

Міністерство освіти і науки України
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича

ННІ біології, хімії та біоресурсів

Кафедра біохімії та біотехнології

Біохімічні маркери в лабораторній
діагностиці метаболічних патологій печінки

Дипломна робота

ОР «магістр»

Виконала: студентка VI курсу

спеціальність – біологія та біохімія

ОПП біохімія та лабораторна діагностика

Мерена Оксана Петрівна

Керівник: д.б.н., професор Копильчук Г.П.

До захисту допущено:

Протокол засідання кафедри № ____

від „____” _____ 2025 р.

зав. кафедри _____ доц. Волощук О.М.

Анотація

Робота присвячена аналізу застосування біохімічних маркерів для лабораторної діагностики метаболічних патологій печінки на прикладі хронічного холециститу та холелітіазу на тлі хронічного гепатиту.

Високі значення показників тимолової проби у хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту засвідчують наявність запальних процесів у печінці та порушення її синтетичної здатності. Хворі на безкамінний холецистит не проявляють явних ознак порушення синтетичної здатності печінки, оскільки досліджуваний показник у них знаходиться на рівні середніх референсних величин.

Високий рівень активності лужної фосфатази у сироватці крові в обох досліджуваних групах є свідченням розвитку холестазу.

Високий рівень активностей маркерних ензимів цитолізу – ГДГ, АсТ, ЛД –у сироватці крові хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту свідчить про суттєві структурно-функціональні зміни в гепатоцитах, пов'язані з цитолізом та порушенням ключових метаболічних процесів.

Отже, аналіз біохімічних маркерів сироватки крові дав можливість діагностувати порушення структурно-функціонального стану клітин печінки, що проявляється у розвитку запальних процесів, порушеннях синтетичної здатності, проявах симптомів холестазу з цитолізом гепатоцитів у пацієнтів II групи, а також наявність холестазу на тлі підвищеної проникності плазмолемми у пацієнтів з хронічним холециститом (I група).

Ключові слова: гепатит, холецистит, тимолова проба, лужна фосфатаза, АлаТ, АсаТ, глутаматдегідрогеназа

Abstract

This master's thesis is devoted to the analysis of the use of biochemical markers for laboratory diagnosis of metabolic liver pathologies using the example of chronic cholecystitis and cholelithiasis against the background of chronic hepatitis.

High values of thymol test indicators in patients with cholelithiasis against the background of chronic hepatitis indicate the presence of inflammatory processes in the liver and impaired synthetic capacity. Patients with acalculous cholecystitis do not show obvious signs of impaired synthetic capacity of the liver, since the studied indicator in them is at the level of average reference values.

High levels of alkaline phosphatase activity in the blood serum in both study groups indicate the development of cholestasis. High levels of cytolysis marker enzyme activity — GDH, AST, LD — in the blood serum of patients with cholelithiasis against the background of chronic hepatitis indicates significant structural and functional changes in hepatocytes associated with cytolysis and disruption of key metabolic processes.

Thus, analysis of serum biochemical markers made it possible to diagnose disturbances in the structural and functional state of liver cells, manifested in the development of inflammatory processes, impaired synthetic capacity, manifestations of cholestasis symptoms with hepatocyte cytolysis in patients of group II, as well as the presence of cholestasis against the background of increased plasma membrane permeability in patients with chronic cholecystitis (group I).

Keywords: hepatitis, cholecystitis, thymol test, alkaline phosphatase, ALT, AST, glutamate dehydrogenase

The thesis contains the results of my own research. The use of ideas, results, and texts from scientific research by other authors is accompanied by references to the relevant sources.

O.P. Merena
(signature)

Зміст

| | |
|--|-------|
| Анотація | |
| Abstract | |
| Зміст | |
| Вступ..... | 5 |
| Розділ I. Огляд літератури | 6-16 |
| 1.1. Гепатостеатоз різного генезу..... | 6 |
| 1.2. Порушення біотрансформаційної функції печінки та його наслідки ... | 10 |
| 1.3. Жовчокам’яна хвороба печінки | 12 |
| 1.4. Лабораторна діагностика холелітіазу..... | 15 |
| Розділ II. Матеріали і методи | 17 |
| 2.1. Об’єкт досліджень | 17 |
| 2.2. Методи досліджень..... | 17 |
| Розділ III. Результати та їх обговорення | 21-28 |
| Висновки..... | 29 |
| Список використаних інформаційних джерел..... | 30-33 |
| Додатки..... | 34-36 |

Вступ

Серед захворювань органів травної системи провідне місце займає патологія жовчовивідних шляхів, серед яких жовчокам'яна хвороба. За даними наукових джерел «розповсюдженість функціональних розладів жовчовивідних шляхів складає від 10 до 20% серед усієї патології шлунково-кишкового тракту із тенденцією до прогресування в пацієнтів молодого віку» [1].

«У хірургічних стаціонарах серед хворих з хронічними захворюваннями органів черевної порожнини хворі з жовчокам'яною хворобою займають перше місце» [2, 3].

Жовчокам'яна хвороба виражається у порушенні обміну холестеролу та білірубіну з формуванням каменів у жовчевому міхурі та жовчевих протоках, що супроводжується порушенням відтоку жовчі.

Патологія біліарної системи, зокрема жовчнокам'яна хвороба, часто призводить до втрати працездатності, а тому розглядається як важлива не лише медична, а й соціальна проблема. Дані статистики засвідчують значне омолодження цієї недуги, а також зміну гендерного співвідношення. Якщо раніше серед пацієнтів із жовчокам'яною хворобою переважали жінки, то нині різко зросла частка пацієнтів чоловічої статі [4].

Фактори, які спричиняють розвиток жовчокам'яної хвороби поділяють на генетичні та пов'язані з порушенням харчування.

Супутнім до жовчокам'яної хвороби може бути холецистокардіальний синдром, який проявляється нападоподібним болем у ділянці серця та навіть змінами в кардіограмі.

Ускладненнями жовчокам'яної хвороби також є холецистит, холангіт, жовтяниця, перитоніт, відключення жовчевого міхура тощо [5].

Мета роботи – проаналізувати використання біохімічних маркерів для лабораторної діагностики метаболічних патологій печінки на прикладі хронічного холециститу та холелітазу на тлі хронічного гепатиту.

Розділ I

Огляд літератури

1.1. Гепатостеатоз різного генезу.

Гепатостеатоз являє собою патологію, пов'язану з надмірним накопиченням жирів у клітинах печінки.

«Неалкогольний стеатогепатит характеризують як поліетіологічний, дифузний запальний та дисметаболічний процес, який триває більше 6 міс і передбачає гістіолімфолейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок, гіперплазію перисинусоїдальних зірчастих клітин, жирову дистрофію гепатоцитів та фіброз із збереженням архітекτονіки печінки» [6].

Неалкогольний гепатостеатоз поділяють на первинний і вторинний. Первинний найчастіше асоціюється з метаболічним синдромом, який посідає перше місце серед причин гепатостеатозу; порушеннями процесів β-окислення жирних кислот; хворобою Вільсона - Коновалова, ліподистрофією тощо [7, 8].

Розрізняють також вторинні ендогенні фактори, пов'язані з мальабсорбцією внаслідок хірургічного втручання, резекцією тонкого кишечника, дисбіозом товстого кишечника тощо [9].

Первинні фактори бувають також екзогенні – це в першу чергу різка втрата маси тіла, незбалансоване харчування. Вторинний зовнішній вплив виражається у тривалому прийомі ліків, хронічному впливі токсинів на печінку [10, 11].

Однією з причин може бути надмірне надходження жирних кислот із жирової тканини внаслідок посиленого ліполізу. У цьому випадку потік жирних кислот спрямовується до печінки, де використовується на синтез триацилгліцеролів. При цьому процес синтезу транспортних форм жирів, якими є ліпопротеїни дуже низької густини, у печінці сильно відстає від інтенсивності утворення жирів, тому жири залишаються в гепатоцитах, що призводить до розвитку гепатостеатозу.

До жирового переродження печінки може також призводити надмірне споживання жирної їжі, посилений гідроліз жирів із хіломікронів за допомогою ліпопротеїнліпази крові. Основна причина у всіх випадках – це недостатність утворення ліпопротеїнів дуже низької густини. Для їх утворення потрібен холін, якого часто не вистачає, що унеможлиблює синтез фосфоліпідів, необхідних для утворення транспортних ліпопротеїнів.

