В. В. Малеев, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов

ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ

Учебное пособие

Санкт-Петербург
СпецЛит
2016

УДК 616.36
М18

Рецензенты:

Волчкова Елена Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова;

Кожевникова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Российского университета дружбы народов.

Малеев В. В., Ситников И. Г., Бохонов М. С.

М18 Вопросы гепатологии : учебное пособие / под ред. В. В. Малеева. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. — 367 с.

ISBN 978-5-299-00667-4

Рекомендовано для обучения и самостоятельной работы студентов высших медицинских учебных заведений, а также для системы послевузовского профессионального образования врачей-интернов, ординаторов, слушателей циклов тематического усовершенствования по специальности «Инфекционные болезни» в качестве учебного пособия по гепатологии, медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностике.

Пособие подготовлено в ЦНИИ эпидемиологии и на кафедре инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ. В издании освещены основные вопросы гепатологии, вызывающие определенные трудности в практической работе врачей многих специальностей: особенности современной диагностики вирусных гепатитов и фиброза печени, проведение дифференциальной диагностики желтух, оказание помощи инфекционным больным с использованием современных противовирусных и гепатопротективных средств, своевременная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии.

Авторы надеются, что предложенное издание окажется полезным в обучении и практической работе студентов, врачей-инфекционистов, а также врачей других специальностей.

УДК 616.36

ISBN 978-5-299-00667-4

© ООО «Издательство «СпецЛит», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения 6

Введение 9

Глава I. Особенности диагностики вирусных гепатитов на современном этапе 12

Острые и хронические вирусные гепатиты 12

Иммуноферментный анализ 13

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени . 17

Диагностика гепатита А 19

Диагностика гепатита Е 22

Диагностика гепатита С 23

Диагностика гепатита В 32

Диагностика гепатита D 40

Другие вирусные гепатиты 42

Диагностика перинатального инфицирования и течение вирусных гепатитов В и С у детей 45

Литература 47

Глава II. Функциональная диагностика заболеваний печени 49

Функциональная морфология печени 49

Цитолитический синдром 51

Мезенхимально-воспалительный синдром 57

Гепатодепрессивный синдром 62

Холестатический синдром 68

Синдром портокавального шунтирования печени 75

Синдром регенерации и опухолевого роста печени 78

Литература 79

Глава III. Дифференциальный диагноз при синдроме желтухи 81

Обмен билирубина 81

Патогенез желтухи 85

Обследование пациента с желтухой 87

Методы исследования пигментного обмена 88

Физиологическая желтуха новорожденных 88

Гемолитические желтухи 89
Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий 93
Механическая (подпеченочная) желтуха 100
Токсические поражения печени 106
Лекарственный гепатит 107
Алкогольная болезнь печени 110
Аутоиммунные болезни печени 112
Генетически детерминированные болезни печени 115
Синдром желтухи в клинике инфекционных болезней 117
Литература 128

Глава IV. Фиброз печени 130
Патоморфология фиброза печени 131
Патофизиология фиброза печени 132
Методы оценки фиброза печени 135
Биопсия печени 137
Эластография 140
Неинвазивные маркеры фиброза печени 142
Эхографическое исследование печени при фиброзе 149
Фиброз при вирусном гепатите С 151
Фиброз при вирусном гепатите В 153
Литература 155

Глава V. Печеночная энцефалопатия 157
Ключевые патогенетические механизмы печеночной энцефалопатии 159
Классификация печеночной энцефалопатии 167
Клиническая картина 169
Функциональная характеристика печеночной энцефалопатии 183
Инструментальные методы оценки 184
Лечение 186
Профилактика печеночной энцефалопатии 197
Литература 200

Глава VI. Внепеченочные проявления гепатитов В и С 202
Криоглобулинемия 205
Внепеченочные проявления хронического гепатита В 208
Внепеченочные проявления хронического гепатита С 213
Лечебная тактика при внепеченочных проявлениях 218
Тромбоцитопения при хронических заболеваниях печени 220
Литература 226

Глава VII. Основные противовирусные препараты (интерфероны и их индукторы, аналоги нуклеозидов) . . . 229
История изучения интерферонов . . . 229
Классификация препаратов интерферона . . . 236
Индукторы интерферона . . . 237
Отечественные интерфероны первого поколения . . . 242
Препараты интерферонов второго поколения . . . 245
Пегилированные интерфероны . . . 255
Противовирусные химиопрепараты расширенного спектра . . . 258
Нежелательные явления терапии интерферонами и их коррекция . . . 268
Будущие варианты терапии хронического гепатита С . . . 275

