

**А.И. КАРПИЩЕНКО, А.В. МОСКАЛЕВ,
В.В. КУЗНЕЦОВ, С.Н. ЖЕРЕГЕЛЯ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ
И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**Под редакцией
профессора А.И. Карпищенко**



**Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020**

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	8
Список сокращений и условных обозначений	10
Введение	15
Глава 1. Строение и функциональное состояние гепатобилиарной системы	18
Морфология печени	18
Роль печени в пищеварении	24
Переваривание и всасывание липидов	28
Роль микрофлоры в пищеварении	40
Роль печени в обмене белков	43
Роль печени в углеводном обмене	56
Роль печени в липидном обмене	68
Основные липиды и липопротеины плазмы крови	68
Метаболизм жирных кислот	83
Роль печени в пигментном обмене	88
Роль печени в обмене гормонов	92
Роль печени в обмене витаминов	96
Роль печени в обмене железа	98
Роль печени в обезвреживании токсичных веществ	103
Обезвреживание аммиака	103
Обезвреживание других метаболитов и ксенобиотиков	105
Роль печени в поддержании кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена	114
Барьерная функция печени	115
Глава 2. Иммунология печени и билиарной системы	116
Основные положения и проблемы гепатоиммунологии	116
Врожденный иммунитет в поддержании иммунного гомеостаза	117
Иммунное воспаление	118
Адаптивный иммунитет	119
Взаимодействие и взаимозависимость врожденной и адаптивной иммунной системы	122
Кластеры дифференциации антигенов	124
Иммунология печени	126
Структурные элементы лимфоидной ткани печени	127
Состав лимфоцитов и дисфункции печени	129
Местный иммунитет	131
Популяции лимфоцитов печени	132
Лимфоциты в печени: как и почему?	148

Роль внутрипеченочных Т-лимфоцитов в иммунном гомеостазе печени	150
Популяции лимфоцитов в здоровой неинфицированной печени	151
Индукция Т-клеточного иммунного ответа на антигены печени	152
Внутрипеченочные Т-лимфоциты и хроническое повреждение печени	159
Роль и функции синусоидальных эндотелиальных клеток печени	162
Эндотелиальные клетки синусов печени — клетки-«мусорщики»	165
Синусоидальные эндотелиальные клетки печени — сигнальные молекулы опасности	166
Взаимодействие синусоидальных эндотелиальных клеток с лейкоцитами-«пассажирами»	168
Поверхностные рецепторы синусоидальных эндотелиальных печеночных клеток	169
Роль синусоидальных эндотелиальных печеночных клеток в антигеннеспецифическом повреждении печени	170
Презентация антигена синусоидальными эндотелиальными печеночными клетками CD4 ⁺ Т-лимфоцитам	172
Презентация экзогенных антигенов молекулами МНС I класса CD8 ⁺ Т-лимфоцитов синусоидальным эндотелиальным печеночным клеткам	174
Индукция иммунной толерантности CD8 ⁺ Т-лимфоцитов синусоидальными эндотелиальными печеночными клетками	174
Внутрипеченочные НКТ-клетки	175
Распознавание антигена НКТ-клетками	176
НКТ-клетки человека	178
Противоопухолевая активность НКТ-клеток	182
Роль НКТ-клеток при инфекции	183
Внутрипеченочные НКТ-клетки человека	183
НКТ-клетки и повреждения печени	184
НКТ-клетки и инфекционные заболевания печени	184
НКТ-клетки и аутоиммунные заболевания печени	185
Дендритные клетки и другие антигенпредставляющие клетки печени при заболеваниях печени	185
Антигенпредставляющие клетки печени	186
Дендритные клетки при заболеваниях печени	195
Дисфункции клеток Купфера при алкогольных и неалкогольных жировых заболеваниях печени	199
Иммунная толерантность и печень	209
Апоптоз и печень	209
Хронические воспалительные реакции в печени	210