Існує морфологічна класифікація жирової дистрофії печінки за Е.М. Brunt: «за ступенями стадіями процесу» [6].

«Ступінь ураження печінки визначають за вираженістю стеатозу та некрозу, стадію – за поширеністю фіброзу. Згідно з цією класифікацією розрізняють три ступені: I – помірний, II – середньої тяжкості, III – тяжкий. I ступінь характеризується стеатозом гепатоцитів менше 33% площі або 33–66% площі печінкової тканини, з мінімальними проявами балонної дистрофії та лобулярними некрозами менше 33% площі. II ступінь характеризується стеатозом гепатоцитів більше 33% площі печінкової тканини, з наявністю балонної дистрофії гепатоцитів у 3-й зоні, а також лобулярних та портальних некрозів від 33 до 66% площі печінкової тканини. III ступінь характеризується стеатозом понад 66% площі печінкової тканини, з помірними та вираженими проявами балонної дистрофії у 3-й зоні, а також наявністю лобулярних та портальних некрозів понад 66% площі тканини.

Е.М. Brunt запропонував чотири стадії гепатостеатозу: I – розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з відсутністю портального та мостоподібного типів фіброзу. II – розвиток перичелюлярного, перисинусоїдального, фокального чи екстенсивного фіброзу 3-ї зони з фокальним або екстенсивним портальним фіброзом. III – розвиток мостоподібних септ у 3-й зоні та вираженого портального фіброзу. IV – об'єднання трьох зон септами, заміщення портальних трактів полями фіброзу та септами, поширений мостоподібний фіброз із циротичною перебудовою печінкової тканини» [12].

Слід зауважити, що небезпека неалкогольної жирової хвороби печінки в тому, що вона може протікати олігосимптомно, латентно, м'яко, що значно ускладнює її діагностування та може завершитися цирозом [13].

Переважає більшість хворих на гепатостеатоз переносять цю хворобу безсимптомно, хоча буває дискомфорт, тяжкість, ниючий правосторонній біль тощо [14].

У деяких випадках спостерігається гіперпродукування фактора некрозу пухлин- α , що зумовлює розвиток артеріальної гіпотензії і навіть фактів непритомності [15].

Часто неалкогольну жирову дистрофію печінки виявляють випадково у хворих, які звертаються до лікаря зовсім з іншого приводу, зокрема, консультації по цукровому діабету, серцево-судинних захворюваннях, гіпотиреозу, холелітазу тощо. Результати біохімічних аналізів у таких пацієнтів неочікувано засвідчують відхилення від референсних величин показники функціональної активності печінки [16].

Найчастіше у сироватці крові значно (у 2-10 разів) підвищуються величини показників цитолізу, зокрема активності аспартат - (АсТ) та аланін-амінотрансфераз (АлТ) [17]. Значно зростає рівень γ -глутамілтрансферази (ГГТ). Зростає активність лужної фосфатази, знижується білок синтезуюча функція печінки [18].

Величина коефіцієнта де Рітіса у хворих на неалкогольну та алкогольну жирову дистрофію печінки практично не відрізняється, а тому не може слугувати діагностичним маркером генезу гепатостеатозу [19].

Щодо вмісту білірубіну, то тут єдиної картини не спостерігається: у деяких відзначається гіпербілірубінемія, хоча переважно цей показник знаходиться у межах референсних величин.

При наявності запалення мезенхіми за умов неалкогольного гепатостеатозу в крові приблизно 40 % хворих відмічається гіпер- γ -глобулінемія, зростання величини тимолової проби.

У пацієнтів із гепатостеатозом часто зустрічається порушення обміну вуглеводів [14, 20].

«Причиною зазначених розладів автори вважають істотну гіперінсулініємію, гіперлептинемію та явища інсуліно- та лептинорезистентності. Підвищення вмісту лептину в крові та насичення трансферину залізом у хворих на НАСГ позитивно корелюють з вираженістю фіброзу печінки» [21].

Клітини печінки за даних умов характеризуються також гістологічними змінами, які виражаються в жировій дистрофії гепатоцитів. Переважно в клітинах зустрічаються великі поодинокі ліпідні краплі, які зміщують ядро до периферії клітини [22]. Буває й таке, що клітини заповнені дрібними ліпідними включеннями без зміщення ядра [23].

Прогресування гепатостеатозу супроводжується фіброзом. У свою чергу фіброз часто супроводжується нагромадженням заліза в клітинах печінки [24].

Проте всі названі вище критерії не є достатньо специфічними для неалкогольного гепатостеатозу, однак дають можливість уникнути хронічного стану даного захворювання.

Генез жирової дистрофії печінки може бути пов'язаний також із надмірним вживанням алкоголю [25].

У печінці етанол за допомогою ензиму алкогольдегідрогенази перетворюється на оцтовий альдегід, який надалі перетворюється на відновлений НАД і оцтову кислоту. Найбільше алкогольдегідрогенази в мітохондріях. В організмі ссавців етанол утворюється за допомогою мікрофлори кишечника, у крові він становить біля 0,034 %.

Алкогольдегідрогеназа окислює до 75 % екзогенного етанолу з різною швидкістю у різних людей.

У людей з підвищеною активністю даного ензиму спостерігається підвищена толерантність до алкоголю, вони можуть випивати багато алкоголю.

Однак за умов ураження тканин печінки активність ензиму знижується і разом з цим знижується толерантність до алкоголю. Утворюється замкнене

негативне коло. Внаслідок сповільненого окислення етанолу посилюється його токсичний вплив на печінку, зокрема, гинуть гепатоцити, а на їх місці утворюються рубці зі сполучної тканини. Звісно, що рубці функціонально жодним чином не можуть замінити гепатоцити, тому розвивається печінкова недостатність.

Етанол може метаболізуватися ще й іншим шляхом через систему цитохрому P450, проте ця система за нормальних умов відіграє досить незначну роль у даному процесі. Вона набуває суттєвого значення лише за умов зловживання алкоголем. Основну роль у знешкодженні етанолу відіграє одна з ізоформ цитохрому, а саме P450 II E1. Хронічне вживання алкоголю значно активує процес окислення алкоголю (на 50-70 %). При цьому спостерігається гіпертрофія гладенького ендоплазматичного ретикулуму, на мембранах якого локалізується цитохром P450 II E1.

Незначна частина етанолу, а саме біля 5 %, утилізується в печінці за допомогою гідроген пероксиду з утворенням оцтового альдегіду, який надалі перетворюється до оцтової кислоти за допомогою ФАД-залежної альдегідоксидази чи НАД-залежної ацетальдегіддегідрогенази. Цей процес супроводжується генерацією активних форм кисню, які в свою чергу індукують процеси ПОЛ. Оцтова кислота за допомогою ензиму ацетил-КоА-синтетази перетворюється на ацетил-КоА, який може або надходити в цитратний цикл, або у разі надлишку використовуватись на синтез жирних кислот [26].

Таким чином надмірне вживання алкоголю призводить до посиленого синтезу жирів у печінці. Посилений синтез жирів супроводжується сповільненням процесу утворення транспортних форм триацилгліцеролів, внаслідок чого виникає стеатоз, який фактично руйнує гепатоцити, інактивує їх.

1.2. Порушення біотрансформаційної функції печінки та його наслідки.

Речовинами з несприятливим токсичним ефектом на організм вважаються: чужорідні сполуки, які потрапляють в організм, зокрема, побутова хі-

мія, косметичні засоби, харчові добавки, пестициди тощо. В цілому їх називають ксенобіотиками. В організмі в процесі метаболізму утворюються також ендogenousні токсини, наприклад, жовчеві пігменти, продукти метаболізму стероїдних гормонів, продукти гниття білків у кишечнику, такі як індол, крезол фенол тощо [27].

Печінка – основний гомеостатичний орган. Вона здійснює біотрансформацію ксенобіотиків, забезпечує знешкодження токсинів, в тому числі і лікарських препаратів. Потрапляючи в організм, ліпофільні ксенобіотики за допомогою спеціальних ензимів перетворюються на гідрофільні, після чого виводяться з сечею. Ліки в організмі за допомогою білків плазми потрапляють у гепатоцити, де відбувається їх трансформація в гладенькому ендоплазматичному ретикулумі за допомогою цитохрому Р 450.

Ензими монооксигенази здійснюють процес гідроксилування ксенобіотиків, після чого відбувається кон'югація їх метаболітів з глутатіоном чи глюкуроною кислотою або сульфатами і подальше виведення утворених комплексів з клітин печінки та з організму в цілому [28].