Литература . . . 281

Глава VIII. Тройная противовирусная терапия хронического гепатита С . . . 283
Обследование пациента перед началом противовирусной терапии . . . 283
Оценка эффективности противовирусной терапии . . . 289
Фармакология телапревира . . . 289
Фармакология боцепревира . . . 291
Стандартная схема двойной терапии больных с генотипом 1 вируса гепатита С . . . 293
Рекомендации по лечению пациентов с генотипом 1 вируса гепатита С 294
Нежелательные явления тройной терапии . . . 296
Лекарственная устойчивость . . . 299
Лекарственные взаимодействия телапревира и боцепревира . . . 300

Литература . . . 305

Глава IX. Гепатопротективные средства в комплексной терапии заболеваний печени . . . 307
Эссенциальные фосфолипиды . . . 308
Препараты, содержащие силимарин . . . 316
Препараты альфа-липоевой кислоты . . . 321
Антиоксиданты . . . 323
Препараты на основе адеметионина . . . 327
Препараты урсодезоксихолевой кислоты . . . 333
Препараты, нормализующие детоксикационную функцию печени . . . 337
Гомеопатические препараты . . . 339
Индукторы микросомальных ферментов печени . . . 341
Препараты системной энзимотерапии . . . 342

Литература . . . 344

Приложения . . . 347

Тестовые задания . . . 358

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБП — алкогольная болезнь печени
АВЖП — атрезия внепеченочных желчных протоков
АГМА — антигладкомышечные антитела
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АИГ — аутоиммунный гепатит
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АНФ — антинуклеарный фактор
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АФП — альфа-фетопротеин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАД — биологически активная добавка
БВО — быстрый вирусологический ответ
БДС — большой дуоденальный сосочек
БСФ — бромсульфалеин
ВГА (HAV) — вирус гепатита А
ВГВ (HBV) — вирус гепатита В
ВГС (HCV) — вирус гепатита С
ВГЕ (HEV) — вирус гепатита Е
ВГG — вирус гепатита G
ВИЧ (HIV) — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, γ-глутамилтранспептидаза
ГК — глицирризиновая кислота
ГлДГ — глутаматдегидрогеназа
ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — диоксифенилаланин
ЖВП — желчевыводящие пути
ЖК — желчные кислоты
ЖКБ — желчнокаменная болезнь
ЖККЦ — жирные кислоты с короткой цепью
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗК — звездчатые клетки
ИА — индекс авидности
ИК — иммунные комплексы
ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфекционный мононуклеоз
ИМП — тканевые ингибиторы металлопротеиназ
ИФ — индекс фиброза
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
ИЦЗ — индоциан зеленый
КГ — криоглобулинемия
КТ — компьютерная томография
ЛАП — лейцинаминопептидаза
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
МВО — медленный вирусологический ответ
МНО — международное нормализованное отношение
МП — матриксные металлопротеиназы
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХ — магнитно-резонансная холеграфия
НАДФ — никотинамид-динуклеотид-фосфат
НЯ — нежелательные явления
ОКТ — орнитинкарбомилтрансфераза
ОП — оптическая плотность
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
пБВО — продленный быстрый вирусологический ответ
ПБЦ — первичный билиарный цирроз
ПВ — протромбиновое время
ПВТ — противовирусная терапия
ПКП — поздняя кожная порфирия
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПСХ — первичный склерозирующий холангит
ПСЭ — портосистемная энцефалопатия
ПТИ — протромбиновый индекс
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — печеночная энцефалопатия
ПЭГ — пегилирование
ПЭГ-ИНФ — пегилированный интерферон
РВО — ранний вирусологический ответ
РНК (RNA) — рибонуклеиновая кислота
РФ — ревматоидный фактор
САА Г — сывороточно-асцитический градиент
СВО — стойкий вирусологический ответ
СДГ — сорбитдегидрогеназа
СЖК — свободные жирные кислоты
СКГ — смешанная криоглобулинемия
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СЭТ — системная энзимотерапия
ТВШ — трансъюгулярное внутрипеченочное шунтирование
ТГ — триглицериды
ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит

ТП — тромбоцитопения
ТТГ — тиреотропный гормон
ТФР-β — трансформирующий фактор роста β
УВО — устойчивый вирусологический ответ
УДФГК — уридиндифосфатглюкуроновая кислота
УДФГТ — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
УЗИ — ультразвуковое исследование
УП — узелковый полиартериит
ФГДС — фиброгастродуоденоскопия
ФНО-α (TNF-α) — фактор некроза опухоли альфа
ФП — фиброз печени
ФПН — фульминантная печеночная недостаточность
ХГН — хронический гломерулонефрит
ХС — холестерин
ХЭ — холинэстераза
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦП — цирроз печени
ЧЧХ — чреспеченочная холангиография
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холепанкреатография
ЭФЛ (EPL) — эссенциальные фосфолипиды
ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс
ЭЭГ — электроэнцефалограмма
5-НК — 5-нуклеотидаза
ANA — антинуклеарные аутоантитела
ASMA — антигладкомышечные аутоантитела
CYP — цитохром P 450
DLPC — 1,2-дилинолеоилфосфатидилхолин
G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HDV — вирус гепатита D
SENV — SEN-вирус
TTV — TT-вирус, вирус «тонкого ожерелья»

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебное пособие основано на многолетнем опыте изучения вопросов диагностики и оказания помощи больным острыми и хроническими заболеваниями печени. Оно включает разделы, знание которых необходимо врачам-инфекционистам, а также терапевтам и педиатрам. Цель пособия — ознакомить читателей с новой информацией в области гепатологии и помочь использовать ее в современной диагностике, индивидуальной терапии, а также в определении прогноза заболевания. Отличительной особенностью этого издания являются предоставленные современные гепатологические аспекты в смежных специальностях — болезни печени и беременность, болезни печени у новорожденных и детей.

Первая глава отдана вопросам диагностики вирусных гепатитов. Представлены независимые и самые важные предикторы резистентности и клинико-биохимических сдвигов. Выделены интерпретации результатов количественной полимеразной цепной реакции при вирусных гепатитах В и С. Приведена новая классификация болезней печени, явившаяся следствием интенсивного развития клинической гепатологии.

Глава вторая посвящена функциональной диагностике заболеваний печени. К настоящему времени эти методы достигли высокого уровня развития, поэтому информация о них необходима врачу любой специальности.

При острых заболеваниях печени роль функциональных методов исследования особенно велика, ведь диагностический процесс нередко заканчивается уже на этом этапе. При хронических заболеваниях функциональные методы исследования позволяют установить активность патологического процесса, определить показания к лечению и прогнозировать исходы болезни. Большое значение имеет функциональная диагностика для выявления скрыто протекающих заболеваний печени при массовом обследовании практически здоровых людей, а также в диагностике сопутствующих заболеваний печени на фоне тяжелых поражений других органов и систем. Искусство современного врача во многом зависит от хорошего знания методов исследования и устойчивых практических навыков в этой области.

Можно рассчитывать, что изучение данных глав будет способствовать широкому внедрению диагностических навыков в практику врачей-педиатров и терапевтов, что скажется на дальнейшем улучшении раннего выявления маркеров гепатитов.

В третьей главе пособия рассмотрены проблемы дифференциальной диагностики желтух — одного из наиболее часто встречающихся симптомов как в инфекционной, так и в общеврачебной практике. Нередко неправильно истолкованная клиника приводит к ошибкам назначения терапии, от чего зависит исход лечения. В главе подробно представлены обмен билирубина, патогенез желтух, клинические и лабораторные методы обследования больных. Даны описания

редких врожденных и наследственных заболеваний печени и желчевыводящей системы. Представлена оценка дифференциально-диагностического значения клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования желтушных больных.

В **четвертой главе** представлены данные о фиброзе печени как о самостоятельной клинической проблеме, решаемой, независимо от этиологии, с применением специфических диагностических тестов и методов лечения. Дело в том, что пункционная биопсия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют выявлять только выраженные стадии фиброза, соответствующие сформированному циррозу. А с практической точки зрения важным является выявление его ранних стадий. В связи с этим в настоящее время разрабатываются методы диагностики фиброза печеночной ткани, альтернативные биопсии печени. К ним относятся прямые и непрямые серологические методы, основанные на выявлении компонентов метаболизма внеклеточного матрикса, и маркеры, отражающие нарушение функции печени. Одним из новых многообещающих методов является эластография печени.