Аутоиммунные заболевания	214
Аутоиммунный гепатит	214
Первичный билиарный цирроз печени	216
Внутрипеченочный иммунный ответ при бактериальных инфекциях и паразитарных инвазиях	219
Микобактериальные инфекции	221
Гнойные абсцессы печени	223
Бруцеллез	224
Паразитарные инфекции печени	225
Гепатиты вследствие иммунологических реакций на лекарственные препараты	231
Глава 3. Клинико-лабораторные синдромы заболеваний печени	233
Синдром цитолиза	233
Синдром холестаза	241
Синдром печеночно-клеточной недостаточности	249
Мезенхимально-воспалительный синдром	254
Клинический симптом желтух вследствие нарушений обмена билирубина	274
Нарушения обмена билирубина	275
Желтухи	276
Аутоантитела при заболеваниях печени	284
Морфологические изменения при хронических диффузных заболеваниях печени	288
Неинвазивные диагностические тесты при хронических диффузных заболеваниях печени	291
Дополнительные клинические лабораторные показатели при заболеваниях печени и их осложнениях	294
Методы визуальной оценки печени и желчевыводящих путей	297
Биопсия печени	298
Глава 4. Острые и хронические вирусные гепатиты	299
Вирусный гепатит А	300
Особенности клеточного иммунного ответа в патогенезе повреждений печени при HAV-инфекции	303
Маркеры инфекции	306
Вирусный гепатит Е	308
Маркеры инфекции	308
Вирусный гепатит В	309
Лабораторная диагностика вирусного гепатита В	323
Иммунологическая (серологическая) диагностика вирусного гепатита В	326
Молекулярно-биологическая диагностика вирусного гепатита В	329
Диагностическая значимость количественной оценки уровня ДНК HBV в плазме крови (вирусной нагрузки)	329
Другие методы диагностики	329

Вирусный гепатит С	330
Гуморальный иммунный ответ	335
Адаптивный клеточный иммунный ответ	336
НСV-специфичный CD4 ⁺ и CD8 ⁺ T-клеточный иммунный ответ при острой и хронической вирусной инфекции	337
Имунопатогенез вирусного гепатита С	339
Лабораторная диагностика вирусного гепатита С	344
Молекулярно-биологическая диагностика вирусного гепатита С	347
Эпидемиологические и лабораторные особенности латентных форм вирусных гепатитов В и С	348
Вирусный гепатит D	349
Маркеры инфекции	350
Неверифицированные вирусные гепатиты	351
Глава 5. Диффузные паренхиматозные заболевания печени неинфекционной природы	352
Липидный дистресс-синдром	352
Патогенез липидного дистресс-синдрома	353
Клинические проявления при нарушениях обмена липидов	356
Диагностика липидного дистресс-синдрома	359
Дисбиоз толстой кишки и его диагностика	366
Инструментальная диагностика нарушений липидного обмена	367
Радионуклидная диагностика нарушений ретикулоэндотелиальной системы печени	371
Принципы лечения липидного дистресс-синдрома	372
Билиарная недостаточность	373
Синдром нарушенного пищеварения при заболеваниях гепатопанкреатодуоденальной зоны	379
Клиническая диагностика синдрома нарушенного пищеварения	380
Синдром нарушенного пищеварения и холелитиаз	382
Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни	391
Аутоиммунный гепатит	395
Диагностика аутоиммунного гепатита	398
Атипичные формы аутоиммунного гепатита	405
Неалкогольная жировая болезнь печени	409
Криптогенный хронический гепатит	415
Хронический гепатит, вызванный лекарственными препаратами и алкоголем	415
Первичный билиарный цирроз печени	416
Первичный склерозирующий холангит	418

Болезнь Вильсона—Коновалова	419
Наследственный гемохроматоз	419
Болезнь печени, вызванная α_1 -антитрипсиновой недостаточностью	422
Цирроз печени	422
Гепатоцеллюлярная карцинома	426
Аутоантитела при гепатоцеллюлярной карциноме	430
Глава 6. Острая печеночная недостаточность	431
Этиологические причины	432
Механизмы полиорганной недостаточности	435
Энцефалопатия и отек мозга	436
Сердечно-сосудистая дисфункция	437
Инфекции	437
Легочные осложнения	438
Почечная недостаточность	439
Метаболические осложнения	439
Нарушения свертывающей системы крови	440
Нарушения регуляции цитокиновой сети при острой печеночной недостаточности	440
Заключение	445
Список литературы	446