При перевищенні дозволеної дози певних ксенобіотиків, наприклад ліків, може розвиватися дозозалежна гепатотоксичність різної важкості. При перевищенні дози ферменти детоксикації не «справляються».

Проте токсичне ураження печінки може розвиватися і незалежно від дози внаслідок імунного ураження клітин печінки. Це може бути, наприклад, у людей з генетично низькою активністю цитохрому Р4502D6.

Дія токсинів на клітини печінки може проявлятися по-різному. Можуть бути імунозалежні реакції, вони є очікуваними та зумовлені прямою пошкоджуючою дією на клітини. Виникають наслідки такої дії швидко, через кілька днів після початку прийому ліків.

Імуноопосередковані реакції непередбачувані. Вони можуть виникати навіть через рік після прийому ліків [28].

«Враховуючи роль печінки у метаболізмі хімічних речовин можна стверджувати, що не існує ліків, які за певних умов не викликали б пошкод-

ження печінки. Багаточисленні свідчення відносно гепатотоксичної дії багатьох лікарських засобів дають можливість зробити висновки, що медикоментозне ураження печінки є однією із важливих проблем» [29].

1.3. Жовчокам'яна хвороба печінки.

«Жовчокам'яна хвороба – це захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням обміну холестеролу та білірубіну з утворенням каменів у жовчевому міхурі та жовчевих протоках із можливим розвитком ускладнень. Жовчокам'яна хвороба – одне з найпоширеніших захворювань жовчовивідних шляхів у всьому світі, що уражає приблизно 1 з 1000 людей. Каміні в жовчевому міхурі спостерігають у 10-20% дорослого населення світу; в більше, ніж 20% із них розвиваються клінічні симптоми» [30].

Причинами розвитку жовчокам'яної хвороби є тривале голодування, низькокалорійна дієта або, навпаки, ожиріння, а також стан вагітності, пероральні контрацептивні препарати, тобто все, що викликає підвищення вмісту естрогенів у крові, довготривалий прийом певних ліків, цироз печінки, захворювання кишечника.

До складу жовчевих каменів входять холестерол, білірубін, жовчеві кислоти, протеїни, кальцій, різні солі, мікроелементи. Локалізація каменів різноманітна – жовчевий міхур, загальна жовчева протока, загальна печінкова протока.

Розрізняють різні форми жовчокам'яної хвороби: «латентна, коли клінічна картина відсутня; диспепсична, коли спостерігається тяжкість у животі, відрижка, печія, гіркота в роті; больова торпідна форма супроводжується тупими ниючими болями та відчуттям важкості в правому підребір'ї, епігастрії, які виникають періодично, провокуються порушеннями дієти, фізичними та емоційними навантаженнями; больова нападopodobна, коли раптово виникають напади гострого болю у правому підребір'ї, частіше увечері або вночі, рецидивують з різними інтервалами; при цьому біль має різучий, нестерпний характер, іррадіює у праве плече, шию, під праву лопатку».

У випадку закупорки жовчевих проток жовчевими каменями розвиваються сильні болі та жовтушність шкіри і склер, що становить загрозу життю.

До утворення жовчевих каменів призводить загущення жовчі через нестачу жовчевих кислот, фосфоліпідів та надмірну концентрацію холестеролу. Холестерол осідає на стінках жовчевого міхура, що призводить до утворення так званого біліарного сладжу. Виникає застій жовчі у жовчевому міхурі.

Це в свою чергу провокує пригнічення синтезу фосфоліпідів і жовчевих кислот, які є розчинниками для холестеролу. Тому жовч згущується і не може виводитися з жовчевого міхура, виникає так званий застій жовчі.

Утворення такого сладжу (sludge – бруд, каламуть) врешті решт призводить до розвитку жовчокам'яної хвороби. Проте стан утворення біліарного сладжу може регресувати у випадку усунення факторів, які стали першопричиною його утворення. При відновленні нормальної моторики жовчевого міхура садж може спонтанно регресувати. В іншому випадку садж може перетворюватися на холестеролові мікроліти [3].

До складу жовчі входять жовчеві кислоти, холестерол і фосфоліпіди. При зменшенні кількості жовчевих кислот чи фосфоліпідів утворюються жовчеві камені, оскільки холестерол випадає в осад.

До розвитку жовчокам'яної хвороби може призвести запалення жовчевого міхура, коли порушується хімічний склад жовчі з переважанням холестеролу, білірубіну, кальцію, які утворюють камені в жовчі. Особливу роль відіграє надлишок холестеролу в крові та жовчі [31].

При інтенсифікації синтезу та секреції жовчевих кислот жовч стає недонасиченою холестеролом і навпаки при зниженні інтенсивності надходження жовчевих кислот кількість холестеролу в жовчі зростає. Кількість жовчевих кислот в жовчі збільшується під час прийому їжі та зменшується під час голодування зі збільшенням кількості холестеролу.

Тому голодування може призвести до формування холестеролових каменів.

Дуже небезпечним у контексті формування жовчевих каменів є застій жовчі в жовчевому міхурі, оскільки це сприяє її концентруванню. Застій жовчі супроводжується всмоктуванням жовчевих кислот, підвищенням концентрації холестеролу та білірубину в 10-12 разів. Окрім цього застій жовчі небезпечний в плані того, що може стати сприятливим підґрунтям для розвитку інфекції в жовчевому міхурі та викликати його запалення.

Застій жовчі може бути зумовлений різними факторами – від анатомічних вад жовчевого міхура до порушення правил прийому їжі та певних фізіологічних процесів, як наприклад, порушення нейрогуморальної регуляції скорочення жовчевого міхура, недостатня фізична активність тощо..

Жовчокам'яна хвороба може протікати безсимптомно, може проявлятися болями, тоді говорять про «хронічний калькульозний холецистит, гострий холецистит, камені загальної жовчевої протоки».

«Розрізняють три стадії холелітіазу: хімічна, латентна, клінічна (калькульозний холецистит)» [32].

Перша стадія характеризується утворенням літогенної жовчі, збагаченої холестеролом і збідненої жовчевими кислотами. Ця стадія може бути дуже довготривалою – до кількох років.

Жовчеві камені можуть бути найрізноманітніші: білі чи жовтуваті, округлі чи овальні; зеленувато-чорні, щільні, дуже дрібні, численні; холестеролово-вапняні – зустрічаються найчастіше.

Лікування на цій стадії полягає в профілактичних заходах, пов'язаних із врегулюванням харчування, збільшення фізичного навантаження, попередження ожиріння тощо.

Латентна стадія теж характеризується безсимптомністю, змінами складу жовчі з формуванням каменів у жовчевому міхурі. У жовчевому міхурі спостерігається застій жовчі, пошкоджується його слизова оболонка, запалюються стінки органу. Симптоми можуть з'являтися аж через 5-11 років після утворення каменів. У такому випадку говорять про «німі» жовчеві камені.

Лікування на цій стадії практично аналогічне до лікування на першій стадії.

Калькульозний холецистит потребує медикаментозного втручання. Клінічні прояви, їх гострота залежать від розташування, величини та природи каменів. Найгостріший біль, коли камінь закупорює шийку жовчевого міхура, викликаючи печінкову кольку. «Надалі закупорка шийки може виявитися тимчасовою, оскільки камінь повертається в жовчевий міхур або проникає в протоки міхура і там зупиняється або проходить в загальну жовчеву протоку. Якщо величина каменя (до 0,5 см) дозволяє, то він може вийти в дванадцятипалу кишку і далі – в кал. Провокуючими факторами печінкової кольки є жирна їжа, прянощі, копченості, гострі приправи, різке фізичне напруження, робота в похилому положенні, інфекція та негативні емоції.

Посилені скорочення жовчевого міхура сприяють подальшому просуванню каменю. Іноді після розслаблення спазму камінь вислизає назад – до дна жовчевого міхура. Якщо напад кольки має затяжний характер, то він може спровокувати жовтяницю» [33].

1.4. Лабораторна діагностика холелітіазу.

Для лабораторної діагностики холелітіазу важливо зробити загальний аналіз крові і проаналізувати кількість лейкоцитів, які засвідчать наявність або відсутність холециститу або інших запальних процесів. Наявність або відсутність запалення також можна встановити шляхом визначення рівня ШОЕ.