В **пятой главе** издания излагается сущность проблемы печеночной энцефалопатии как одного из серьезнейших осложнений при заболеваниях печени, различные методы ее диагностики, в том числе при латентном течении патологии. Причинами такого пристального внимания стало увеличение числа больных хроническими заболеваниями печени, а также внедрение в практику широкого спектра доступных диагностических методик, направленных на выявление доклинических стадий развития осложнений. Систематизация накопленных знаний о механизмах развития печеночной энцефалопатии способствовала появлению достаточного количества лекарственных средств, повышающих продолжительность и качество жизни таких пациентов.

Глава шестая посвящена таким особенностям хронических вирусных гепатитов, представляющих собой системные заболевания, как внепеченочные проявления. Именно внепеченочные проявления нередко выходят на первый план в клинической картине. Если с них начинается дебют заболевания, особенно после безжелтушных и субклинических форм острой инфекции, то правильная и своевременная диагностика бывает затруднительна. Поэтому больным с необъяснимыми неревматическими симптомами, патологией почек, суставов, цитопениями и др. необходимо рекомендовать скрининг сывороточных маркеров вирусов гепатита В и С, а также уровня трансаминаз.

Ассоциация хронического гепатита С с различными внепеченочными проявлениями — хорошо известный врачам факт. Наиболее вероятным для большинства заболеваний и синдромов, наблюдаемых при данной инфекции, представляется иммунный патогенез. В числе доказанных и предполагаемых механизмов моно- или поликлональная пролиферация лимфоцитов, образование аутоантител, отложение иммунных комплексов, секреция цитокинов.

На основании клинико-морфологических данных выделяют две группы патогенетических механизмов развития внепеченочных поражений при вирусных гепатитах: патология, обусловленная реакциями гиперчувствительности замедленного типа, сочетающимися с иммунокомплексными реакциями (поражение суставов, скелетных мышц, миокардит, перикардит, поражение легких, панкреатит, гастрит, болезнь Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит), и нарушения

преимущественно иммунокомплексного генеза. Последние обусловлены главным образом васкулитами, развивающимися в результате повреждения иммунными комплексами, содержащими антигены вируса и антитела к ним. Клинически проявляются синдромом, подобным сывороточной болезни, кожными васкулитами, синдромом Рейно, полинейропатией, поражением почек, узелковым периартериитом, смешанной криоглобулинемией. Таким образом, вирусные гепатиты В и С у 30—60 % больных ассоциируются с разнообразными экстрапеченочными симптомами, имеющими иммунопатологический генез, которые нередко выходят в клинической картине на первый план и в ряде случаев определяют прогноз заболевания.

Седьмая глава учебного пособия включает описание всех используемых в клинической практике противовирусных средств, в том числе и самых современных. Последние десятилетия XX в. ознаменовались большими достижениями в разработке лекарственных форм интерферонов, которые, благодаря своим уникальным свойствам, уже нашли и еще найдут широкое применение во многих областях медицины. Однако, зная о достоинствах интерферонов, не нужно забывать и о побочных реакциях, которые чаще наблюдаются при длительном противовирусном лечении той или иной нозологической формы заболевания. Поэтому врач должен выбрать оптимальный препарат и дозировку индивидуально для каждого пациента.

В восьмой главе рассмотрено изменение лечебной парадигмы в терапии хронического гепатита С, подчеркнуты принципы применения новых препаратов. Подробно изложены клинические рекомендации по использованию ингибиторов протеазы первого поколения, представлены результаты исследований с применением новых препаратов прямого противовирусного действия.

В девятой главе проанализированы и систематизированы сведения по клиническому применению лекарственных средств, для которых гепатотропное действие является основным, преобладающим или имеющим самостоятельное клиническое значение. Это актуально, так как до настоящего времени не сформировано окончательное суждение о границах применения, эффективности и безопасности гепатопротективных средств, что обусловлено крайне малым числом клинических исследований этой группы препаратов, отвечающих современным принципам доказательной медицины. В главе приведены данные о новых лекарственных препаратах, составе гепатопротективных средств, механизмах действия, особенностях клинического применения.

Пособие рассчитано на врачей всех специальностей, занимающихся лечением инфекционных больных, а также на студентов старших курсов высших медицинских учебных заведений.

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам ЦНИИ эпидемиологии, а также кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета и коллективу Инфекционной клинической больницы № 1 города Ярославля за творческую атмосферу, помощь в подготовке материалов и содействие в выполнении настоящей работы. Все критические замечания и пожелания читателей будут приняты с благодарностью.