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень взрослого человека — центральный орган химического гомеостаза организма. Она представляет собой сложно разветвленный железистый орган ацинарного строения, имеющий мягкую консистенцию и красно-бурый цвет. Относительные размеры и масса печени подвержены значительным колебаниям в зависимости от возраста. Длина печени у взрослого человека в среднем составляет 20–30 см, ширина — 10–21 см, высота колеблется от 7 до 15 см. Ее масса равна 1400–1800 г, что составляет 1/50 массы тела человека. Печень у новорожденных и детей первого месяца жизни занимает 1/2 или 1/3 брюшной полости, равняясь 1/20 массы всего тела.

Печень имеет уникальное кровообращение. Через портальную вену в печень поступает кровь практически от всего желудочно-кишечного тракта, а системное кровообращение осуществляется через печеночную артерию. Более 2000 л крови ежедневно проходит через печень человека.

Кровоснабжение печени осуществляется воротной веной (несет венозную кровь от кишечника, селезенки, желудка, поджелудочной железы) и собственной печеночной артерией, несущей кровь в общие печеночные капилляры — синусоиды, формирующие систему сосудов, обеспечивающих обменные процессы. Из капилляров, в свою очередь, формируется центральная вена дольки печени, являющаяся притоком бассейна нижней полой вены. Благодаря такой системе кровоснабжения осуществляется принцип функционального раздвоения кровотока, когда по артерии в печень поступает богатая кислородом кровь, необходимая для обеспечения жизнедеятельности гепатоцитов и для выполнения их функций, а по воротной вене поступают вещества, которые всо-

сались в кровь в стенках желудочно-кишечного тракта и в последующем подвергнутся дальнейшей переработке печеночными клетками.

В ворота печени, кроме воротной вены и собственной печеночной артерии, входят нервы, выходят общий печеночный проток и лимфатические сосуды.

От фиброзной капсулы вглубь печени отходят прослойки соединительной ткани, разделяющие паренхиму печени на дольки. Эти структурно-функциональные элементы имеют форму многогранной призмы, их диаметр составляет от 1 до 1,5 мм. По современным данным, в печени насчитывается до 500 тыс. долек.

В центре печеночной дольки находится центральная печеночная вена (первичный венозный коллектор) — сосуд, по которому кровь оттекает от органа. К центральной вене от периферии дольки сходятся кровеносные капилляры (синусоиды). Синусоиды располагаются радиарно, между печеночными балками. Они состоят из двух рядов печеночных клеток — гепатоцитов. В печеночных синусах находится несколько популяций клеток: клетки Купфера, эндотелиальные клетки синусов печени (liver sinusoidal endothelial cells, LSEC), звездчатые клетки, ямочные клетки и лимфоциты печени (рис. 1.1).