Показник білірубіну – один із важливих для прогнозу розвитку холелітіазу, оскільки високе значення цього показника може слугувати прогностичним тестом про можливість утворення каменів у майбутньому. Високий рівень фракції прямого білірубіну вказує на порушення відтоку жовчі. У клітинах печінки та жовчевих проток високу активність проявляє ензим лужна фосфатаза.

«Рівень холестеролу дозволяє виявити хворобу на ранніх стадіях, коли камені тільки утворюються; вміст триацилгліцеролів опосередковано відображає ризик утворення каменів; підвищення активності гамма-глутамілтранспептидази свідчить про закупорку жовчевої протоки каменем; амінотрансферази АЛТ і АСТ у діагностиці жовчокам'яної хвороби важливі для відстеження ускладнень, що відображаються на роботі печінки (реактивний гепатит); активність α -амілази має істотне значення для констатації деяких ускладнень (панкреатит)».

Діагностика холелітіазу передбачає також аналіз сечі. У сечі часто визначається високий вміст білірубіну, тобто проявляється білірубінурія. Деколи виникає необхідність аналізу жовчі. У жовчі визначають співвідношення жовчевих кислот, фосфоліпідів і холестеролу, вираховуючи індекс літогенності [34].

Таким чином лабораторна діагностика дає можливість спрогнозувати або діагностувати стадію жовчокам'яної хвороби.

Жовчокам'яна хвороба призводить до порушення травлення в цілому. У печінці в повній мірі не синтезуються жовчеві кислоти, у жовчевому міхурі не формується нормальна жовч і не відбувається її надходження у дванадцятипалу кишку, тому травлення жирів порушується. Неперетравлені рештки жирів обволікають часточки їжі, порушуючи травлення білків і вуглеводів. Таким чином розвивається цілий комплекс порушень, який називають метаболічним синдромом. Отже, холелітіаз – важлива медична проблема, яка породжує ще серйозніші метаболічні проблеми.

Розділ II

Матеріали та методи

2.1. Об'єкти дослідження.

Проведено дослідження історій хвороби 40 пацієнтів гастроентерологічного відділення Чортківської ЦРКЛ. Вік хворих становив 40 - 60 років.

I група – хворі на хронічний безкамінний холецистит (22 пацієнтів);

II група – хворі на жовчокам'яну хворобу на тлі хронічного гепатиту (18 пацієнти).

2.2. Методи дослідження.

«Тимолова проба визначається як маркер запального процесу в печінці. Результат тимолової проби залежить від вмісту гамма- і бета-глобулінів в сироватці крові, а також інгібуючої здатності бета-ліпопротеїнів сироватки крові. Проба стає позитивною при зменшенні вмісту альбуміну і збільшенні рівня бета і гамма-глобулінів (в основному пов'язаних з бета-глобулінами ліпідів) плазми крові. Вона неспецифічна. Використовують її для діагностики захворювань печінки».

За допомогою цього тесту можна встановити білоксинтезуючу здатність печінки, зміни в білковому складі, які синтезуються печінкою, зокрема, порушення співвідношення фракцій альбумінів та глобулінів, яке змінюється при різних метаболічних захворюваннях печінки. Цю пробу використовують для діагностики вірусних гепатитів, цирозу, жирової дистрофії печінки, токсичних уражень печінки та запальних процесів.

Метод визначення – імунотурбідиметричний [35].

Суть методу – утворення глобуліно-тимо-ліпідного комплексу (40 % глобулінів, 32 % тимоли, 18 % холестеролу і 10 % фосфоліпідів).

При зміні співвідношення фракцій альбумінів і глобулінів вони преципітують і при додаванні тимолового реактиву випадають в осад.

Дослідження проводять у сироватці крові. Одиниці вимірювання од (H-S). Референсні значення 0-4 од (H-S).

Лужна фосфатаза (ЛФ) (КФ 3.1.3.1) каталізує відщеплення фосфату від органічних сполук (нуклеотидів, білків тощо). Оптимум дії знаходиться в лужному середовищі при рН 8,6-10,1.

Лужна фосфатаза локалізується в усіх тканинах організму, але найбільше її у печінці, кістках, нирках та жовчовивідних протоках. Рівень цього ензиму в крові корелює з функціональним станом печінки та допомагає діагностувати проблеми з жовчовивідними шляхами.

Підвищений рівень лужної фосфатази може виникати з різних причин, проте найчастіше – це захворювання печінки,

Знижений рівень лужної фосфатази в сироватці крові може сигналізувати про різні патології, серед яких найпоширенішими є хронічні захворювання печінки. Такий показник гемобіохімічного аналізу часто використовується для оцінки функціональної активності печінки.

Активність лужної фосфатази визначали в сироватці крові. Метод базується на визначенні швидкості гідролізу нітрофенілфосфату до нітрофенолу та фосфату, яка є прямо пропорційна до активності лужної фосфатази в пробі та вимірюється спектрофотометрично (405 нм).

Референсні значення 35-123 Од/л при 37°C [36].

Глутаматдегідрогеназа (ГДГ), (КФ 1.4.1.2) – мітохондріальний фермент, наявний у всіх тканинах, проте найбільше його – в гепатоцитах. Він каталізує реакцію дезамінування глутамату з утворенням альфа-кетоглутарату та аміаку.

Глутаматдегідрогеназа запропонована як новий специфічний біомаркер для діагностики ураження печінки, оскільки вона має вищу специфічність, порівнюючи з АЛТ і АСТ. Дослідження показали, що ГДГ ефективно виявляє пошкодження печінки, тому зараз FDA розглядає можливість офіційної ква-

ліфікації цього ферменту як маркера стану печінки для застосування у клінічній практиці та розроблення ліків [37].

Референсні значення:– < 3 Од/л.

Підвищений рівень ГДГ у сироватці крові зумовлений підвищеною проникністю мембран клітин печінки або цитолізом. Дослідження активності ГДГ використовують також для диференційної діагностики захворювань печінки. ГДГ є маркером холестазу (порушенням надходження жовчі у 12-палу кишку).

Метод визначення – імуноферментний аналіз (ІФА).

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ), (КФ 1.1.1.27) – каталізує оборотну реакцію окислення L-лактату до пірувату.



ЛДГ має 5 ізоферментних форм, які розподілені в організмі наступним чином: ЛДГ-1 переважно в міокарді, мозку та нирках; ЛДГ-2 – в нирках, крові; ЛДГ-3 в легенях, селезінці, підшлунковій залозі; ЛДГ-4 – в легенях, підшлунковій залозі, сперматозоїдах; ЛДГ-5 – у печінці та скелетних м'язах.

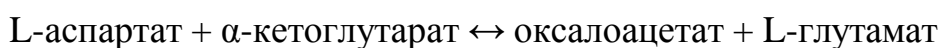
Найчастіше у клініці визначають сумарне значення ЛДГ в сироватці крові.

Активність ЛДГ у сироватці крові зростає при анеміях, злоякісних новоутвореннях, гепатиті, обтураційній жовтяниці, цирозі печінки, різних захворюваннях нирок, опорно-рухового апарату, інфаркті міокарду, ураженнях легень.

Метод визначення колориметричний.

Референсні значення 225 – 450 Од/л [38].

«Аспаратамінотрансфераза (АсТ),(КФ 2.6.1.1.) –каталізує оборотну реакцію переносу аміногрупи аспартату на α -кетоглутарат із утворенням оксалоацетату та глутамату:



Принцип методу полягає в тому, що щавелевооцтова кислота в процесі ферментативної реакції здатна перетворюватися на піровиноградну кислоту. При додаванні 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворюється забарвлений гідразон піровиноградної кислоти, інтенсивність забарвлення якого пропорційна до кількості утвореної піровиноградної кислоти.

Референсні величини: АсТ – 8-40 Од/л».

Розділ III

Результати та їх обговорення

«Хронічний гепатит – це поліетіологічний дифузний запальний процес в печінці, тривалістю без покращення більше шести місяців, що проявляється дистрофією та некрозом гепатоцитів, міждольковою та внутрішньодольковою гістіолімфоплазмоцитарною інфільтрацією, гіпертрофією зірчастих ретикулоендотеліоцитів, помірним фіброзом при збереженні архітекtonіки печінки.

На хронічний гепатит хворіють біля 4–6% усього населення. За даними ВООЗ у світі налічується понад 2 млрд осіб із цим захворюванням, у тому числі 400 млн пацієнтів, які є хронічними носіями вірусів. Останнім часом на гепатити хворіють в 2,2 раза частіше» [39].