Глава I

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты — группа инфекционных заболеваний, которые вызываются различными гепатотропными вирусами и являются самостоятельными нозологическими формами с поражением печени, определяющим течение и исход заболевания. Наиболее частыми симптомами, указывающими на поражение печени, являются желтуха, гепатомегалия, тошнота и снижение аппетита. К настоящему времени идентифицированы и детально охарактеризованы шесть типов вирусов, способных вызывать гепатиты у человека. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирус гепатита А (ВГА, HAV), вирус гепатита В (ВГВ, HBV), вирус гепатита С (ВГС, HCV) и вирус гепатита D (дельта-вирус, HDV). Вирусы гепатитов В, С и D являются причиной не только острых, но и хронических форм гепатитов, которые связаны с развитием цирроза печени и гепатокарциномы. Идентификация этиологического агента — решающий фактор при определении прогноза заболевания и выборе эффективной противовирусной терапии.

Вирусные гепатиты не имеют патогномоничных характеристик клинического течения и гистологической картины поражения печени. Поэтому полный диагноз может быть поставлен только на основании специфических лабораторных тестов, к которым относятся иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция. При подозрении на острый гепатит следует провести тесты для выявления в сыворотке крови антител иммуноглобулинов класса М (IgM) против ВГА, вируса гепатита D, общих антител против ВГС, а также исследование HBs-антигена ВГВ (рис. 1.1).

Клинические проявления хронического вирусного гепатита в типичных случаях выражены слабо, малоспецифичны и вследствие этого нередко остаются незамеченными. Наиболее частыми симптомами хронической формы заболевания являются недомогание и повышенная утомляемость, которые усиливаются к концу дня. Отмечается увеличение печени. Такие симптомы, как тошнота, боли в животе, мышцах или суставах, встречаются реже. Желтуха, потемнение мочи, зуд кожи, плохой аппетит, уменьшение массы тела, телеангиоэктазии и спленомегалия наблюдаются в случае тяжелого варианта течения или развившегося цирроза печени.

Существуют и другие инфекции, вызывающие симптомы поражения печени. Как правило, они проявляют себя как системные заболевания и характеризуются полиорганными нарушениями (лихорадка, лимфоаденопатия, поражения верхних дыхательных путей). В этом случае, а также в случае неустановленной этиологии гепатита необходимы дополнительные исследования: определение антител против цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр и др.

