	24.D	34.C	44.B	54.E	64.A	74.E	84.D
5.E	15.A	25.A	35.D	45.D	55.C	65.E	75.E	85.C
6.A	16.B	26.B	36.B	46.E	56.A	66.E	76.A	86.E
7.A	17.C	27.A	37.B	47.A	57.C	67.D	77.A	87.D
8.C	18.D	28.B	38.D	48.C	58.E	68.A	78.C	
9.E	19.C	29.C	39.A.	49.D	59.A	69.D	79.B	
10.D	20.E	30.D	40.A	50.A	60.A	70.B	80.E	

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біологічна і біорганічна хімія : у 2 кн. : підручник. Кн. 2. Біологічна хімія / Ю. І. Губський, І. В. Ніженковська, М. М. Корда та ін. ; за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. – 3-є вид. – К. : ВСВ "Медицина", 2021. – 544 с.
2. Біологічна хімія : Підруч. для студ. / Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, Н. М. Мадієвська та ін. ; за ред. Л. М. Вороніної. – Х. : Основа; Видавництво НФАУ, 2000. – 608 с.
3. Біологічна хімія : підручник / Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М. [та ін.] ; за ред. І. В. Ніженковської. – Вінниця : Нова Книга, 2021. – 648 с. : іл.
4. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук ; за ред. Я. І. Гонського. – 3-тє вид., випр. і допов. – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – 732 с.
5. Денесюк, В.І. Внутрішня медицина : підручник для студентів закладів вищої медичної освіти III-IV рівня акредитації та лікарів післядипломної освіти на основі рекомендацій доказової медицини / В. І. Денесюк, О. В. Денесюк ; за ред. В. М. Коваленка ; уклад.: Н. М. Шуба, О. Г. Несукай, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., переробл. і допов. – Київ : МОРІОН, 2019. – 959 с. : табл., іл.
6. Загальна лікарська підготовка. Біохімія – Крок 1. Навчальний посібник для самопідготовки до ліцензійного іспиту по системі «Крок-1» (лікувальна справа, фармація) / [Л.М. Ростока, В.В. Бернада, З.Й. Фабрі та ін.]. – Ужгород, 2020. – 229 с.
7. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці / І. П. Катеренчук. – 2-ге вид. – К. : ВД "Медкнига", 2020. – 228 с.
8. Клінічна біохімія : Підручник / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін. ; за ред. О. Я. Склярєва. – К. : Медицина, 2006. – 432 с.
9. Clinical biochemistry : an illustrated colour text / Allan Gaw [and others]. – 5th ed., 2013. – 177 p.
10. Janson L.W., Tischler M. Medical Biochemistry: The Big Picture / The McGraw-Hill Companies, 2012. – 431 p.
11. Koolman J. et al. Color Atlas of Biochemistry (2th Ed.) – Thieme, 2005. – 476 p.
12. Rostoka L.M., Sitkar A.D. Burmistrova Ya.Yu. Functional biochemistry of blood, liver and kidneys. Manual for medical students / L.M. Rostoka, A.D. Sitkar, Ya.Yu. Burmistrova. – Uzhhorod, 2021. – 74 p.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	3
ВСТУП.....	4
ВУГЛЕВОДНА (ГЛІКОГЕННА) ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ.....	5
ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ У РЕГУЛЯЦІЇ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ.....	8
ОБМІН БІЛКІВ ТА АМІНОКИСЛОТ У ПЕЧІНЦІ.....	11
ЗНЕШКОДЖУЮЧА (ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНА) ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ.....	13
ПІГМЕНТНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ.....	20
ПАТОЛОГІЯ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ. ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ.....	22
ДЕЯКІ ПИТАННЯ ПАТОХІМІЇ ПЕЧІНКИ.....	26
СИТУАЦІЙНІ ЗАДАЧІ.....	33
ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ (КРОК 1).....	40
ЕТАЛОНИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ.....	57
СПИСОК ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ.....	58