До етіологічних чинників, які викликають хронічний гепатит, відносять інфекційні (віруси, бактерії, паразити) та токсичні (алкоголь, медикаментозні та побутові ксенобіотики) фактори, іонізуюче випромінювання, аутоімунні фактори, спадкові відхилення та різні метаболічні порушення.

«У виникненні та прогресуванні хронічних гепатитів інфекційної та неінфекційної природи вирішальне значення має дефект імунної відповіді організму на ушкодження печінкової паренхіми» [40].

Хронічний гепатит індукує розвиток запалення, яке згодом трансформується в некроз. На початковій стадії хронічного гепатиту симптоми або зовсім відсутні або проявляють себе поодинокі. На завершальних стадіях утворюються характерні ущільнення, які призводять до подальшого цирозу.

Хронічний гепатит, який супроводжується хронічним запаленням, призводить до порушення функціональної активності гепатоцитів, зокрема, їх синтетичної здатності. Тому порушується синтез жовчевих кислот, а значить вони не надходять у достатній кількості в жовч, що спричиняє порушення співвідношення жовчевої кислоти:холестерол і призводить до утворення жовчевих каменів.

Саме така картина, очевидно, характерна для II групи хворих, у яких холелітіаз розвинувся на тлі хронічного гепатиту. У зв'язку з цим виникає необхідність дослідження синтетичної здатності печінки та розвитку запалення в її клітинах.

У лабораторній діагностиці маркером синтетичної здатності печінки та рівня запального процесу в ній вважається тимолова проба. Як правило, тимолова проба реагує на запалення печінки раніше, ніж класичний маркер порушень функціональної активності печінки – аланінамінотрансфераза.

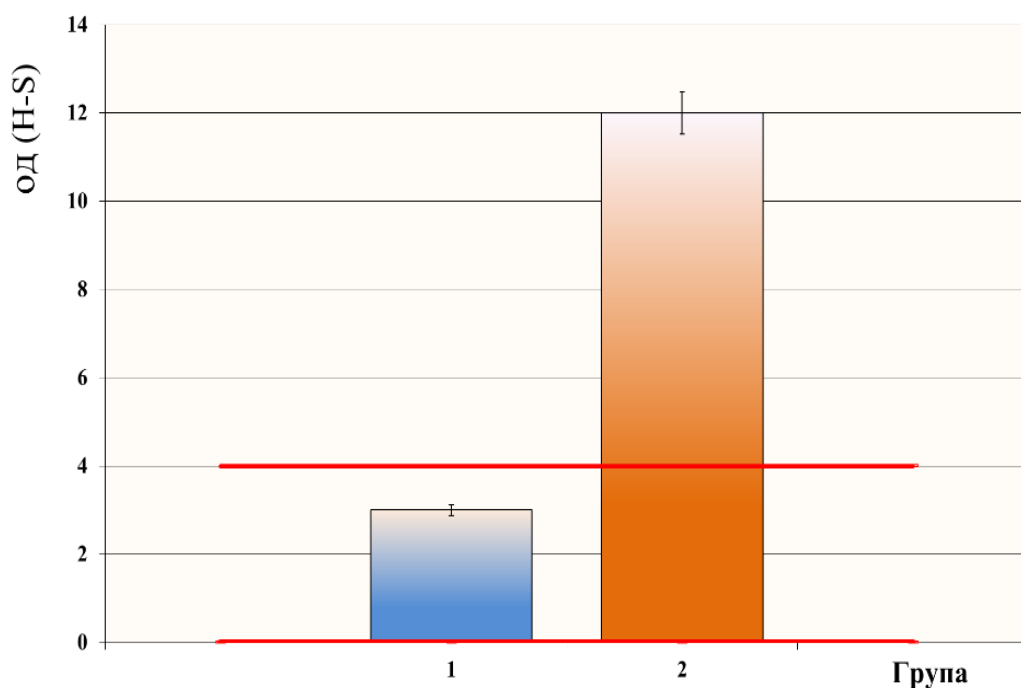


Рис.1. Показники тимолової проби в пацієнтів з метаболічними патологіями печінки

Примітка (тут і надалі):

- 1- група хворих на хронічний безкамінний холецистит
- 2- група хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту

На рис.1 подані результати дослідження величини тимолової проби в хворих на хронічний безкамінний холецистит (група I) та хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту (група II).

З рисунка видно, що у хворих II групи цей показник перевищує референсні величини втричі, що є свідченням значного порушення, а саме – послаблення, синтетичної здатності клітин печінки.

Хворі на безкамінний холецистит не проявляють явних ознак порушення синтетичної здатності печінки, оскільки досліджуваний показник у них знаходиться на рівні середніх референсних величин.

Окрім порушення синтетичної здатності печінки причинами холелітіазу може бути також холестаза, тобто порушення відтоку жовчі до дванадцятипалої кишки та її застій у жовчовому міхурі. Біохімічним маркером холестази вважається лужна фосфатаза.

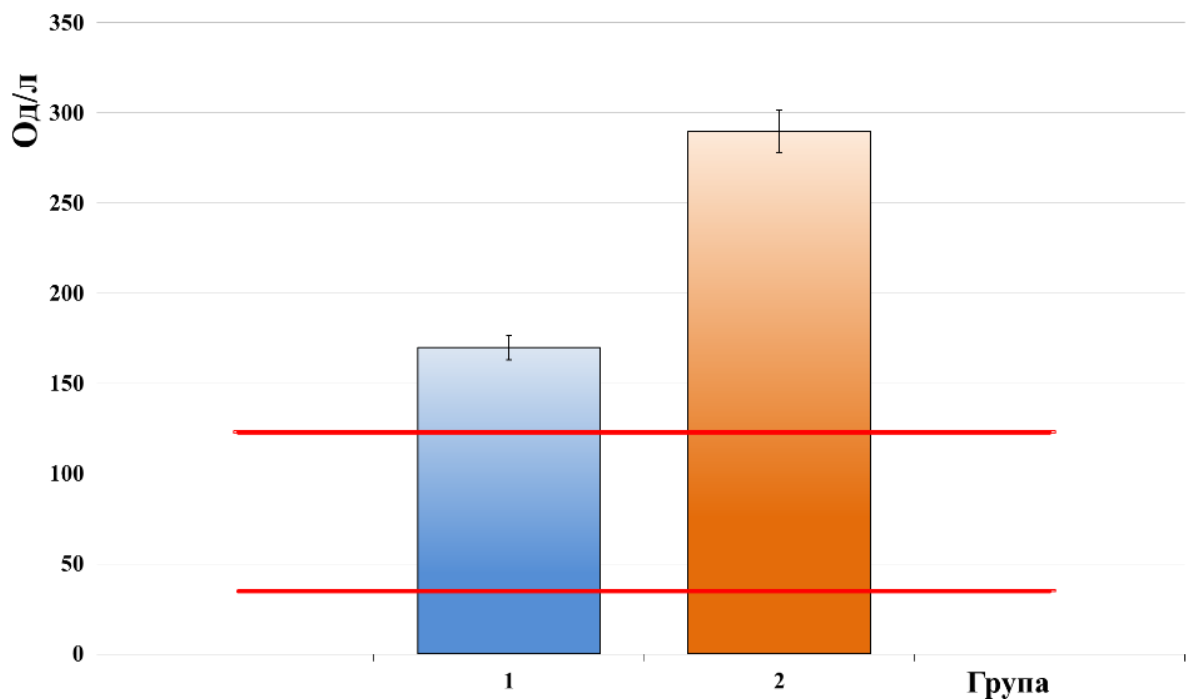


Рис. 2. Активність лужної фосфатази в сироватці крові пацієнтів з метаболічними патологіями печінки

Підвищення рівня активності загальної лужної фосфатази в сироватці крові, як правило, пов'язане із деструктивними змінами клітин печінки та жовчовивідних шляхів. Особливо високий рівень лужної фосфатази спостерігається при жовчокам'яній хворобі, коли перевищення норми даного показника може сягати 10 разів.

Саме така картина спостерігається у випадку з досліджуваними нами хворими (рис.2). В обох досліджуваних групах величина активності даного ензиму перевищує верхню межу норми, проте у хворих на холелітіаз це перевищення становить більше, ніж вдвічі.

Отже, на основі отриманих даних можемо говорити про наявність холестазу в обох групах хворих.

Недостатність надходження жовчі в тонкий кишечник призводить до погіршення травлення в цілому та сприяє утворенню холестеролових каменів у жовчовому міхурі.