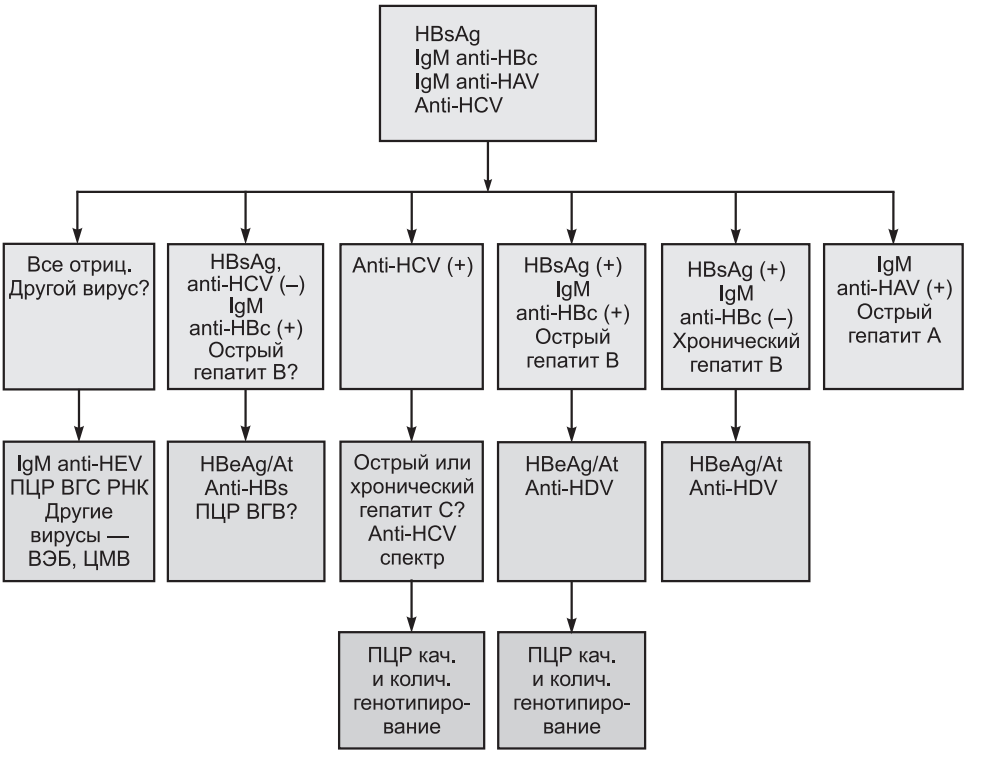

Рис. 1.1. Алгоритм дифференциальной диагностики вирусного гепатита

Для выявления маркеров гепатитов наибольшее распространение получили методы радиоиммунного и иммуноферментного анализа. Ведущее место при этом имеет иммуноферментный анализ, что обусловлено его высокой чувствительностью, возможностью проведения массовых обследований и отсутствием ограничений, связанных с работой с радиоактивной меткой.

Основные серологические маркеры при вирусных гепатитах представлены в Приложении 1.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ

Реакции иммуноферментного анализа (ИФА) ставятся либо для выявления антигенов, либо для определения антител. Чувствительность метода повышается за счет развития технологии регистрации сигнала, появляющегося в результате взаимодействия антиген-антитело.

Антигены — это вещества, специфически взаимодействующие с иммуноглобулинами, синтезированными лимфоцитами. В роли антигенов могут выступать любые субстраты, на которых имеются участки (сайты, эпитопы) для продукции к ним антител.

Антителами в организме человека являются плазменные белки — иммуноглобулины. Они образуются в ответ на воздействие антигена и специфически связываются с ним. Поликлональные антитела можно получить путем иммунизации антигеном, содержащим несколько эпитопов. Однако для аналитических целей более важным является использование моноклональных антител, так как они проявляют абсолютную специфичность к определенному сайту.

Иммуноглобулины являются индикаторами нарушения иммунных процессов, и их синтез не всегда связан с состоянием печени. Взаимоотношения иммуноглобулинов и печени приближаются к взаимоотношениям γ-глобулинов и печени.

Иммуноглобулины представляют собой семейство структурно сходных белковых молекул, обладающих функцией антител. Основу их структуры составляют легкие и тяжелые цепи, удерживаемые ковалентными (дисульфидными) и нековалентными мостиками. Цепи в свою очередь состоят из доменов. Домен — структурная единица, включающая 110—120 аминокислот. Легкую цепь образуют два домена (каппа и лямбда), тяжелую — от трех до пяти доменов. Легкие и тяжелые цепи обычно соединены попарно (рис. 1.2).

Выделяют 5 классов иммуноглобулинов — IgA, IgG, IgD, IgE, IgM. Наибольшие различия иммуноглобулинов заключены в разнообразии структур их тяже-

