

Пигментный обмен

Желчные пигменты

Пигменты

(Лейтес С. М., Лаптева И. Н., 1967)

- **Гематогенные (гемохромогенные)**
- **Альбуминогенные**
- **Липогенные**

Гематогенные (гемохромогенные) пигменты

- **Гем**
 - железосодержащий пигмент, входящий в состав физиологически активных молекул, так называемых дыхательных пигментов: гемоглобина, цитохромов, каталазы
- **Порфирины** (предшественники гема):
 - Копропорфирин
 - Уропорфирин
 - Протопорфирин
- **Желчные пигменты** (продукты распада гемоглобина и других хромопротеидов — миоглобина, цитохромов и гемсодержащих ферментов):
 - а) Билирубин (пигмент желчи)
 - б) Уробилиноиды (выводимые с калом и мочой)
 - Стеркобилиноген
 - Стеркобинин
 - Уробилиноген
 - Уробилин

Метаболизм билирубина (Этапы)

- Образование билирубина
- Транспорт билирубина
- Поглощение паренхимальными клетками печени
- Конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов
- Секреция из эндоплазматического ретикулума в желчь
- Преобразование билирубина в тонкой и толстой кишке
- Выделение билирубина с калом и мочой

Образование билирубина

- **Билирубин (тетрапиррольный пигмент), образуется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) селезенки и печени в процессе катаболизма геминовой части:**
 - а) 80 % из гемоглобина (протопорфирина IX, около 8-9 г. в день) при разрушении эритроцитов (время их жизни около 4 месяцев)
 - б) 20% из миоглобина, цитохромов дыхательной цепи и при распаде предшественников эритроцитов в красном костном мозге
- **Распад гемоглобина в клетках РЭС при участии ферментов:**
 - а) Разрывается связь в порфириновом кольце, гемоглобин окисляется и образуется пигмент вердоглобин
 - б) Освобождается железо и белок – глобин, цепь пиррольных колец распрямляется и образуется пигмент зеленого цвета – биливердин
 - с) Биливердин восстанавливается в пигмент оранжевого цвета – билирубин
- **При распаде 1 г. гемоглобина образуется 34 мг. билирубина**

Транспорт билирубина

- Билирубин, попадая из клеток РЭС в сыворотку крови, электростатически взаимодействует с альбумином и транспортируется в печень
- Каждая молекула альбумина реагирует с двумя молекулами билирубина (1 г. альбумина заключает в себе 17 мг. билирубина)
- Комплекс альбумин-билирубин – это непрямой билирубин (свободный, неконъюгированный):
 - a) Неполярен
 - b) Не растворим в воде
 - c) Токсичен
 - d) Дает непрямую реакцию с диазореактивом Ван-ден-Бергенра (необходимо добавление ускорителя)
 - e) Плохо проникает в ткани
 - f) Отсутствует в моче

паренхимальными клетками печени

- Диссоциация комплекса альбумин-билирубин на поверхности плазматической мембраны гепатоцита
- Прохождение свободного билирубина в клетку при участии белков-переносчиков: лигандина и протеина Z

Конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов

- В гепатоцитах к билирубину присоединяются полярные группы, и он переходит в водорастворимую форму
- Сначала происходит образование моноглюкуронида билирубина (в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов), а затем диглюкуронида билирубина (в канальцах мембраны гепатоцитов) с участием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы
- Конъюгированный с глюкуроновой кислотой – это прямой билирубин (связанный):
 - a) Полярен
 - b) Растворим в воде
 - c) Нетоксичен
 - d) Дает прямую реакцию с диазореактивом
 - e) Хорошо проникает в ткани
 - f) Присутствует в моче

Секреция из эндоплазматического ретикулума в желчь

- Билирубин секретируется в желчь преимущественно в виде диглюкуронида билирубина.
- Секреция конъюгированного билирубина в желчь происходит против весьма высокого градиента концентрации при участии механизмов активного транспорта, т.к. концентрация билирубина в клетке меньше, чем в желчном капилляре
- Нормальная желчь содержит 25% билирубин-моноглюкуронида, 75% диглюкуронида и следы неконъюгированного билирубина