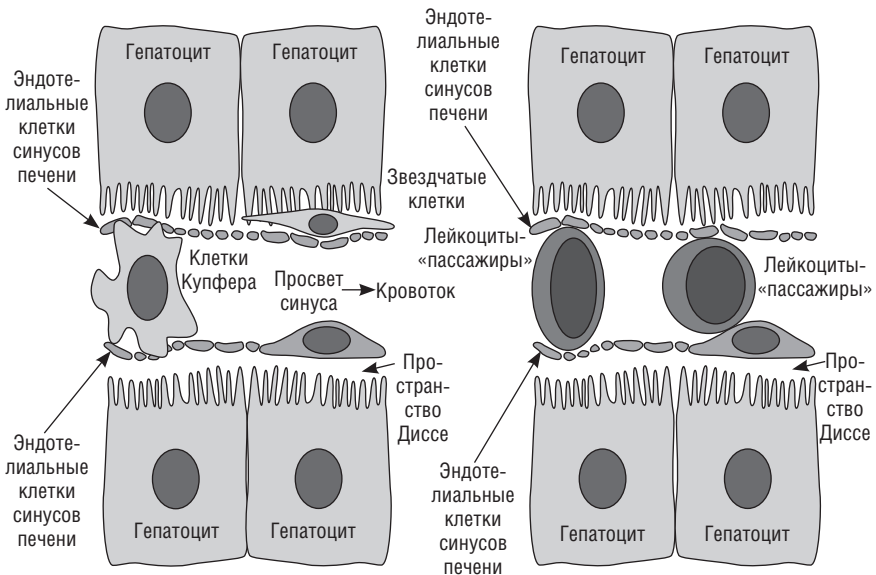


Рис. 1.1. Популяции клеток в печеночных синусах

Таблица 1.1

Популяции клеток в синусах печени

Популяция клеток	Часть от массы печени, %	Часть от всех клеток печени, %
Купферовские клетки	2,1	15
Эндотелиальные клетки	2,8	19
Звездчатые клетки	1,4	5–8
Ямочные клетки	Нет данных	Нет данных
Гепатоциты	78	60

Популяция клеток синусов печени (табл. 1.1) составляет около 6,3% массы печени. В то же время она составляет приблизительно 40% общего количества клеток печени, 26% общей поверхности (только эндотелиальные синусоидальные клетки), 58% общего количества эндотелиальных везикул (пор) (главным образом LSEC), 43% общего количества объема лизосом (главным образом клетки Купфера и LSEC).

Эндотелиальные клетки печени формируют тонкий, но непрерывный слой клеток, который физически отделяет лейкоциты кровотока от гепатоцитов. В отличие от эндотелиальных клеток других органов, они не имеют базальной мембраны. Пространство между гепатоцитами и LSEC называют пространством Диссе, которое включает богатую внеклеточную матрицу, образованную LSEC, заселено звездчатыми клетками, контактирующими с LSEC, и регулирует синусоидальный кровоток, уменьшая диаметр синусов. Клетки Купфера расположены преимущественно в перипортальных областях и контролируют медленную миграцию LSEC.

Клетки Купфера в основном (80–90%) являются резидентами макрофагов во всем теле. Они составляют около 15% общего объема клеток печени, чрезвычайно активны в фагоцитозе и секретируют многочисленные растворимые медиаторы, такие как цитокины, простагландины, кислородные радикалы и протеазы. Клетки Купфера выступают из внутренней синусоидальной стенки, такая позиция позволяет им легко выполнять фагоцитирующие функции в отношении переносимых с кровью материалов, поступающих в печень. Одной из наиболее важных функций клеток Купфера является выведение циркулирующего эндотоксина. Кроме того, они эффективно элиминируют вирусы,

бактерии, грибы, паразиты, а также иммунные комплексы, клетки опухоли, липосомы, липидные микросферы, железо и другие твердые частицы. Эндотоксин (липополисахарид) является мощным стимулятором клеток Купфера, что приводит к секреции воспалительных медиаторов, таких как интерлейкин 1 (IL-1) и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), а также кислородных радикалов и протеаз. Однако существует и гетерогенность функций клеток Купфера в зависимости от их анатомического расположения в печени. Клетки Купфера, находящиеся в зоне 1 (перипортальной), обладают более высокой фагоцитарной и лизосомальной активностью ферментов с соответствующим увеличением продукции активных форм кислорода, чем клетки Купфера, находящиеся в зоне 3 (перивенозной и центральной доли).

Вследствие узкого диаметра печеночного синуса (7–12 мкм) клетки Купфера могут временно нарушать микроциркуляцию в отдельных синусах, блокируя их просвет. Вместе с другими особенностями микроциркуляции в печени это способствует медленному и хаотическому кровотоку в синусах, что создает идеальные условия для элиминирования макромолекул и инициирования межклеточного контакта между клетками синусов печени и лимфоцитами-«пассажирами».

У LSEC есть поры размером около 100–150 нм, которые могут динамически реагировать актиновым цитоскелетом на контакт клеток с продуктами алкоголя или никотина. Клетки крови, проходя через узкие печеночные синусы, оказывают своеобразный «синусоидальный массаж», приводящий к улучшению обмена между синусоидальным пространством и пространством Диссе. Полиморфные макромолекулы размером более 100 нм, а также ригидные макромолекулы размером более 12 нм не проникают через поры LSEC, выполняющих функцию своеобразного «решета», в пространство Диссе. Большие молекулы, такие как хиломикроны, превышающие в размере 100 нм, вначале подвергаются метаболизму мембрано-ассоциированной липазой, прежде чем они смогут пройти через поры. Альтернативный путь к гепатоцитам через рецептор-опосредованную связь LSEC с последующей трансдукцией эндотелиального барьера.