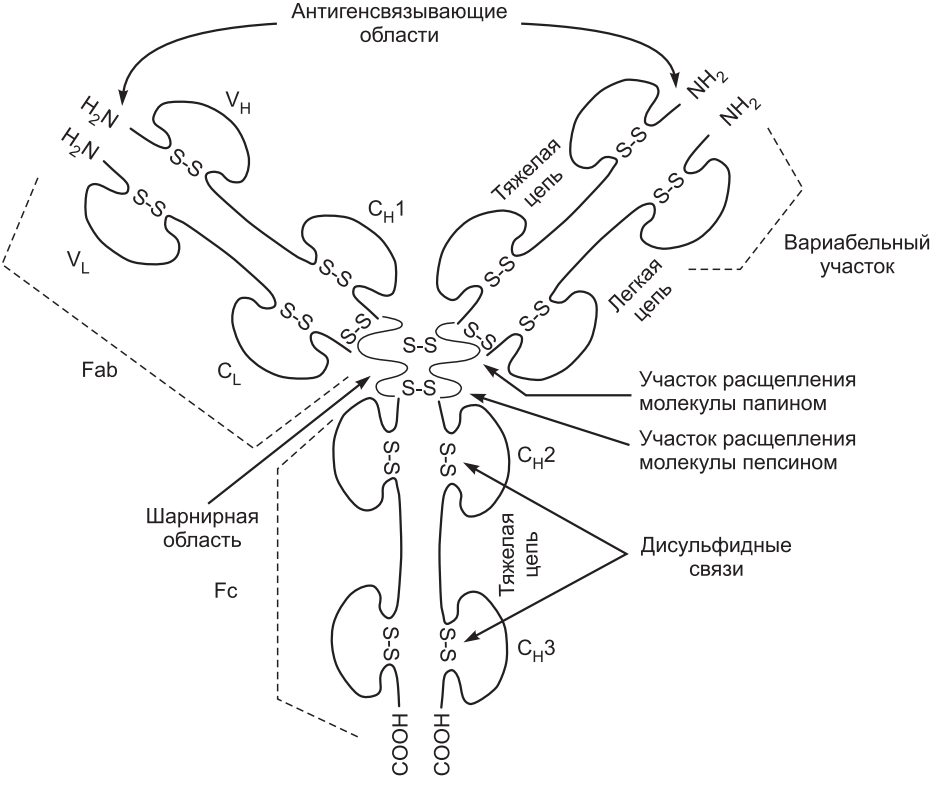

Рис. 1.2. Структура молекулы иммуноглобулина

лых цепей. В гепатологической практике широко используется определение IgA, IgG, IgM.

Иммуноглобулины сыворотки крови человека — это группа γ-глобулинов с идентичной базовой структурой, отличающихся по иммунологическим, биологическим и физическим свойствам. Они синтезируются лимфоцитами В-линии. При антигенной стимуляции В-лимфоциты продуцируют в основном IgM. При пролиферации В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые секретируют в кровь высокоспецифичные антитела класса иммуноглобулинов G (IgG), способные связывать дополнительное количество антигенов.

IgG является основным сывороточным иммуноглобулином, в сыворотке его содержится 6—17 г/л. Осуществляет важные защитные функции в отношении патогенных микроорганизмов и токсинов в сосудистом русле, а также в экстраваскулярном пространстве, куда достаточно свободно проникает.

IgM находится в основном в сосудистом русле. Играет важную роль при вирусемии и бактериемиях на ранних стадиях инфекции.

Сывороточный иммуноглобулин А (IgA) составляет менее половины иммуноглобулина А, содержащегося в человеческом организме. Основная часть этого иммуноглобулина содержится в секретах (молоко, секреты кишечного и респираторного трактов, желчь, слюна, слезная жидкость). Осуществляет также защиту слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов и потенциальных аутоаллергенов.

Концентрация IgG в сыворотке значительно (более 30 г/л) повышается у больных аутоиммунным гепатитом. Умеренное повышение содержания IgG (20—30 г/л) может наблюдаться при большинстве хронических заболеваний печени.

Содержание IgA в сыворотке часто повышено у больных алкогольной болезнью печени, особенно на стадии цирроза.

Повышение концентрации IgM характерно для больных первичным билиарным циррозом печени.

ИФА — вид иммунохимического анализа, основанный на высокоспецифичной иммунологической реакции антигена с соответствующим антителом с образованием иммунного комплекса, для выявления которого используют в качестве метки фермент или ферментзависимое вещество.

В основе метода ИФА лежит оценка результатов иммунной реакции антигена с антителом. Полученный комплекс определяется следующим образом: в реакционную смесь вводят конъюгат, который включает в себя ферментную метку, а также добавляют специальный хромогенный субстрат. Фермент, взаимодействуя с субстратом, изменяет его окраску. Учет результатов проводят фотометрически.

Для выявления IgM анти-ВГА применяется многослойный «сэндвич»-метод. Общая схема проведения реакции представлена на рис. 1.3.

На твердой фазе адсорбированы антитела к μ-цепям IgM, которые взаимодействуют с антителами класса IgM, находящимися в исследуемой сыворотке (этап 1). После удаления непрореагировавших компонентов добавляется стандартное количество антигена, антитела против которого определяются (этап 2). Удалив непрореагировавшие компоненты реакции, добавляют меченые антитела, реагирующие с антигеном. Чем больше количество антител, тем интенсивнее ферментативная реакция. Для уменьшения вероятности ложнопозитив-

Учебное пособие

В. В. Малеев, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов

ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ

Редактор *Евграфова Ю. М.*
Корректор *Терентьева А. Н.*
Компьютерная верстка *Тархановой А. П.*

Подписано в печать 08.08.2016. Формат 70 × 100 $^{1}/_{16}$.
Печ. л. 23. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,
http://www.speclit.spb.ru

Первая Академическая типография «Наука»,
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12