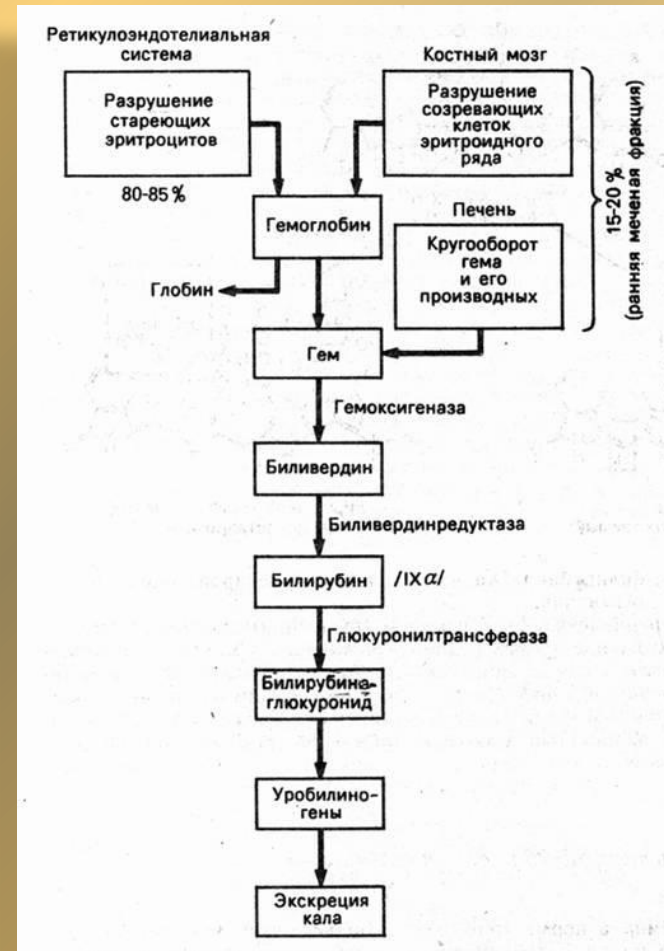
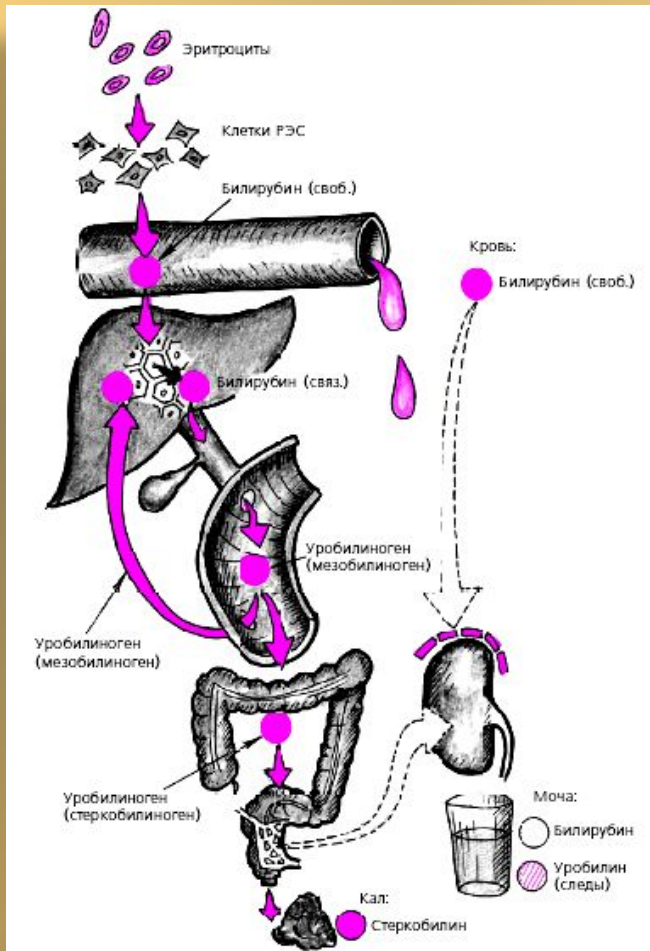
Преобразование билирубина в тонкой и толстой кишке

- Гидролизация билирубинглюкуронида специфическими бактериальными ферментами (β-глюкуронидазами)
- Восстановление свободного билирубина кишечной микрофлорой с последовательным образованием **мезобилирубина** и **мезобилиногена** (уробилиногена)
- В подвздошной и толстой кишках часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) всасывается через кишечную стенку, попадает в портальную вену и поступает в печень, где полностью расщепляется до дипирролов, поэтому в норме в общий круг кровообращения и в мочу мезобилиноген (уробилиноген) не попадает
- Большая часть бесцветных мезобилиногенов, образующихся в толстой кишке, окисляется в **стеркобилиноген**, который в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой кишке) окисляется до **стеркобилина**