Ямочные лимфоциты (большие гранулированные лимфоциты), лимфоциты печени составляют гетерогенную популяцию печеночных лимфоцитов. Эти клетки находятся в тесном межклеточном контакте с клетками LSEC и купферовскими клетками и участвуют в развитии локальных иммунных механизмов защиты против патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток. В перипортальном пространстве обнаружена специализированная субпопуляция дендритных клеток,

которые вместе с купферовскими клетками идеально располагаются, для того чтобы элиминировать патогенные агенты через кровоток портальной вены.

Печень тесно контактирует с лимфатической системой. Так, частицы, введенные через портальную вену, в течение нескольких часов оказываются в ретроперитонеальных лимфатических узлах и в дендритных клетках. Предполагается, что дендритные клетки поглощают частицы, а затем мигрируют в периферические лимфатические узлы и таким образом играют одну из ключевых ролей в регулировании иммунных реакций на антигены, поступившие через кровоток печени.

Междольковый желчный проток, артерия и вена образуют печеночную триаду. На периферии каждой долики находится несколько таких печеночных триад. Из каждой доли печени выходит выводной желчный проток (правый и левый), которые, соединяясь, образуют общий печеночный проток. Он, объединившись с пузырным протоком, образует общий желчный проток (холедох, *choledoch*). Структурно-функциональной единицей печени является печеночная доля. Однако некоторые авторы, наряду с классической печеночной долькой, выделяют простой печеночный ацинус, имеющий форму тутовой ягоды с диаметром 0,25–0,50 мм. Обычно терминальные ветви воротной вены делятся на три расходящихся осевых синусоида. Ориентированные вокруг осевого синусоида клетки паренхимы формируют простой печеночный ацинус. В простом ацинусе выделяют три зоны печеночных клеток в зависимости от условий кровоснабжения. Первая зона представлена клетками, которые расположены вблизи осевых синусоидов ацинуса. Они находятся в оптимальных условиях кровоснабжения. В то же время эти клетки первыми вступают в контакт с токсичными веществами, поступающими с током крови.

Вторая зона представлена клетками с ухудшенными условиями кровоснабжения. В наименее выгодных условиях находятся клетки третьей зоны, оказывающиеся тем самым наименее резистентными к любым повреждениям. Таким образом, территория каждого ацинуса затрагивает участки паренхимы, относящиеся к двум соседним долькам (рис. 1.2).

Чрезвычайно важна роль печени в процессах пищеварения и обмена веществ в организме человека. Печень участвует в обмене белков, углеводов, липидов, нейтральных жиров, холестерина, ферментов, витаминов, а также в водном и минеральном обмене, обмене желчных кислот и желчеобразовании, пигментном обмене (табл. 1.2).