Два фактори – недостатній синтез жовчевих кислот і білків у гепатоцитах та застій жовчі – є досить вагомою причиною формування жовчевих каменів.

Окрім того холестаз створює дефіцит жовчі у тонкому кишечнику, що призводить до порушення гідролізу жирів у кишечнику. Не повністю гідролізовані жири утворюють комплекси з часточками їжі, обволікаючи їх і не даючи можливості ензимам здійснювати процес гідролізу.

«Недостатнє надходження жовчі в кишечник є не тільки причиною незавершеного травлення та всмоктування жирів, а також призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К» [41].

Посилений вихід лужної фосфатази в кров, а також підвищений рівень тимолової проби можуть бути наслідком підвищення проникності плазмолем чи навіть цитолізу гепатоцитів.

«Критерієм оцінки пошкодження гепатоцитів виступає рівень ензиматичних активностей ГДГ, АсТ, ЛДГ у сироватці крові. Залежно від ступеня ураження клітин розрізняють такі види порушення їх цілісності: порушення проникності та цілісності плазмолем, дистрофічні зміни або некроз гепатоцитів» [41].

Визначення рівня активності глутаматдегідрогенази (ГДГ) необхідне для підтвердження або заперечення цитолізу гепатоцитів. ГДГ максимально локалізується в мітохондріях гепатоцитів, каталізуючи реакцію дезамінування глутамату з утворенням альфа-кетоглутарату та аміаку.

Глутаматдегідрогеназа може вийти в кров лише при повному руйнуванні клітин печінки. Водночас у лабораторній діагностиці високий рівень активності ГДГ у сироватці вважається маркером холестазу.

Отже, для підтвердження чи заперечення цитолізу гепатоцитів та додаткового підтвердження холестазу визначають активність глутаматдегідрогенази в сироватці крові.

Дані рис. 3 засвідчують, що показники активності глутаматдегідрогенази в сироватці крові пацієнтів з жовчокам'яною хворобою втричі перевищують верхню межу допустимих величин, тоді як у пацієнтів із хронічним холециститом даний показник незначно перевищує референсні величини.

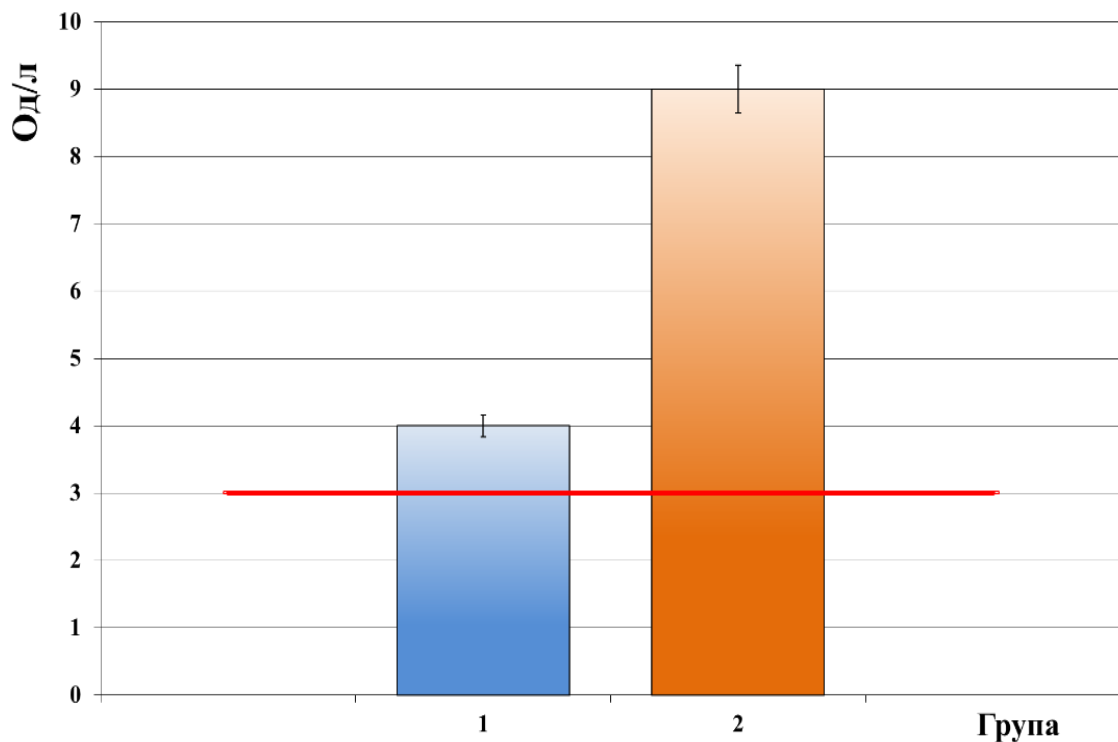


Рис. 3. Активність глутаматдегідрогенази в сироватці крові пацієнтів із метаболічними патологіями печінки

Таким чином в обох досліджуваних груп хворих за допомогою біохімічних маркерів діагностовано холестаза, а у пацієнтів II групи явно виражений цитоліз гепатоцитів.

Ці порушення є суттєвими для розвитку холелітіазу та запального процесу не тільки в печінці, а й у жовчовому міхурі.

Посилений вихід глутаматдегідрогенази з клітин печінки внаслідок їх деструктивних змін, ймовірно, призводить до порушень загальних шляхів катаболізму амінокислот, зокрема, їх непрямого окислювального дезамінування.

Для додаткового підтвердження припущення про цитоліз гепатоцитів визначали активність аспартатамінотрансферази в сироватці крові. Результати аналізу подані на рис. 4.

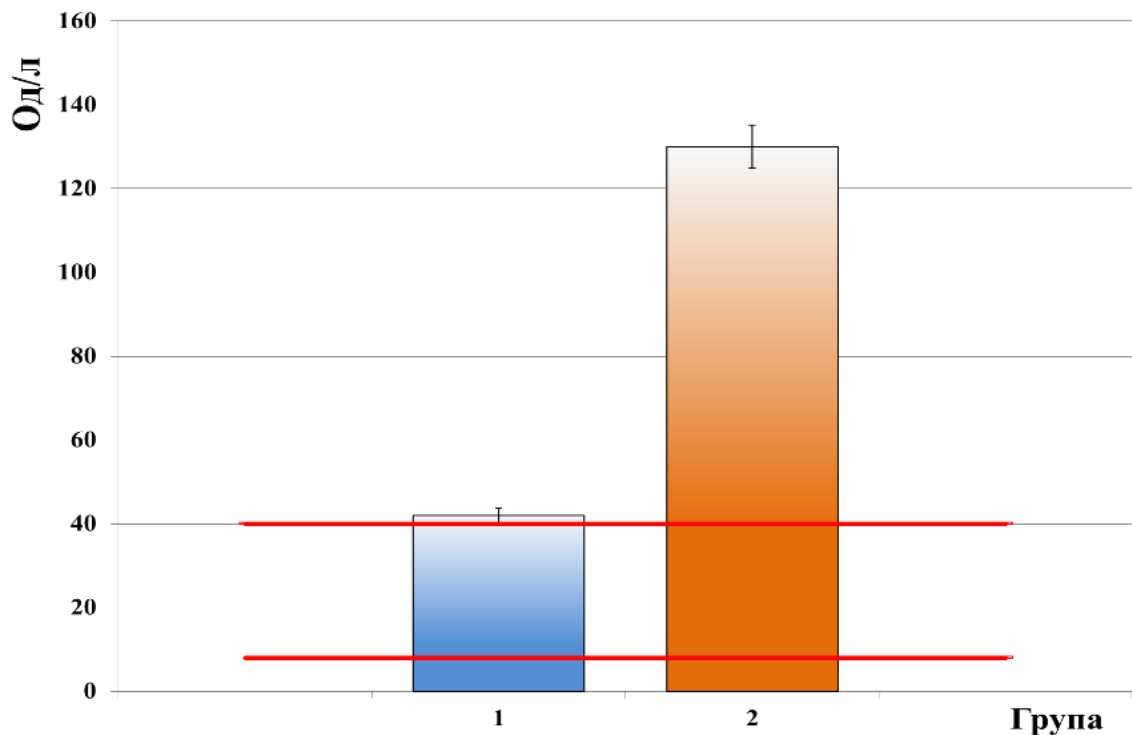


Рис. 4. Активність аспартатамінотрансферази в сироватці крові пацієнтів із метаболічними патологіями печінки

Дані рисунка 4 засвідчують значне зростання активності досліджуваного ензиму в сироватці крові II групи хворих, величина якої перевищує верхнє значення норми більше, ніж втричі.

Таке значне зростання показника активності аспартатамінотрансферази можливе тільки за умов руйнування клітини і виходу ензиму не лише з цитозоллю, а й з мітохондрій, де він теж локалізується.

Натомість у I групи хворих даний показник знаходиться в межах норми.

Таким чином аналіз активностей двох маркерних ензимів підтвердив факт цитолізу гепатоцитів у хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту.

Руйнація гепатоцитів з посиленням виходом аспартатамінотрансферази в кров призводить до суттєвих негативних змін метаболізму, зокрема, пов'язаних із трансамінуванням амінокислот, а значить порушень їх синтезу. Ще одним дуже важливим недоліком встановленого факту є те, що при порушенні трансамінування аспартату створюється нестача оксалоацетату, що веде до порушень енергетичних процесів у печінці.

Ще одним підтвердженням факту цитолізу клітин печінки є результати аналізу активності лактатдегідрогенази у сироватці крові досліджуваних груп хворих. Результати подані на рисунку 5.

Встановлено більше, ніж дворазове перевищення верхньої межі референсних значень даного показника у сироватці крові хворих на жовчокам'яну хворобу, що є додатковим підтвердженням деструктивних змін у клітинах печінки.

У хворих на безкамінний холецистит досліджуваний показник знаходиться в межах норми. Таким чином у хворих I групи хворих доведено холестаз, але без порушення цілісності клітин печінки.

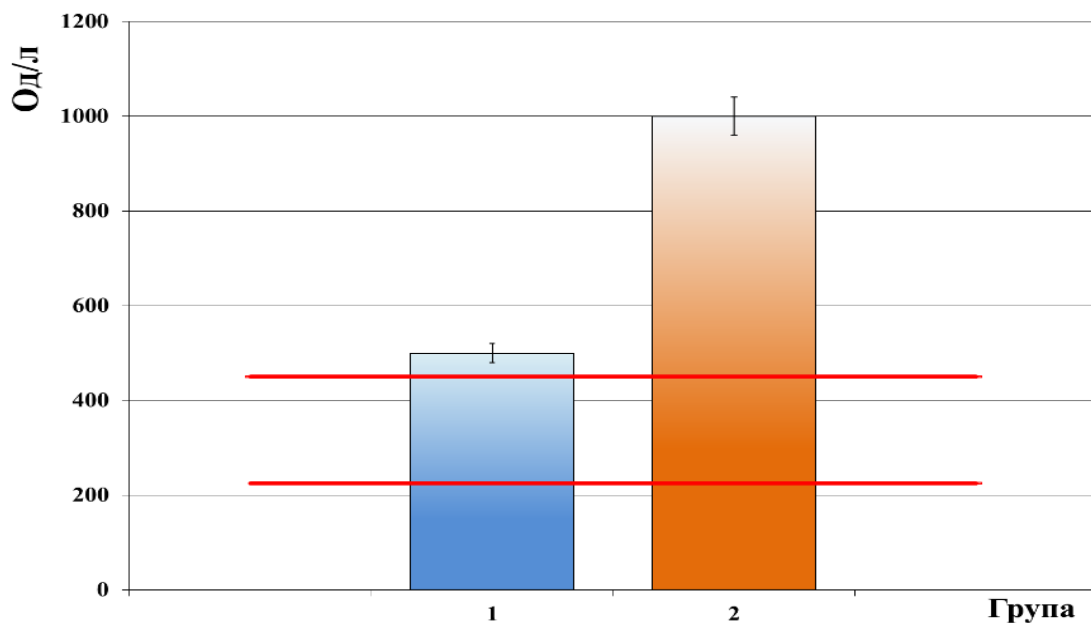


Рис. 5. Активність лактатдегідрогенази в сироватці крові хворих із метаболічними патологіями печінки

Посилений вихід лактатдегідрогенази в сироватку крові в хворих II групи внаслідок деструкції клітин печінки, очевидно, супроводжується поси- леним енергетичним дисбалансом в печінці та порушенням співвідношення НАД/НАДН у гепатоцитах. Очевидно, що це веде до порушення основних метаболічних процесів, зокрема, глюконеогенезу.

Отже, аналіз біохімічних маркерів сироватки крові дав можливість діа- гностувати порушення структурно-функціонального стану клітин печінки, що проявляється у розвитку запальних процесів, порушеннях синтетичної здатності, проявах симптомів холестазу з цитолізом гепатоцитів у пацієнтів II групи, а також наявність холестазу на тлі підвищеної проникності плазмолем- и у пацієнтів з хронічним холециститом (I група).

Висновки

1. Високі значення показників тимолової проби у хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту засвідчують наявність запальних процесів у печінці та порушення її синтетичної здатності. Хворі на безкамічний холецистит не проявляють явних ознак порушення синтетичної здатності печінки, оскільки досліджуваний показник у них знаходиться на рівні середніх референсних величин.
2. Високий рівень активності лужної фосфатази у сироватці крові в обох досліджуваних групах є свідченням розвитку холестазу.
3. Високий рівень активностей маркерних ензимів цитолізу – ГДГ, АсТ, ЛД –у сироватці крові хворих на холелітіаз на тлі хронічного гепатиту свідчить про суттєві структурно-функціональні зміни в гепатоцитах, пов'язані з цитолізом та порушенням ключових метаболічних процесів.
4. Отже, аналіз біохімічних маркерів сироватки крові дав можливість діагностувати порушення структурно-функціонального стану клітин печінки, що проявляється у розвитку запальних процесів, порушеннях синтетичної здатності, проявах симптомів холестазу з цитолізом гепатоцитів у пацієнтів II групи, а також наявність холестазу на тлі підвищеної проникності плазмолемі у клітин печінки в пацієнтів з хронічним холециститом (I група).

Список використаних інформаційних джерел

1. Щербініна М.Б., Гладун В.М. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів. Новини медицини і фармації. 2010. №19(342). 14-15.
2. <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2013/12/5-%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD-%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%82-%D0%96%D0%9A%D0%A5-%D1%82%D0%B0-%D0%94%D0%96%D0%92%D0%A8.pdf>
3. Чернявський В.В. Біліарний сладж та жовчнокам'яна хвороба: актуальні науково-практичні аспекти. Здоров'я України. 2018. 46-47. https://biaktina.ua/wp-content/uploads/Opfefera-Holud_ZU-gastro-2018_SChernyavskij-VV.pdf
4. Щербініна М.Б. Жовчокам'яна хвороба в Україні: дискусійні та невирішені питання. Здоров'я України. 2010. 12-13. https://health-ua.com/pics/pdf/Gastro_2010_4/12-13.pdf
5. <https://acmd.clinic/uk/article/zhelchnokamennaya-bolezn-bolezn-veka>
6. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin. Liver Dis. 2004. 24(1). 3–20.
7. Cua I.H., George J. Non-alcoholic fatty liver disease. Hosp. Med. 2005. 66. 2. 106–111.
8. Marchesini G., Marzocchi R., Agostini F., Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Curr. Opin. Lipidol. 2005. 16. 4. 421–427.
9. Bedogni G., Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? Ann. Hepatol. 2004. 3. 2. 63-65.
10. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. Nonalcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. Diabetes Res. Clin. Pract. 2004. 63. 2. 143-151.

11. Paquot N., Delwaide J. Fatty liver in the intensive care unit. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2005. 8. 2. 183-187.
12. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. *Український медичний часопис.* 2006. № 1 (51). 89-95.
13. Фадеєнко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патофізіологічні та молекулярні механізми розвитку стеатозу та стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерол.* 2005. 3. 88–95.
14. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. Клініко-морфологічні особливості неалкогольного стеатогепатиту. *Клінічна медицина.* 2005. 83(4). 37–40.
15. Богомолів П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольна жирова хвороба печінки: стеатоз і неалкогольний стеатогепатит. *Клін. перспективи гастроентерол., гепатол.* 2004. 3. 20–23.
16. Циммерман Я.С. Хронічний алкогольний і неалкогольний стеатогепатити. *Клін. медицина.* 2004. 82(7). 9–14.
17. Ratziu V., Imbert-Bismut F., Messous D., Poynard T. The elusiveness of «normal» ALT in fatty liver. *Hepatology.* 2004. 39(4). 1172–1174.
18. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin. Chem.* 2000. 46.(12). 2050–2068.
19. Hookman P., Barkin J.S. Current biochemical studies of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis suggest a new therapeutic approach. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. 98. 9. 2093–2097.
20. Пасієшвілі Л.М., Бобров Л.Н., Шапкіин В.Е. Варіанти ураження гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет. *Лікарська справа.* 2002. 1. 36–38.
21. Hsiao T.J., Chen J.C., Wang J.D. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. 28(1). 167–172.

22. Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Oliver D. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 2004. 35(9). 1070–1080.
23. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004. 39(6). 1647–1654.
24. Di Sario A., Feliciangeli G., Bendia E., Benedetti A. Diagnosis of liver fibrosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. 8(1). 11–18.
25. Скрипник І.М. Алкогольна хвороба печінки. <https://repository.pdmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/5b1276e8-eaff-49f0-8272-4d61b662f24d/content>
26. Рикало Н.А., Романенко І.В. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2014. 2. 18. 641-645.
27. <https://www.docsity.com/docs/tema-14-detoksikacijna-funkciya-pechinki-biotransformaciya-ksenobiotikiv-ta-endogennih-tok/12515103/>
28. Гепатотоксичність у дерматологічній практиці [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2018/ZU_4_2018/ZU_4_2018_str_10\(1\).](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2018/ZU_4_2018/ZU_4_2018_str_10(1).)
29. https://nrCRM.gov.ua/downloads/2023/mr2023_2.pdf.
30. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez P., Portincasa P., van Erpecum K.J., van Laarhoven C.J., Wang D.Q. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016Apr28; 2:16024.doi: 10.1038/nrdp.2016.24. PMID: 27121416
31. <https://studfile.net/preview/5342960/page:125/>
32. Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., Uemura K., Umezawa A., Katanuma A., Katayose Y., Suzuki Y., Shoda J., Tsuyuguchi T., Wakai T., Inui K., Unno M., Takeyama Y., Itoi T., Koike K., Mochida S. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 2023 Sep; 58 (9): 801-833. doi: 10.1007/s00535-023-02014-6. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37452855; PMCID: PMC10423145.

33. Передерій В.Г., Ткач С.М. Клінічні лекції з внутрішніх хвороб в 2-х томах. Том 2. К, 1998. 232-239.
34. <https://dila.ua/k12.html>
35. <https://dila.ua/labdir/245.html>
36. <https://novamed.in.ua/analizy/luzhna-fosfataza-lf-vazhlyvist-analizu-dlia-vashoho-zdorov-ia/>
37. <https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini/posts/%D0%B3%D0%BB%D1%83%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D1%96%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%B0-%D0%B3%D0%BB%D0%B4%D0%B3-%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B0-%D1%8F%D0%BA-%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%B9-%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%86%D0%B8%D1%84%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9-%D0%B1%D1%96%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%B5%D1%80-%D0%B4%D0%BB%D1%8F-%D0%B4%D1%96%D0%B0%D0%B3/1082339340580971/>
38. <https://dila.ua/labdir/242.html>
39. <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsina/4-rozdil-zakhvoriuvannia-orhaniv-travlennia/4-10-hronichni-gepatiti/>
40. <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsina/4-rozdil-zakhvoriuvannia-orhaniv-travlennia/4-10-hronichni-gepatiti/>
41. Копильчук Г.П. Функціональна біохімія. / Г.П. Копильчук. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2018. – 344 с.

Додатки

Правила техніки безпеки під час роботи в біохімічній лабораторії

Вимоги безпеки під час виконання роботи

Дозволяється працювати тільки на заземлених об'єктах.

Забороняється:

- встановлювати запобіжники, що не відповідають номінальному значенню.
- виконувати заміну запобіжників при включеному обладнанні.
- виконувати будь-які ремонтні роботи об'єкту без зняття з нього напруги живлення.

Під час роботи з центрифугами:

- не працювати на частоті обертання, вищій за максимальну для даного ротора;
- не працювати з нерівномірно заповненими центрифужними пробірками;
- не працювати з роторами, у яких завершився термін їх експлуатації.

Не запускати жодного приладу без попередньої перевірки. Не залишати працюючий прилад без нагляду.

Для попередження нещасних випадків через можливий викид реакційної суміші не заглядати в пробірку чи колбу зверху.

Роботу з отруйними речовинами проводити у витяжній шафі.

Дотримуватись запобіжних заходів під час роботи з вибуховими та легкозаймистими речовинами.

Не виливати до раковини залишки кислот, лугів, вогнебезпечних рідин тощо. Зливати ці речовини до спеціальних склянок, що знаходяться під витяжною шафою. Не кидати до раковини пісок, папір та інші тверді речовини.

Розчини, що містять кислоти та луги, перед тим як вилити до каналізаційної системи, необхідно нейтралізувати.

Речовини, що мають різкий запах, а також отруйні речовини повинні бути знешкоджені хімічною обробкою або спалені в спеціально відведеному місці за межами лабораторії, бажано на повітрі.

Не залишати жодних речовин у посуді без етикеток.

Вимоги безпеки в аварійних ситуаціях

При виникненні пожежі негайно вимкніть газ у всій лабораторії, приберіть із помешкання всі горючі речовини, засипте піском або закрийте ковдрою полум'я та повідомте черговому пожежної охорони про те, що сталося. Дотримуйтесь правил протипожежної безпеки.

Якщо в лабораторії за якихось причин пролита значна кількість легкозаймистої рідини, то необхідно загасити всі горілки та електронагрівальні прилади, відчинити вікна та збирати пролиту рідину ганчіркою або рушником, місце проливу засипати піском, потім зібрати його дерев'яною лопаткою та винести в спеціально відведене місце.

При легких термічних опіках шкіру необхідно обмити спиртом, а потім змастити гліцерином або вазеліном. При сильніших опіках обпечене місце, після промивання концентрованим розчином перманганату калію та спиртом, необхідно змастити засобом від опіків (наприклад, сульфідиновою емульсією).

При опіках сильними кислотами потрібно промити обпечене місце великою кількістю води, а потім 3% розчином соди.

При опіках сильними лугами шкіру необхідно промити водою, а потім нейтралізувати 1% розчином борної кислоти. Аміак майже не діє на шкіру, але при попаданні в очі може викликати сильне пошкодження чи навіть сліпоту.

При випадковому потраплянні реактивів всередину рекомендується випити більше води. Поряд із цим необхідно: а) при отруєнні кислотами

випити склянку 2% вуглекислої соди; б) при отруєнні лугами випити склянку 2% оцтової або лимонної кислоти.

При отруєнні необхідно вивести постраждалого на свіже повітря, зробити штучне дихання та викликати лікаря.

При необережному згинанні трубок, вставлянні трубок або термометра до отвору колби, можливі порізи та поранення. При порізах у першу чергу необхідно видалити з рани уламки скла, краї рани продезинфікувати 3% спиртовим розчином йоду, а потім накласти стерильну пов'язку. При сильних кровотечах слід накласти вище рани джгут та викликати лікаря або направити постраждалого до амбулаторії (поліклініки).

У випадку загоряння горючої рідини необхідно загасити всі горілки, прикрити полум'я азбестовим рушником або засипати його піском, або скористатися вогнегасником із вуглекислим газом. Розчинні у воді вогненебезпечні речовини, такі як спирт, ацетон та інші, можна загасити водою. Якщо горить нерозчинна у воді речовина (наприклад, ефір, бензол, бензин, скипидар), то воду використовувати для гасіння пожежі не можна, оскільки вона не лише не буде ліквідована, але може навіть збільшитися. У цьому випадку полум'я слід гасити піском та використовувати вогнегасник.

Вимоги безпеки після завершення роботи

По закінченні тієї чи іншої операції необхідно вимкнути газ та електроприлади, що використовувалися під час виконання даної роботи. Посуд, у якому проводили роботу із вогненебезпечними реактивами, після закінчення роботи повинен бути одразу вимитий.

По закінченні роботи привести до ладу робоче місце, прилади та апаратуру, вимкнути головний газовий кран, головний електрорубильник, вентиляцію та світло, а також перевірити, чи видалені з приміщення лабораторії надлишки горючих та легкозапальних речовин, відпрацьовані рідини, сміття, промаслене ганчір'я, перевірити, чи весь посуд із реактивами закоркований та покладений на відведені місця.