Выделение билирубина с калом и мочой

- Образовавшийся стеркобилиноген (суточное количество 100-200 мг.) почти полностью выделяется с калом, окисляясь на воздухе в стеркобилин, являющийся одним из пигментов кала
- Небольшая часть стеркобилиногена (уробилина) всасывается в нижних участках толстой кишки в систему нижней полой вены и в дальнейшем выводится почками с мочой
- При повреждении паренхимы печени процесс расщепления мезобилиногена (уробилиногена) до дипирролов нарушается и уробилиноген переходит в общий кровоток и оттуда в мочу

Метаболизм билирубина (схема)



значение исследования пигментного обмена

- Референтные величины концентрации общего билирубина в сыворотке крови менее 0,2–1,0 мг/дл (менее 3,4–17,1 мкмоль/л).
- Возрастание концентрации билирубина в сыворотке крови выше 17,1 мкмоль/л называют гипербилирубинемией

Преимущественно непрямая гипербилирубинемия

I. Избыточное образование билирубина

- А. Гемолиз (внутри- и внесосудистый)
- Б. Неэффективный эритропоэз

II. Сниженный захват билирубина в печени

- А. Длительное голодание
- Б. Сепсис

III. Нарушение конъюгации билирубина

- А. Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы
 - Синдром Жильбера (лёгкая недостаточность глюкуронилтрансферазы)
 - Синдром Криглера–Найяра II типа (умеренная недостаточность глюкуронилтрансферазы)
 - Синдром Криглера–Найяра I типа (отсутствие активности глюкуронилтрансферазы)
- Б. Физиологическая желтуха новорождённых (преходящая недостаточность глюкуронилтрансферазы; повышенное образование непрямого билирубина)
- В. Приобретённая недостаточность глюкуронилтрансферазы
 - Приём некоторых препаратов (например, хлорамфеникола)
 - Желтуха от материнского молока (угнетение активности глюкуронилтрансферазы прегнандиолом и жирными кислотами, содержащимися в грудном молоке)
 - Поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз)

Преимущественно прямая гипербилирубинемия

I. Нарушение экскреции билирубина в желчь

A. Наследственные нарушения

- Синдром Дабина–Джонсона
- Синдром Ротора
- Доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаза
- Холестаза беременных

Б. Приобретённые нарушения

- Поражение паренхимы печени (например, при вирусном или лекарственном гепатите, циррозе печени)
- Приём некоторых препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены, хлорпромазин)
- Алкогольное поражение печени
- Сепсис
- Послеоперационный период
- Парентеральное питание
- Билиарный цирроз печени (первичный или вторичный)

II. Обструкция внепечёночных желчных протоков

A. Обтурация

- Холедохолитиаз
- Пороки развития желчных путей (стриктуры, атрезия, кисты жёлчных протоков)
- Гельминтозы (клонорхоз и другие печёночные трематодозы, аскаридоз)
- Злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска)
- Гемобилия (травма, опухоли)
- Первичный склерозирующий холангит

Б. Сдавление

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

Методы определения

- Химические и физико-химические:
 - a) Колориметрические
 - b) Спектрофотометрические
(ручные и автоматизированные)
 - a) Хроматографические
 - b) Флюорометрические
 - c) Метод «сухой химии»
(диагностические тест-полоски)

Химические колориметрические методы

- Основаны на взаимодействии билирубина с диазореагентом (реактив Эрлиха)
- В реакцию с диазореактивом Эрлиха вступает только конъюгированный билирубин
- Для определения уровня общего билирубина необходимо добавить в реакционную среду «ускоритель», способствующий растворению неконъюгированного билирубина и отщеплению его от молекулы альбумина
- Оптическая плотность продукта при 540-560 нм прямо пропорциональна концентрации билирубина в пробе
- Эти реакции дают представление о содержании в сыворотке крови общего, прямого и непрямого билирубина
- Имеется несколько методов, различающихся по используемому «акселератору»:
 - а) Метод Йендрашика-Грофа (кофеин)
 - б) Метод Маллоя Эвелин (детергент)
 - в) Метод Валтерса и Герарда (диметилсульфоксид)

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ (В. Ю. Погребняков, Е. А. Губик)

- Проанализированы результаты рентгенденситометрического обследования осевого и периферического скелета 42 пациентов с механической желтухой различного генеза. Проводили измерение плотности костной ткани тазобедренного и лучезапястного суставов, поясничного сегмента позвоночника (L2-L4)
- В результате проводимых исследований установлено, что по мере увеличения длительности и выраженности желтушного периода деминерализация костной ткани прогрессивно нарастает



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