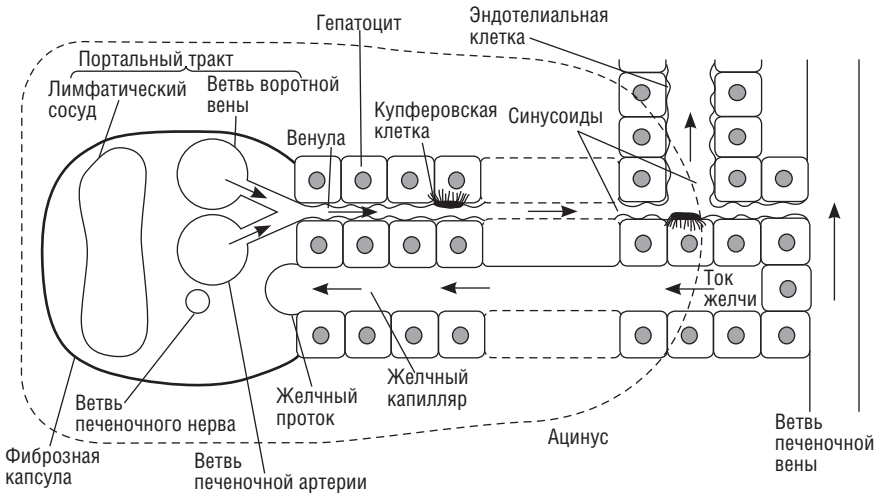


Рис. 1.2. Схема строения печеночной дольки

Таблица 1.2

Роль печени в обмене веществ

Метаболиты	Функции
Углеводы	Хранение, синтез и распад гликогена
	Гликолиз и глюконеогенез
Белки	Синтез и катаболизм
	Метаболизм аминокислот и синтез мочевины
Липиды	Синтез липопротеинов, холестерина, фосфолипидов и др.
	Метаболизм жирных кислот
	Синтез желчных кислот
Пигменты, стероиды	Выделение желчных кислот и билирубина
	Детоксикация и выделение лекарств
	Инактивация и выведение стероидных гормонов
Другие	Депонирование и метаболизм железа и других микроэлементов
	Депонирование и метаболизм витаминов
	Участие в поддержании КОС и ВЭО
	Фагоцитарная активность

Примечание. КОС — кислотно-основное состояние; ВЭО — водно-электролитный обмен.

Морфологическое строение печени у человека в норме исследовано на достаточно хорошем уровне. Подробно изучены функции печени, играющие важную роль в регуляции обменных и адаптационных процессов. Печень является «химической лабораторией», с которой связаны практически все виды обмена веществ в организме.

Доказано, что для поддержания нормального функционирования печени необходимо ее полноценное взаимодействие с другими органами и системами организма, в том числе и с кишечником.

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ПИЩЕВАРЕНИИ

Процесс пищеварения — это каскад сложных многоэтапных физиологических реакций, в основе которых лежит ферментативное расщепление пищи. Отечественный ученый А.М. Уголев в 1958 г. не только открыл новый вид обработки пищи — мембранное пищеварение, но и сформулировал новую схему функционирования пищеварительной системы, назвав ее пищеварительно-транспортным конвейером, куда были включены все этапы пищеварения (ротовая полость, желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая кишка). А.М. Уголев установил, что пищеварение является сложным процессом переработки пищевых веществ с помощью ферментов при продвижении пищевых масс по желудочно-кишечному тракту, в котором происходят:

- полостное пищеварение;
- мембранное пищеварение;
- внутриклеточное пищеварение и всасывание.

Все органы гепатопанкреатодуоденальной зоны — активные участники процессов пищеварения. Наиболее важный этап пищеварения происходит в двенадцатиперстной кишке. Здесь объединяются пищеварительные функции желудка, печени, поджелудочной железы и тонкой кишки. Двенадцатиперстная кишка, являясь проксимальной частью тонкой кишки, выполняет и ряд важных функций, характерных в целом для тонкой кишки. Этими функциями являются:

- моторная, которая обеспечивает перемешивание химуса с панкреатическим и кишечным соками и с желчью, а также продвижение химуса по кишечнику;
- переваривание пищи;
- всасывание продуктов переваривания углеводов, белков, жиров, минеральных веществ, витаминов и т.д.;

- секреция кишечинальных гормонов (секретин, холецистокинин и др.);
- секреция инкретиннов (глюкагоноподобный пептид и глюкозо-зависимый инсулинотропный пептид);
- иммунологическая защита.

Пищеварительные ферменты распределены по ходу тонкой кишки неравномерно. Панкреатические ферменты, адсорбированные в щеточной кайме, локализируются в двенадцатиперстной кишке и в начальных отделах тощей кишки, кишечная дисахаридаза — преимущественно в тощей кишке, а дипептидазы и липаза — в тощей и подвздошной кишке. В щеточной кайме происходит окончательный ферментный гидролиз мелких молекул пищевых веществ и их всасывание.

Процесс переваривания пищи начинается с полостного пищеварения. В водной среде просвета тонкой кишки растворены гидролитические ферменты поджелудочной железы — трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, α -амилаза, липаза, эластаза и др.

Под действием трипсина, химотрипсина, карбоксипептидазы и эластазы гидролизуются пептиды с образованием низкомолекулярных пептидов и небольшого количества аминокислот. Под действием панкреатической α -амилазы углеводы (крахмал и гликоген) расщепляются до дисахаридов и глюкозы. Панкреатическая липаза в присутствии желчных кислот гидролизует жиры до ди- и моноглицеридов, жирных кислот и глицерина.

Тем не менее полостное пищеварение не может обеспечить всасывание пищевых веществ, поскольку они находятся слишком далеко от зоны щеточной каймы, где сосредоточены все транспортные системы, предназначенные для активного переноса образовавшихся мономеров через плазматическую мембрану внутрь энтероцита.

Пристеночное (мембранное) пищеварение осуществляется в зоне щеточной каймы, где сосредоточены кишечные ферменты, синтезируемые кишечным эпителием, и ферменты поджелудочной железы, адсорбированные на поверхности микроворсинок в гликокаликсе.

В щеточной кайме происходит окончательный ферментный гидролиз мелких молекул пищевых веществ и их всасывание. Важно отметить почти полную стерильность процесса мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке, что объясняется слишком большими размерами бактерий, значительно превышающими расстояние между микроворсинками и размеры сети гликокаликса. Именно поэтому микроорганизмы не находят в тонкой кишке условий для поддержания своей жизнедеятельности и размножения.

Двенадцатиперстная кишка принимает активное участие в гуморальной регуляции экзокринной секреции поджелудочной железой. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки содержит эндокринные клетки, вырабатывающие секретин в ответ на поступление в просвет кишечника кислого содержимого из желудка. Секретин запускает секрецию дуктулоцитов (протоковых клеток поджелудочной железы), нарабатывающих бикарбонаты. I-клетки вырабатывают холецистокинин, который запускает секрецию ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы, а также вызывает сокращение желчного пузыря.

Установлено, что двенадцатиперстная кишка участвует в регуляции гомеостаза глюкозы при участии гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами.

Инкретины — это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина.

В 1964 г. было установлено, что при пероральной нагрузке декстрозой (Глюкозой*) инсулин секретруется в гораздо большем количестве, чем в ответ на ее внутривенное введение, несмотря на достижение одинакового уровня гликемии.

Открытие инкретинов произошло более 100 лет назад. В 1902 г. английские физиологи W. Bayliss (У. Бейлисс) и E. Starling (Э. Старлинг) обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Четырьмя годами позже, в 1906 г., B. Moore (Б. Мур) опубликовал статью под названием «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки». Он выделил экстракт слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и впервые использовал его для лечения пациентов с глюкозурией, эффект оказался положительным. В 1928 г. E. Zunz (Э. Зунц) и J. La Barre (Ж. Ла Барре) описали гипогликемический эффект после инъекции «секретина», извлеченного из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи, и, используя эксперименты с поперечной циркуляцией, они смогли показать, что этот эффект опосредуется через поджелудочную железу. Термин «инкретин» был предложен J. La Barre в 1932 г. для гормона, выделенного из слизи верхнего отдела кишечника и способного вызывать гипогликемию. Доказательства существования инкретинов были подтверждены в 1960-х годах. Первый гормон с инкретиновой активностью был выделен из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Он получил название «желудочный ингибиторный полипептид» и был

отнесен к классу энтерогастронов (ингибировал секрецию соляной кислоты в желудке). Однако позднее выяснилось, что главным биологическим эффектом этого пептида является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Именно поэтому в 1973 г. ученые J.C. Brown (Дж. Браун) и J. Dupre (Дж. Дюпре) предложили переименовать желудочный ингибиторный полипептид в глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид. Местом его синтеза являются К-клетки слизистой оболочки кишечника, в основном — двенадцатиперстной и тощей кишки.

В 1983 г. были выделены два глюкагоноподобных пептида (ГПП): ГПП-1, ГПП-2. Местом синтеза этих гормонов являются L-клетки в слизистой оболочке подвздошной кишки. После выяснения роли инкретинов в регуляции углеводного обмена был создан принципиально новый класс гипогликемических средств с инкретинмиметическим механизмом действия.

Среди ряда кишечных гормонов с инкретиноподобным действием выделяют два основных: ГПП-1 и глюкозозависимый инсулино-тропный пептид.

В настоящее время активно изучаются эффекты инкретинов в организме на сердечно-сосудистую систему, печень, поджелудочную железу, кишечник. Система инкретинов является перспективной фармакологической мишенью для разработки сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа (рис. 1.3).

Представленная на рис. 1.3 схема показывает, что пути фармакологического воздействия на систему инкретинов для получения нормогликемического эффекта не ограничиваются ингибированием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и применением ДПП-4 устойчивых аналогов ГПП-1. В 2003 г. было установлено, что так называемые свободные жирные кислоты, постоянно циркулирующие в крови, активируют в β -клетках поджелудочной железы рецептор GPR40, тем самым влияя на уровень глюкозы. В начале 2000-х годов множество фармацевтических компаний начали разработку активаторов рецептора GPR40. Обнаружение ряда рецепторов на энтероэндокринных L- и К-клетках кишечника и β -клетках поджелудочной железы (GPR40, GPR119 и др.) открыло новый подход к созданию сахароснижающих препаратов. При активации этих рецепторов происходит увеличение секреции инкретинов и глюкозозависимой секреции инсулина. Представленные данные свидетельствуют о перспективности разработки агонистов рецепторов GPR40 и GPR119 в качестве пероральных гипогликемических средств. Одной из очевидных стратегий

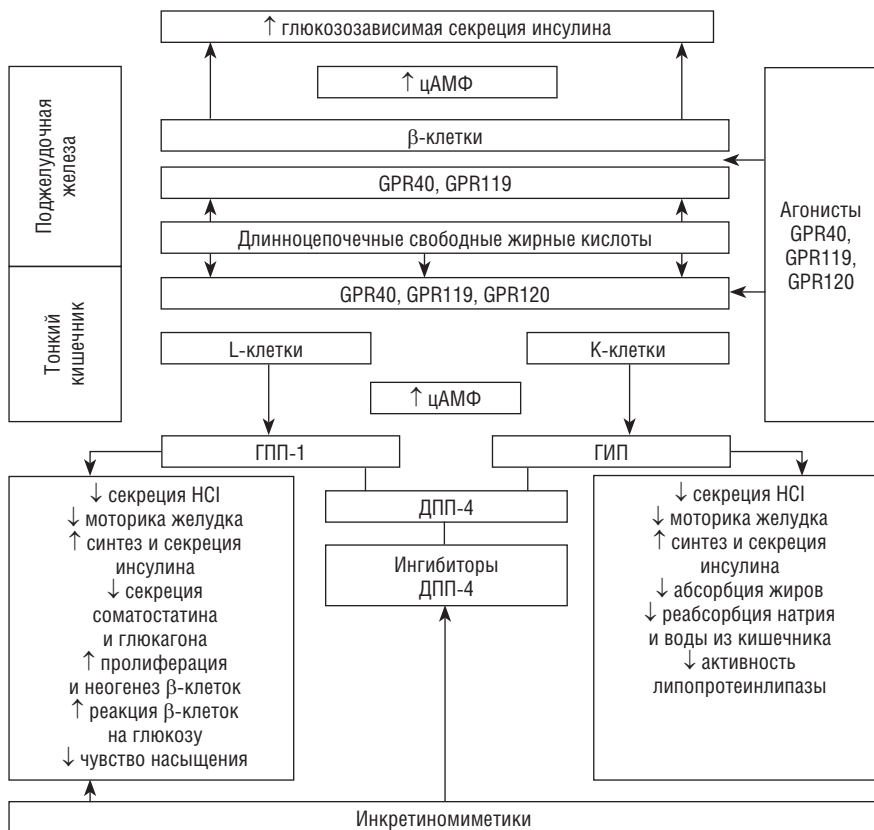


Рис. 1.3. Эффекты инкретинов в организме и пути воздействия на них: цАМФ — циклическая аденозинмонофосфорная кислота; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид; ДПП — дипептидилпептидаза

применения агонистов GPR40 и GPR119 является их комбинация с ингибиторами ДПП-4.

Переваривание и всасывание липидов

Полноценное переваривание и всасывание жиров в тонкой кишке зависит от нормального функционирования печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, состояния энтероцитов и лимфатической системы кишечника. Однако до настоящего времени многие процессы функциональных взаимоотношений печени, желчевыделительной системы, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки