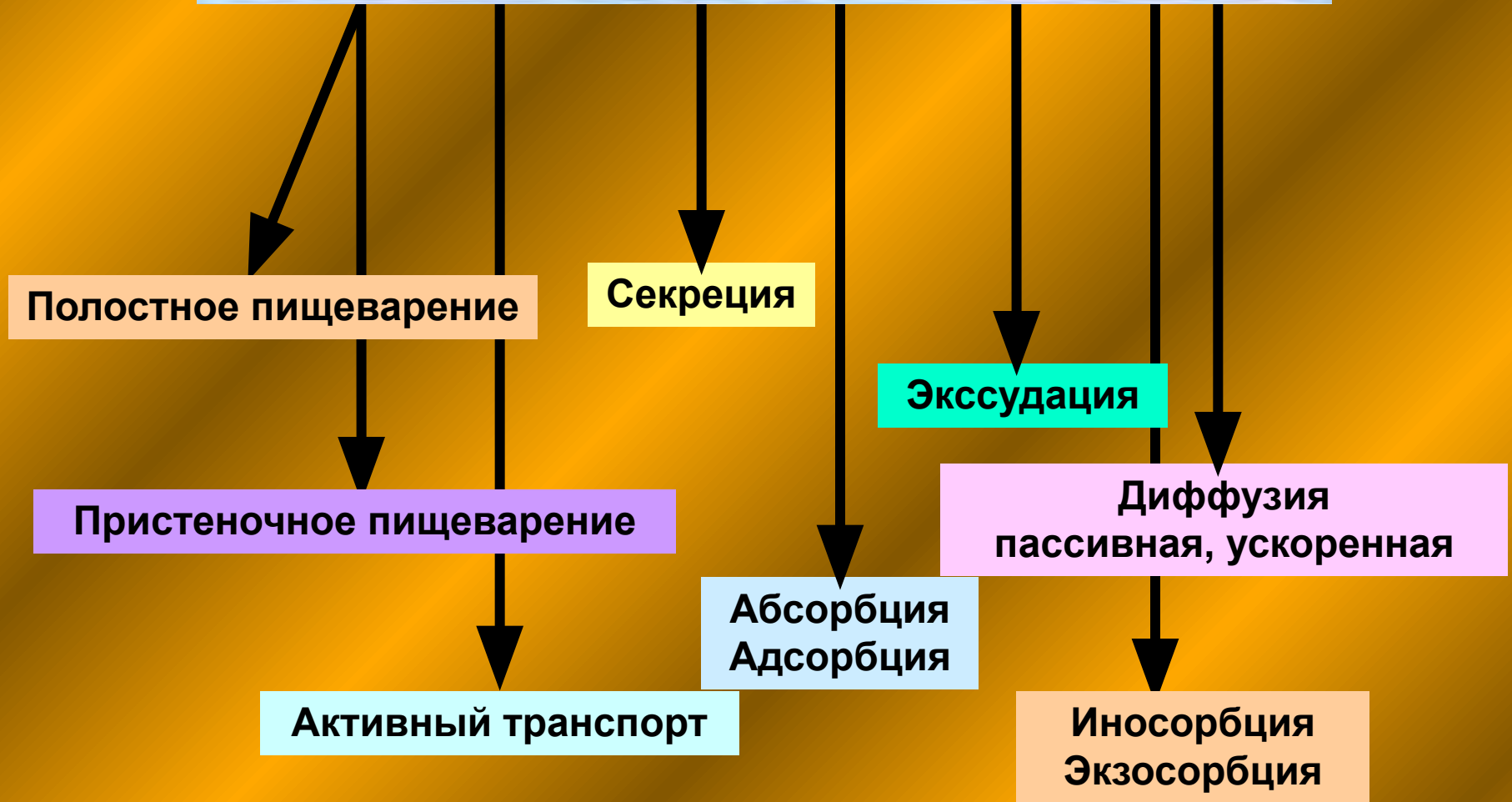
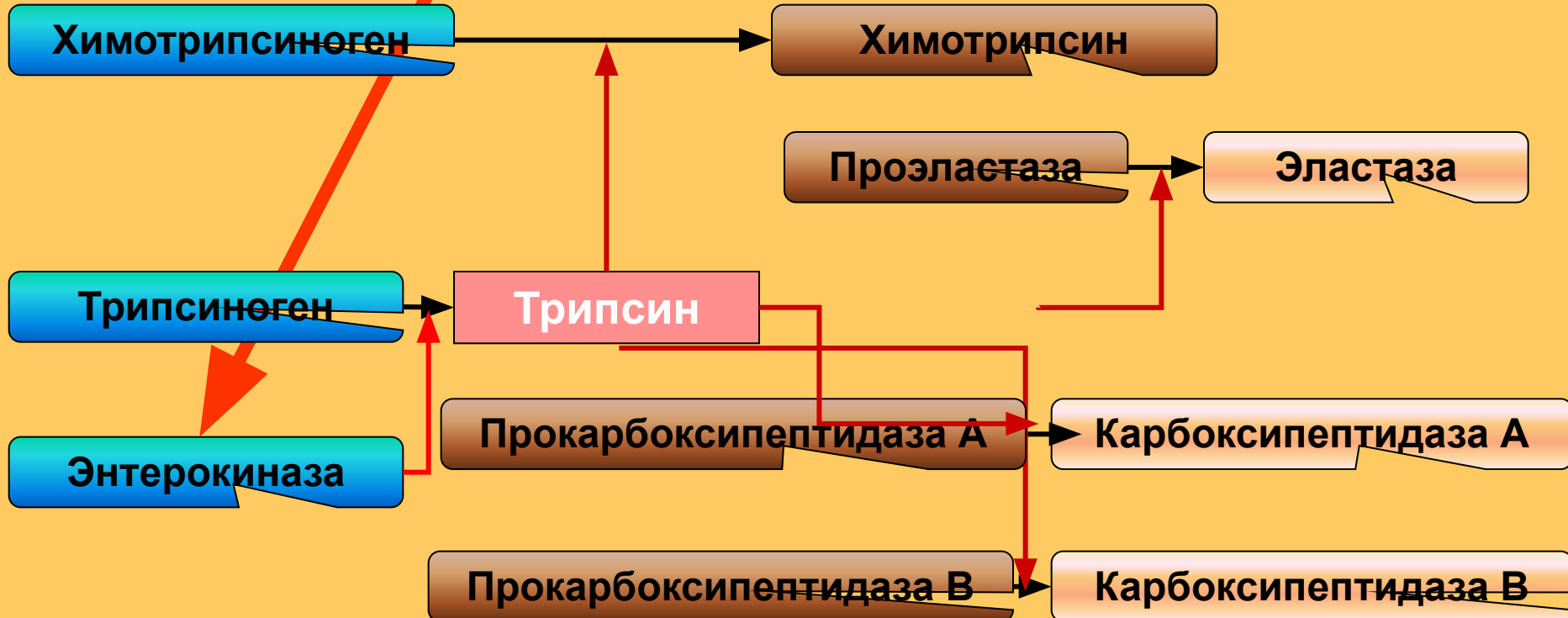
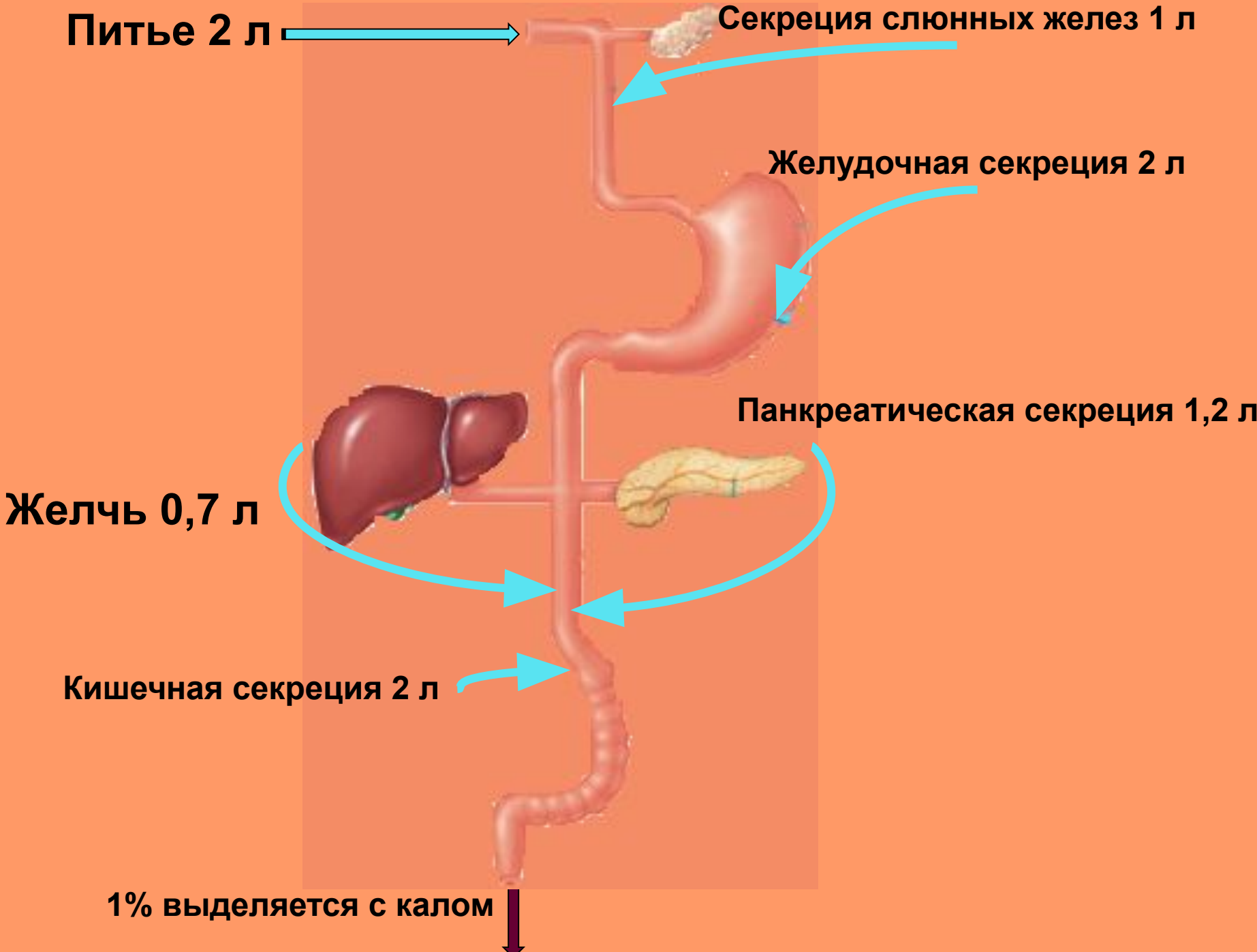


ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ



ДУОДЕНУМ





Питье 2 л

Секрция слюнных желез 1 л

Желудочная секрция 2 л

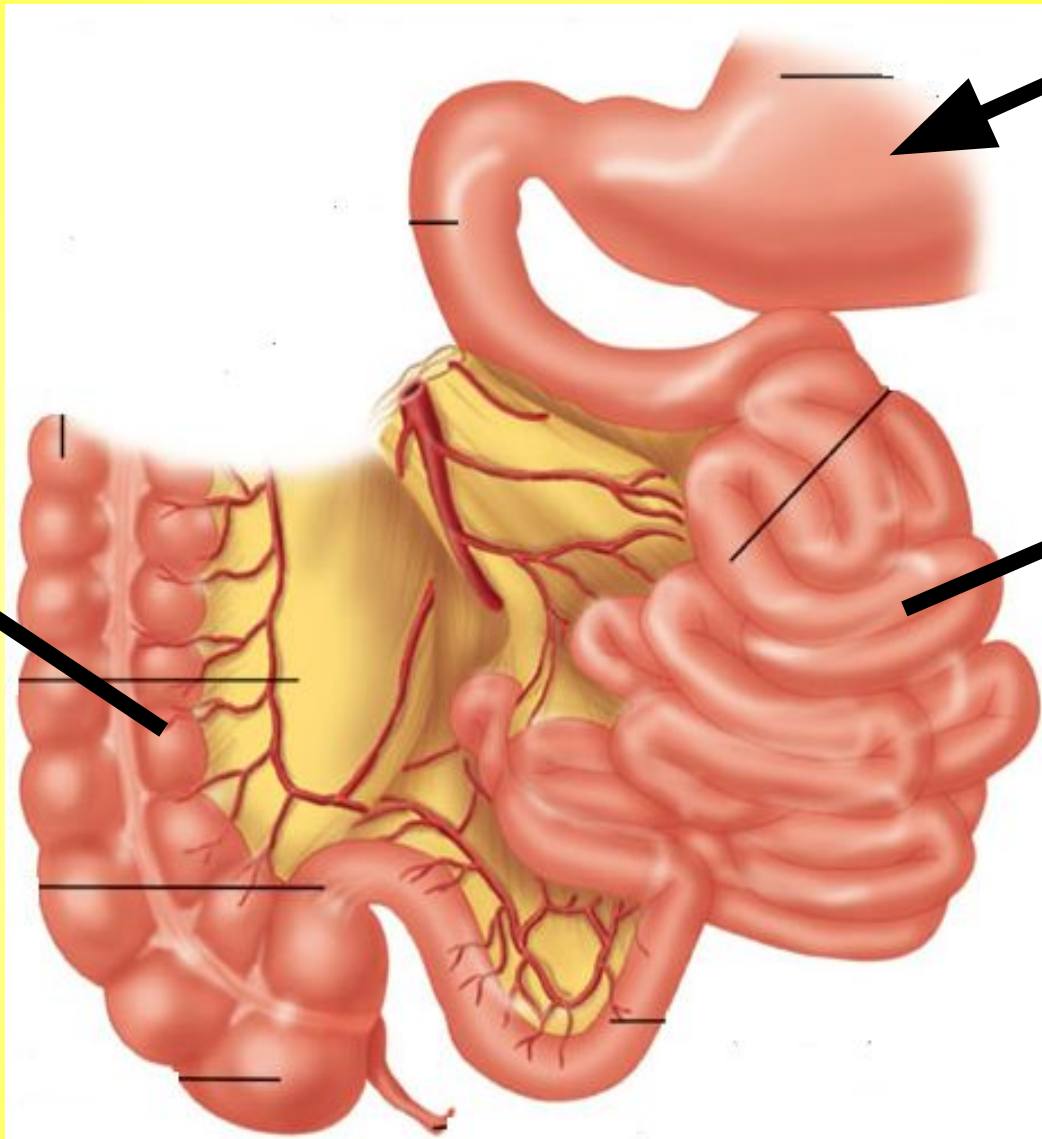
Панкреатическая секрция 1,2 л

Желчь 0,7 л

Кишечная секрция 2 л

1% выделяется с калом

2,5 л



10 л

7,5 л

Под **всасыванием** понимается совокупность процессов, в результате которых компоненты пищи, подвергшиеся деполимеризации в различных компартментах ЖКТ, **переносятся в кровь и лимфу**

клеточный
(трансцеллюлярный)
через **энтероциты**

параклеточный
(парацеллюлярный, шунтирующий),
через **плотные контакты** и затем по
межклеточным пространствам

трансмембранный -
перенос вещества через **апикальную**
мембрану, **цитоплазму** и **базальную**
(базолатеральную) мембрану клетки

макромолекулярный
транспорт - перенос крупных
молекул и **молекулярных**
комплексов

микромолекулярный -
транспорт из кишечника в организм
продуктов гидролиза пищевых веществ,
преимущественно **мономеров**, различных
объединений, обладающих **небольшой**
молекулярной массой

Активный транспорт - поступление веществ через плазматическую мембрану **против электрохимического** или **концентрационного** градиента с участием специальных транспортных систем или каналов с **затратой** свободной **энергии**

Эффективность всасывания зависит от **моторики** ЖКТ, которая обеспечивает как скорость **транзита** и превращения пищи в гомогенный химус, так и тесный **контакт** нутриентов с ферментными и транспортными системами, расположенными на апикальной мембране кишечных клеток. Всасывание определяется также **функциональным** состоянием организма, **морфологией слизистой** оболочки тонкой кишки, **композицией пищи** (пищевыми сигналами), наличием или отсутствием **патологии** и многими другими факторами

В норме **всасывание** зависит от:

Целостности и сохранности **площади клеточной поверхности**, участвующей в процессе всасывания

Наличия **питательных веществ** в состоянии, пригодном для всасывания

Оптимального соотношения между **скоростью всасывания** и **продвижения** содержимого кишечника

БЕЛКИ

Наличие **ферментов ПЖ**

Целостность **слизистой** кишечника и механизмов **активного транспорта**

ЖИРЫ

Наличие **эмульгаторов** (желчные кислоты)

Переваривание **ТГЛ** (липаза, и нормальная функция ПЖ)

Всасывательной поверхности слизистой оболочки кишечника, необходимой для образования **хиломикронов**

УГЛЕВОДЫ

Наличие **амилазы ПЖ**

Наличие **дисахаридаз** на мембранах микроворсинок клеток кишечника

Целостность слизистой кишечника и механизмов **активного транспорта**

ПАТОЛОГИЯ

Нарушение способности слизистой кишечника **всасывать** при нормальном количестве секрета

Сильное **увеличение секреции**, превосходящее **обратное всасывание**

ВОСПАЛЕНИЕ

Образование ПГ E_2 , F, I_2

Выделение 5-НТ

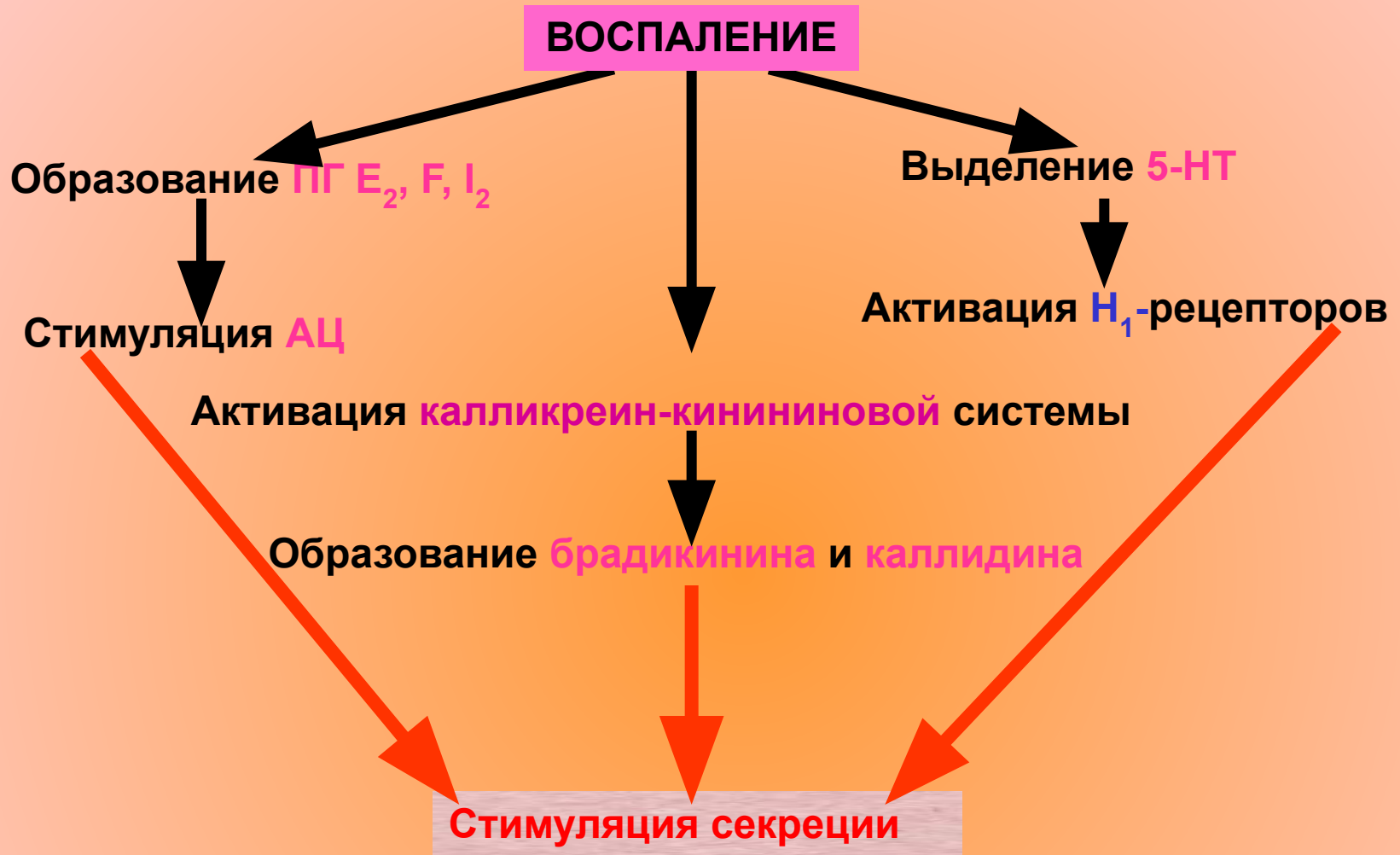
Стимуляция АЦ

Активация H_1 -рецепторов

Активация калликреин-кининовой системы

Образование брадикинина и каллидина

Стимуляция секреции



Холерный вибрион

Токсин

↑ цАМФ

5-ОТ

VIP

Стимуляция секреции

Кишечная палочка

Токсин

↑ цГМФ

Торможение всасывания воды

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ (со стеатореей)

Синдром нарушенного всасывания (*мальабсорбция*) характеризуется расстройством всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и нарушением *обменных процессов*

В основе развития лежит ряд факторов:

- *морфологические* изменения слизистой оболочки тонкой кишки
- изменение *ферментных* систем, нарушение переваривания
- расстройство специфических *транспортных* механизмов
- кишечный *дисбактериоз*
- нарушение *двигательной* функции кишечника

первичный

(наследственно обусловленный)

изменения *строения*
слизистой оболочки
тонкой кишки
генетические
ферментопатии

вторичный

(приобретенный)

расстройства процесса *пищеварения* и
двигательной функции, или изменения
структуры слизистой оболочки тонкой
кишки

Синдром недостаточности пищеварения это проявления *нарушений переваривания пищевых веществ вследствие дефицита пищеварительных ферментов*

В основе возникновения лежит: *генетически* обусловленная или *приобретенная* недостаточная выработка пищеварительных ферментов тонкой кишки

Врожденные ферментопатии :

недостаточность **дисахаридаз** (лактазы, сахаразы, изомальтазы и др.),

недостаточность **пептидаз** (глутеновая энтеропатия)

недостаточность **энтерокиназы**.

Приобретенные ферментопатии:

при **заболеваниях** (хронический энтерит др.) и **резекции** тонкой кишки

заболеваниях других **органов пищеварения** (панкреатит, гепатит, цирроз печени)

заболеваниях органов **эндокринной системы** (диабет, гипертиреоз)

при приеме некоторых **лекарственных препаратов** (антибиотики, цитостатики и др.)

Выделяют несколько форм синдрома недостаточности пищеварения:

- нарушение преимущественно **полостного** пищеварения
- нарушение преимущественно **пристеночного** (мембранного) пищеварения
- нарушение преимущественно **внутриклеточного** пищеварения,
- **смешанные** формы

Нарушение преимущественно **полостного** пищеварения (**диспепсия**) возникает вследствие некомпенсированного снижения **секреторной** функции **желудка, кишечника, ПЖ, желчеотделения**

К диспепсии приводят **алиментарные** нарушения:

- переедание
- несбалансированное питание
- употребление чрезмерного количества либо **У**, либо **Б**, либо **Ж**
- употребление пищи, лишенной витаминов.

Недостаточность **пристеночного** пищеварения развивается при хронических заболеваниях тонкой кишки:

- воспалительных
- дистрофических
- склеротических изменениях слизистой оболочки
- изменении структуры ворсинок и микроворсинок
- уменьшении их числа на единицу поверхности

Недостаточность **внутриклеточного** пищеварения связана с **первичной** или **вторичной ферментопатией**, в основе которой лежит **генетически** обусловленная или **приобретенная непереносимость дисахаридов** и некоторых белков

Первичная недостаточность внутриклеточного пищеварения развивается у детей раннего возраста при введении в пищу непереносимого дисахарида

Приобретенная недостаточность следствием заболеваний тонкой кишки. В патогенезе синдрома существенное значение имеет усиление процессов **брожения** вследствие поступления нерасщепленных дисахаридов в толстую кишку и **активации микробной флоры**, **токсическое** воздействие фракций некоторых **белков** (глиадина)

ДИАРЕЯ

частое или однократное опорожнение кишечника с выделением **жидких каловых масс**. **Клиническое проявление нарушений всасывания** воды и электролитов

Секреторная

Секреция воды превышает всасывание

Активность бактериальных токсинов и вирусов. Нарушается **конъюгация желчных кислот** – появляются **свободные желчные кислоты** – нарушается усвоение **ДЦЖК**, они накапливаются в кишечнике, увеличивая секрецию Na^+ и воды; выделение **секретина, ВИП, ПГ, 5-ОТ, кальцитонина**

Гиперосмолярная

При увеличении осмотического давления химуса

-**дисахаридазная** недостаточность

-**мальабсорбция**

-повышенное поступление в кишечник **осмотически активных веществ**

Гипер- и гипокинетическая

Нарушение транзита кишечного содержимого под влиянием –
секретина, панкреозимина гастрина, ПГ, 5-ОТ

Экссудативная

При повреждении слизистой кишечника

МИКРОФЛОРА

Резидентная микрофлора также представляет достаточно высокий вариабельный профиль АГ материала для слизистой ИС. **Нормальная микрофлора** способствует **эпителиальному обороту**, влияет на **моторику**, функционирование **сосудов**, гладкой мускулатуры, анатомическому и функциональному **развитию GALT**. Кроме того, нормальная микрофлора повышает **пероральную толерантность** к **пищевым АГ**

**Gut-Associate
d Lymphoid
Tissue**

Взаимодействие **SMOM** с **фагоцитами** активацию, гипервоспалительную реакцию, метаболическое состояние **фагоцитов**. Это влияет на **иммунологические** и клинико-лабораторные проявления септического процесса. Качественный и количественный состав **SMOM** формируется за **за** биоценозов

**Small Molecules
Originating from
Microbes**

Микрофлора толстой кишки представлена **3 группами** микробов:

Главная микрофлора: **90-95%** - **анаэробная** (бифидобактерии, бактериоиды). Осуществляет основные физиологические функции

Сопутствующая: лактобактерии, нормальные штаммы кишечной палочки, участвующие в защитной и пищеварительной функциях

Остаточная: **аэробная** сапрофитная, условно-патогенная -1% биоценоза (энтерококки, энтеробактерии, непатогенные стафилококки, протей, дрожжи)

Микробы заселяют как **химус просвета** пищеварительной трубки (**П-флора**), так и **пространства** между складками и ворсинками, слизистыми наложения на поверхности эпителия (**М-флора**), могут прикрепляться к мембране клеток слизистой

Некоторые местные и системные эффекты симбиоза организма с микробиотой

Конечные этапы пищеварения: расщепление клетчатки, негидролизованной лактозы, деконъюгация желчных кислот, трансформация ненасыщенных ЖК

Стимуляция **перистальтики** кишечника

Участие в регуляции **дифференцировки** и тканей (в первую очередь, эпителиальных)

Детоксикация и выведение эндо- и экзогенных азотистых соединений, разрушение мутагенов, активация действия лекарственных соединений

Поддержание **ионного гомеостаза**

Образование сигнальных молекул (в том числе, транмиттеров).

Витаминсинтезирующая функция (**C, K, B1, B2, B6, B12, PP, фолиевая и пантотеновая кислоты**)

Стимуляция **иммунной системы**. Стимуляция местного иммунитета, образование нормальных **Ig**

Повышение резистентности эпителиальных клеток к генам (**канцерогенам**)

Обеспечение **цитопротекции** и **колониционной целостности**, за счет мощного **антагонистического действия** обусловленного **высокой ферментативной активностью**. Особенно активна **M-флора** слизистого наложения. Она образует защитный барьер и обеспечивает **колониционную резистентность** организма по отношению к возбудителям острых кишечных инфекций

Дисбактериоз

характеризуется **избыточным** микробным обсеменением *тонкой кишки* и изменением микробного **состава** *толстой кишки*.

У взрослого человека **состав** микрофлоры достаточно **стабилен**. Она устойчива к переменам в диете. Требуются специальные **диеты**, чтобы дестабилизировать кишечный микробиоценоз. "Пищевой" дисбактериоз носит временный характер, исчезая при переходе на "обычное" питание. «**Стрессорных** дисбактериозы", регистрируемые при длительном пребывании в необычных условиях (тяжелая физическая работа и др.) являются дисбиотическими реакциями и носят компенсаторный характер. Они легко устранимы. Микрофлора зависит от **времени года** и меняется у **пожилых** людей. «Сезонный" «возрастной" и дисбактериоз возникает и у здоровых людей, что лишний раз говорит об условности нормы для кишечного микробиоценоза

Причины:

заболевания ЖКТ

лекарства

нарушение диеты

аллергия

Нарушение микробиоценоза происходит в той или иной степени у большинства больных с **патологией** органов **пищеварения** с наличием **секреторно-моторных** нарушений и очагов **воспаления**; после перенесенных острых **кишечных инфекций**; при длительном приеме **лекарственных препаратов**, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия пищеварительного тракта и в первую очередь **антибиотиков**; при **неполноценном питании**, в том числе **раздельном, экзотических диетах**

Нормальная микрофлора замещается **патогенной**. Специалисты пришли к выводу, что **дисбактериозом** сегодня страдают **90%** россиян. При дисбактериозе в кишечнике размножаются **вредные бактерии**, которые выделяют огромное количество **ТОКСИНОВ**

Избыточная микробная флора может приводить к **повреждению эпителия** тонкой кишки, так как метаболиты некоторых микроорганизмов обладают цитотоксическим действием. Наблюдается уменьшение высоты ворсинок, углубление крипт, **дегенерация микроворсинок**, **МХ** и **ЭПР**

При бактериальном обсеменении **увеличивается секреция воды** и **электролитов** в просвет кишки, что является причиной **диареи**

При дисбактериозе тонкой кишки нарушается **всасывание** жирорастворимых витаминов **А**, **Д** и **К**. Бактериальные токсины, протеазы, другие метаболиты, *например* фенолы, биогенные амины, бактерии могут связывать витамин **В₁₂**

Увеличивается содержание **жира** в кале. Появление **стеатореи** связано с **уменьшением** в просвете кишки **конъюгированных желчных кислот**, обеспечивающих эмульгирование жиров и активацию панкреатической липазы

При бактериальном обсеменении тонкой кишки происходит **преждевременная деконъюгация первичных желчных кислот**. Образующиеся при этом **вторичные** желчные кислоты и их соли вызывают **диарею** и в большом количестве теряются с калом. В результате возможно развитие желчно-каменной болезни

Крайней степенью дисбактериоза кишечника является наличие бактерий желудочно-кишечного тракта **в крови (бактериемия)** или даже развитие **сепсиса**

I ф.- резко **уменьшается** количество **нормальных симбионтов** в естественных местах обитания

II ф.- уменьшаются или **исчезают одни симбионты** за счет **увеличения других**

III ф.- меняется **локализация** аутофлоры, появляется в органах, в которых не встречается

IV ф.- у отдельных представителей или ассоциированной микробной флоры возникают признаки **патогенности**

Детские особенности

Первоначальное микробное заселение организма новорожденного ребенка происходит в **родовых путях** матери, где преобладают **лактобациллы**, присутствуют **бифидобактерии** и **энтерококки**. Рождение ребенка - первый из наиболее критических моментов, влияющих на бактериальную колонизацию кишечника

Дальнейшее заселение кишечника происходит за счет поступления микроорганизмов (**кокков, дрожжей, энтеробактерий**) **извне**, в том числе при кормлении с **молоком** матери. **Раннее прикладывание новорожденного к груди матери - основа формирования микрофлоры ЖКТ**. Уникальные биологические, иммунологические свойства женского молока обуславливают становление в кишечнике новорожденного наиболее благоприятной для него в физиологическом отношении микробной флоры

К **концу первой недели** жизни в составе кишечного микробиоценоза могут преобладать представители нормальной облигатной флоры с доминированием **бифидобактерии**. Это обусловлено влиянием бифидогенных факторов грудного молока: галактоолигосахаридов и N-ацетилглюкозамина

У детей, с рождения находящихся на **искусственном вскармливании**, флора характеризуется большим **разнообразием** с преобладанием аэробных и условно-патогенных

ПЕЧЕНЬ

Основные функции:

метаболическая

поддержание уровня
поддержание уровня
поддержание уровня
удаление продуктов м

Принимает и **распределяет** вещества, поступающие в организм из пищеварительного тракта, которые приносятся с кровью по воротной вене. Эти вещества проникают в гепатоциты, подвергаются химическим превращениям и в виде **промежуточных** или **конечных метаболитов** поступают в кровь и разносятся в другие

барьерная

детоксицирующая

пигментная - производство

Детские особенности

Инактивирует **экзогенные** и **эндогенные токсические** вещества, а также **гормоны**

У новорожденных

велики запасы гликогена

Относительная

недостаточность

образования

(в 2р.),

кишечной реабсорбции и экскреции желчных кислот

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Из общего количества поступающей из кишечника **ГЛ** печень извлекает ее большую часть и тратит: **10-15 %** от этого количества на синтез гликогена, **60 %** на окислительный распад, **30 %** на синтез жирных кислот

Поддержание уровня **ГЛ** в сыворотке регулируется путем:

гликогенеза		инсулином
гликогенолиза		гормоном роста
гликолиза		
глюконеогенеза		к/а

Активно протекает **глюконеогенез**, из **пирувата** и **аланина** (поступающих из мышц), **глицерола** - из жировой ткани и с пищей ряд глюкогенных **АК**. **Избыточное** поступление **ГЛ** активирует ее окисление с образованием большого количества **пирувата**. Для его дальнейшего окисления необходимо также большое количество **КоА**, который также используется и для окисления **ЖК**. В результате окисление **ЖК** и распад **липидов** в жировых депо замедляется

ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Синтезируются **желчные кислоты**, при дефиците которых переваривания жиров практически не происходит. При **дефиците** основного энергетического материала - **ГЛ**, в печени **активируется** окисление **ЖК**. В условиях **избытка ГЛ** в гепатоцитах происходит **синтез ТГЛ** и **ФЛ** из **ЖК**, которые поступают в печень из кишечника

Ведущая роль принадлежит в регуляции обмена **ХС**. Исходное вещество в его синтезе - **ацетил-КоА**. Избыточное питание стимулирует образование холестерина

Синтезируются транспортные формы **липопротеинов**: **ЛПОНП**, **ЛПНП** и **ЛПВП**

синтезируются **кетоновые тела**, в частности **ацетоацетат** и **гидрооксимасляная кислота**. Сердечная мышца и корковый слой надпочечников предпочитают в качестве источника энергии использовать именно эти соединения

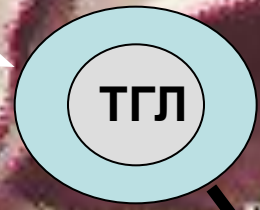
Жировая
ткань Пища

ЖК

Ацетат

Апопротеин

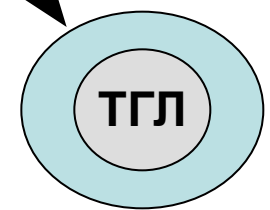
АК



Эфиры
холестерина

Продукты
окисления

Фосфолипиды



Лipoproteины

БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

Использует **АК**, поступающие из пищеварительного тракта для синтеза собственных белков. Большая их часть идет на синтез белков плазмы крови. Синтезируются **фибриноген, альбумины, α - и β -глобулины** и **липопротеиды**. Синтезируется **лабильный резервный белок**, который является как бы запасом **АК**, которые затем могут использоваться различными органами и тканями по мере необходимости

Занимает центральное место в процессах **химической модификации АК**. Кроме того, именно в печени происходит **синтез мочевины**

ДЕТОКСИКАЦИЯ

Детоксикация ядовитых метаболитов и чужеродных соединений протекает в гепатоцитах в две стадии. Реакции **первой** стадии катализируются **монооксигеназной** системой, компоненты которой встроены в мембраны **ЭПР**. Реакции **окисления**, **восстановления** или **гидролиза** являются первой стадией в системе выведения из организма гидрофобных молекул. Они превращают вещества в полярные водорастворимые метаболиты. Кроме того, реакции **сульфоокисления**, **дезаминирования**, **деалкилирования** (**метиляции**)

Продукты метаболизма, образовавшиеся на первой стадии биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации с помощью ряда реакций **второй** стадии. Образующиеся при этом соединения менее полярны и в связи с этим легко удаляются из клеток. Преобладающим является процесс **конъюгации**, катализируемый глутатион-S-трансферазой, сульфотрансферазой и UDP-глюкуронил-трансферазой. Водорастворимые конъюгаты **выделяются почками** или в **желчь**. Конъюгацию с глутатионом, приводящую к образованию меркаптуровых кислот, принято рассматривать в качестве **основного механизма** детоксикации

Токсические вещества проходят обе фазы обезвреживания, до того, как они в виде **конъюгатов элиминируются** из организма человека

Ароматические углеводороды, стероидные гормоны – окисление и деконъюгация

Нитросоединения – восстановление

Лекарственные вещества – гидролиз

Продукты обмена аминокислот: фенол, крезол, скатол, индол, NH_3 с помощью ферментов СПР и МХ

серотонин, гистамин путем окислительного дезаминирования с участием MAO и гистаминазы

инсулин, глюкагон - протеолиз или дезаминирование

тироксин, трийодтиронин - дейодирование

кортикостероиды, альдостерон – восстановление двойной связи и затем конъюгирование

тестостерон – метаболизм и выделение с мочой в виде сульфатных конъюгатов

эстрогены - конъюгируются

ГЕПАТОЦИТ

основная клетка печеночной дольки (печеночного ацинуса), структурно-функциональной единицы печени

Главные функции :

Метаболизм **У** и поддержание постоянства концентрации **ГЛ** в плазме крови

Метаболизм нейтральных **Ж**, **ФЛ** и **стероидов**

Метаболизм **белков**. Синтез всех специфических белков

Резервирование и метаболизм **витаминов**

Участие в обмене **воды** и **минеральных веществ**

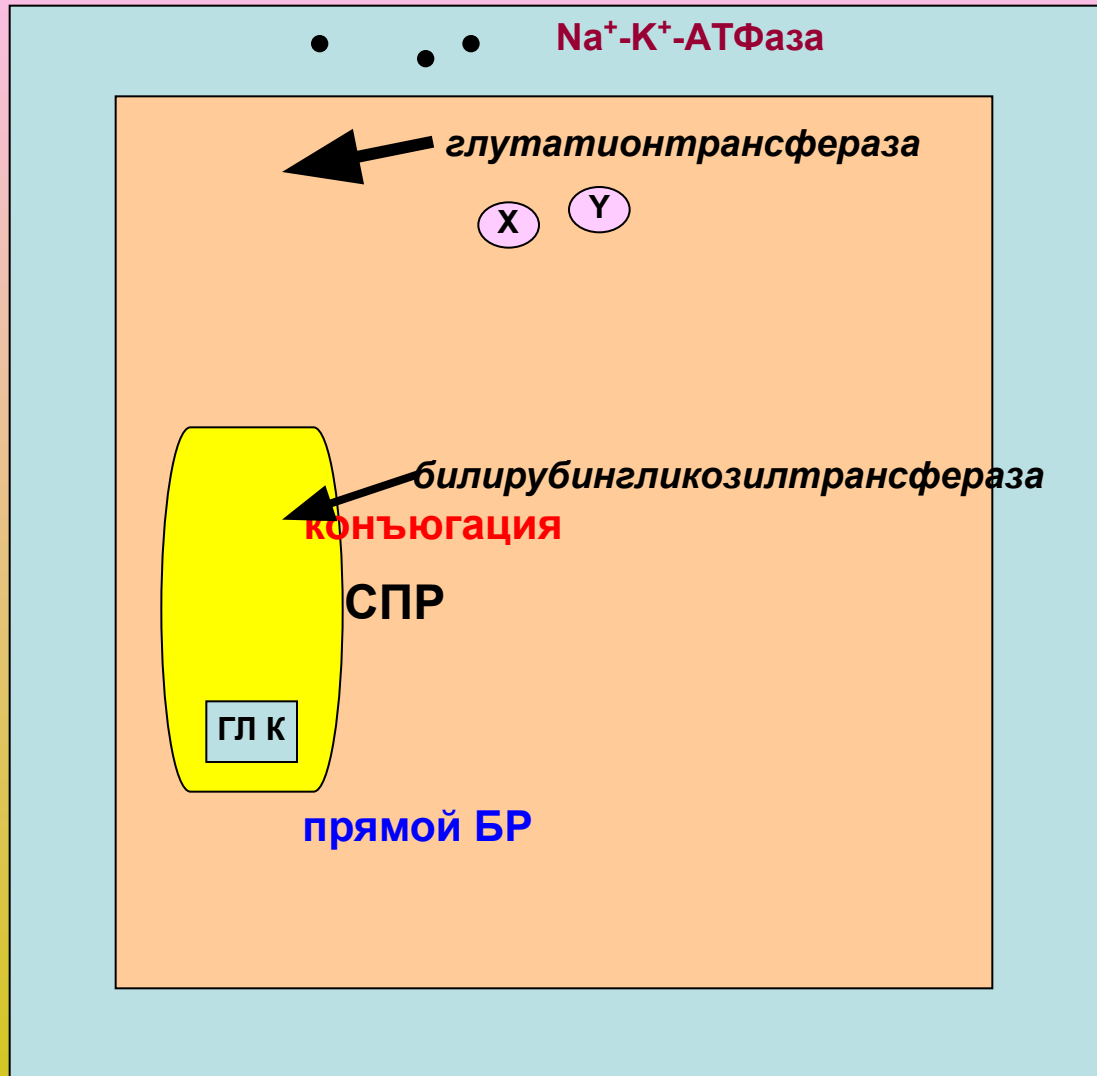
Образование и выведение **жёлчи**

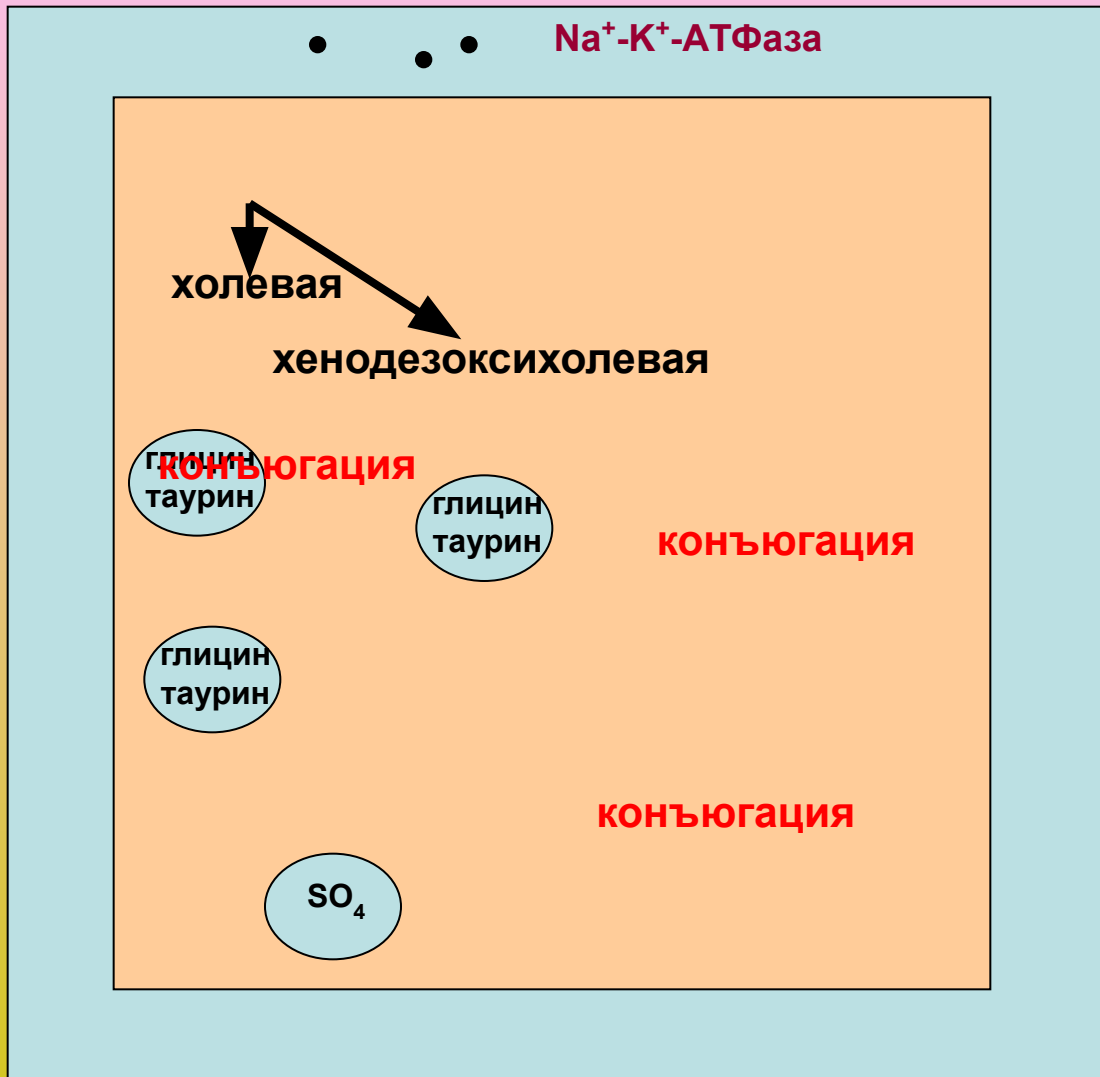
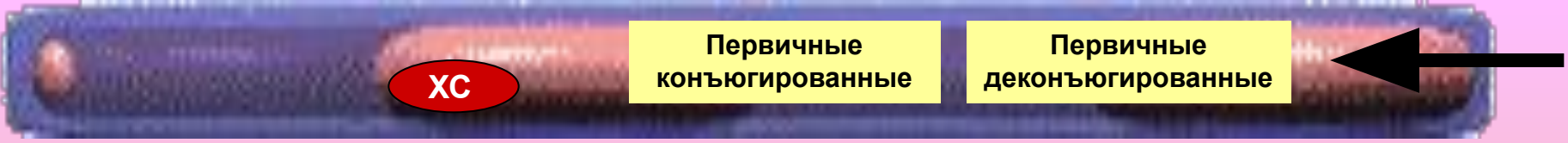
Метаболизм **билирубина**

Метаболизм **жёлчных кислот**

БР

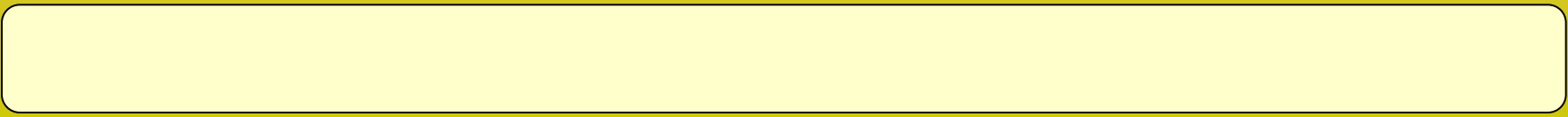
белок, транспортирующий органические анионы
белок, транспортирующий Na^+ /желчные кислоты





дезоксихолестерин

литохолестерин



Цитозольные протеины



БР

Первичные
конъюгированные

Вторичные
конъюгированные



специфический белок-переносчик желчных кислот
мультиспецифический переносчик органических анионов
белок-переносчик для ФЛ
белки-ионообменники

АТФ-зависимые транспортные белки

H_2O Na^+

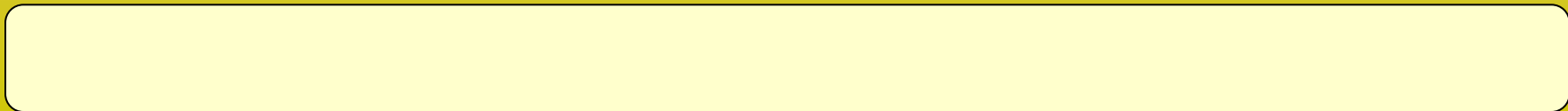


БР

БР

непрямой

• • • Na^+ - K^+ -АТФаза



БР

БР

непрямой

• • • $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATФазa}$

глутатионтрансфераза

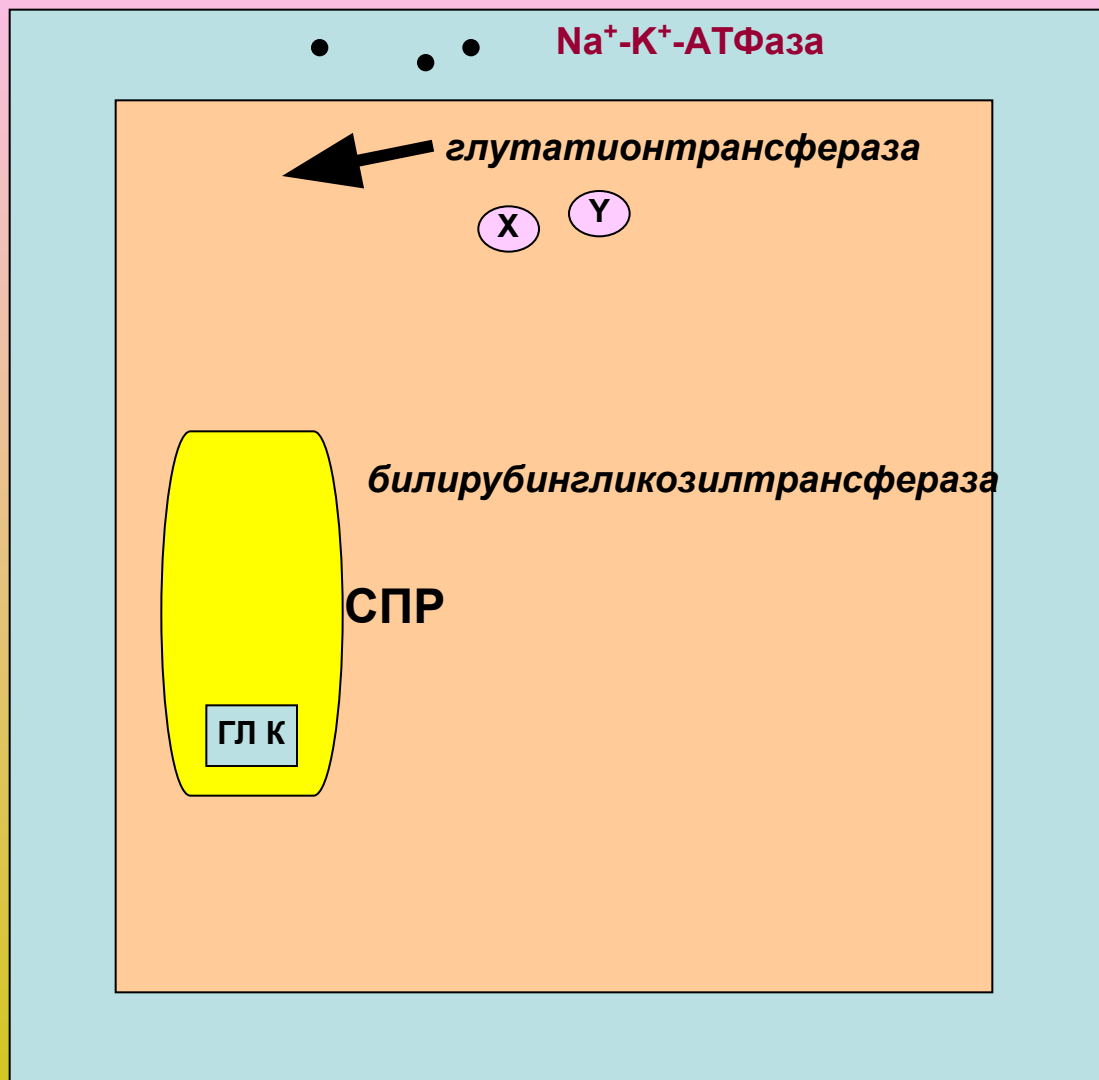
Х

У

БР

БР

непрямой



ГЛ К

непрямой прямой

БР

Первичные
конъюгированные

Вторичные конъюгированные

Цитозольные протеины



БР

Первичные
конъюгированные

Вторичные
конъюгированные



АТФ-зависимые транспортные белки

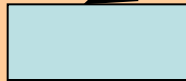
непрямой прямой

БР

Первичные
конъюгированные

Вторичные конъюгированные

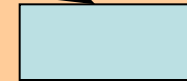
Цитозольные протеины



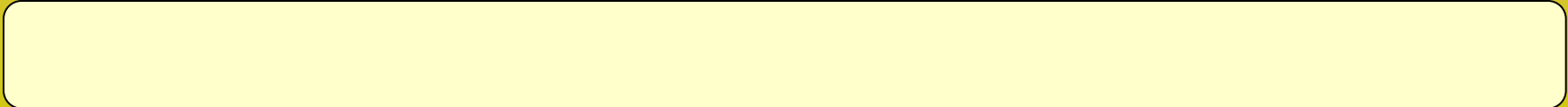
БР

Первичные
конъюгированные

Вторичные
конъюгированные



АТФ-зависимые транспортные белки



ХОЛЕСТАЗ

Холестаз - **нарушение секреции желчи**, причем каждой стадии секреции, начиная от образования желчи в мембране желчного канальца гепатоцитов (**внутрипеченочный холестаз**) до выделения желчи через сосочки 12-п кишки (**внепеченочный холестаз**)

Следствием холестаза является **повышенная** концентрация **желчных кислот** в гепатоцитах с торможением по принципу обратной связи ферментов, определяющих биосинтез желчных кислот (**ХС-7 α -гидроксилазы**). Это приводит к уменьшению биосинтеза желчных кислот. При повышении внутрипеченочной концентрации желчных кислот они применяются в качестве **субстратов** для **сульфатирования, глюкуронирования и гидроксилирования**

Повышение внутрипеченочной концентрации **дегидроксилированных** желчных кислот, в качестве детергентов, может вызывать **разрушение гепатоцитов**, изменять состав их **плазматических мембран**, нарушать **биотрансформацию эндогенных** (желчных кислот, ХС) и **экзогенных субстратов** (медикаменты), **например**, посредством торможения **цитохрома Р450**. Внутрипеченочное повышение концентрации желчных кислот может **усиливать холестаз** в форме **порочного круга**

В первые **4 мес.** при **холестазе** возникают **гигантские клетки**, которые сами могут быть причиной недостаточной секреции. Быстро развивается соединительная ткань

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Генетически обусловленные дефекты в метаболизме **У** в печени ведут к тяжелым **врожденным** **заболеваниям** с функциональными ограничениями печени

заболевания печени ведут чаще к **гипергликемии** ("гепатогенный диабет"), иногда **гипогликемии**

патогенез **гепатогенного СД** основан на порочном круге, в котором заболевание печени ведет к **гипергликемии**. Гипергликемия ведет к **гиперинсулинемии**, поскольку распад **ИНС** при повреждениях печени замедляется. **Гиперинсулинемия** характеризуется понижением числа **рецепторов ИНС**, следствием чего является **резистентность** к нему. Резистентность **ИНС** ведет к **гипергликемии** через понижение превращения **ГЛ**

почки не могут восполнять часть **глюконеогенеза**, утраченного печенью при **хронических** заболеваниях

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

При нарушениях обмена **АК** при хронических заболеваниях печени **спектр АК** в плазме характеризуется **понижением** содержания **АКРЦ** на **30-50%** (**лейцин, изолейцин, валин**) и **повышением** содержания **ароматических АК** (**тирозин, фениламин и метионин**)

Нарушается **обезвреживание** ионов **NH₃** посредством синтеза глутамина. Это может приводить к **метаболическому ацидозу** вследствие уменьшенного выделения **NH₄** почками. Таким образом, изменения метаболизма **АК** и обезвреживания **NH₃** при хронических болезнях печени представляют собой важные факторы в патогенезе изменений **КЩР** и в возникновении **печеночной энцефалопатии**

Понижается уровень сывороточных **альбуминов**. Этот уровень может быть отражением пониженного запаса альбуминов в плазме, а может быть выражением **эфффекта разбавления**

Печень синтезирует **фибриноген** и факторы свертывания **V, VII, IX и X**, которые нуждаются в **витаине К**. При болезнях печени, вследствие уменьшения синтеза, быстро падает содержание факторов **II, V, VII и X**. Уровень фибриногена чаще не уменьшен. Застойная желтуха приводит к нарушениям свертывания из-за дефицита **витамина К**

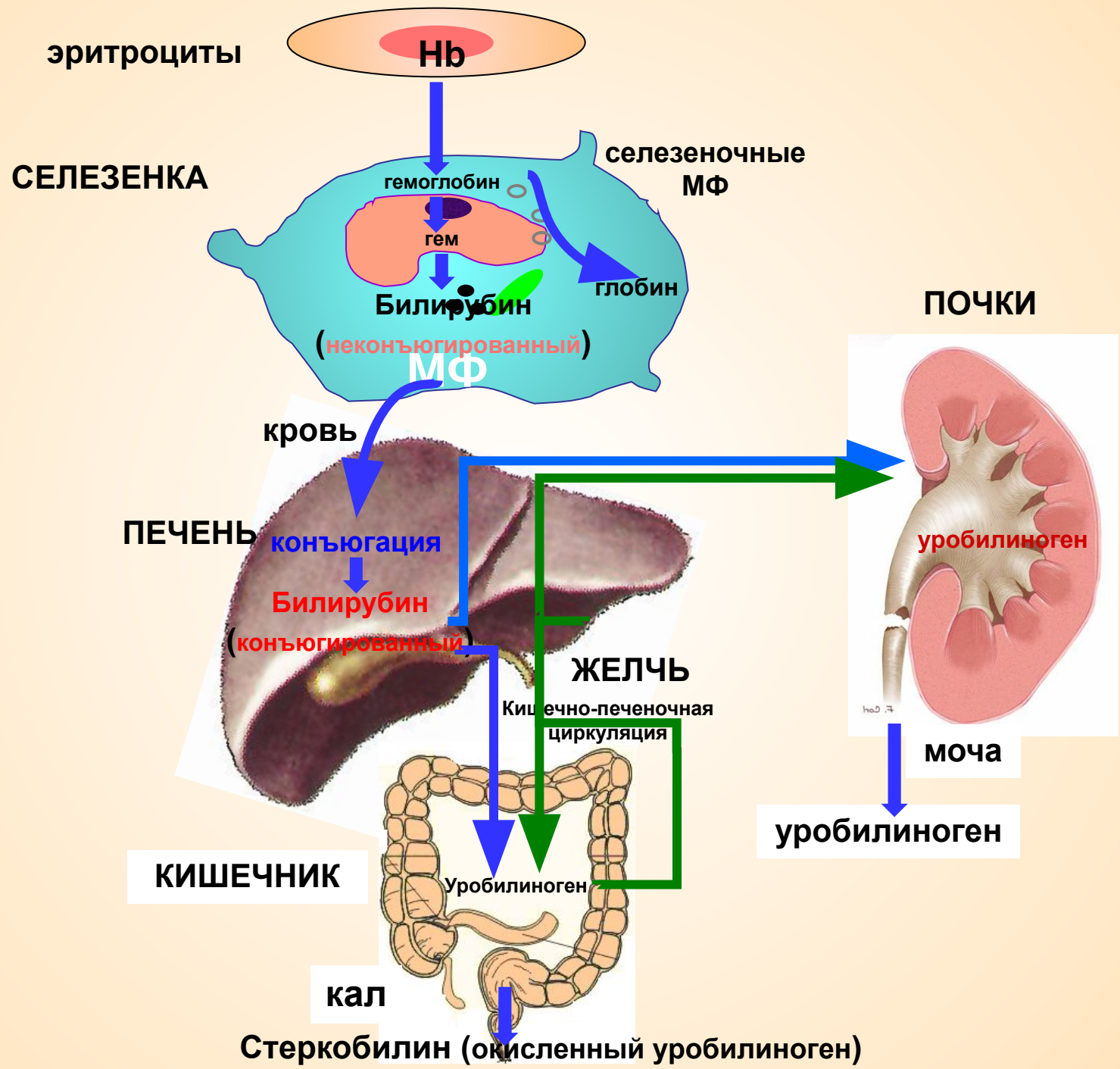
НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

При заболеваниях печени снижается уровень эфиров **ХС** в плазме это связано с пониженной активностью **ЛХАТ** в пораженной печени

При остром и хроническом гепатитах, холестазах может наблюдаться **гипертриглицеридемия**. Она связана с частицами **ЛПВП**, обогащенными **ТГЛ** и объясняется понижением активности печеночной **липазы**, которая в норме отщепляет **ТГЛ**

Липопротеинемия приводит к образованию **ксантом** в коже, в которых обнаруживаются ошеломляющие количества прежде всего эстерифицированного **ХС**, наряду со свободным **ХС**

Нарушен биосинтез **желчных кислот**. Общий запас **желчных кислот** уменьшается **наполовину**. Таким образом, резорбция **жирорастворимых витаминов** и **жиров** нарушается, по этой причине имеют место **куриная слепота** (недостаток **витамина А**), **остеомаляция** (недостаток **витамина Д**), нарушения свертывания крови (недостаток **витамина К**) и **стеаторрея**



ЖЕЛТУХА

Для возникновения *гипербилирубинемии* предлагается **5** основных механизмов:

1. Избыточная *продукция* БР

2. Уменьшение *поглощения* БР печенью из крови

3. Уменьшение *конъюгации* БР с глюкуроновой кислотой в печени

4. Нарушение печеночной *секреции конъюгированного* БР в желчь;

5. Повышенное *обратное выведение* БР из гепатоцитов и/или желчных капилляров

Детские особенности

На **1 неделе** гипербилирубинемия в связи с относительной недостаточностью *глюкоронилтрансферазы*

У некоторых **новорожденных**, вскармливаемых грудью, развивается выраженная желтуха за счет накопления в крови *непрямого БР*, уровень которого прогрессивно повышается до 4-го дня жизни и достигает максимума к 10-15-му дню, а затем медленно снижается до нормы к 3-12-й неделе жизни. Причиной ее возникновения может быть *повышенная активность β -глюкуронидазы* грудного молока, вызывающая повышение содержания *неконъюгированного БР* в кишечнике с его последующим всасыванием

Высокая концентрация СЖК в грудном молоке способна угнетать *конъюгацию БР*. Желтуха в этих случаях может быть обусловлена содержанием в молоке производных *прегнандиола*, которые нарушают *захват БР* клетками печени и *связывание* с глюкуроновой кислотой. Если вскармливание грудью на какой-то период прекратить, то уровень БР снижается до нормы в ближайшие 4-8 дней

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В качестве главных клинических проявлений **ПН** выступают **геморрагический диатез, желтуха и печеночная энцефалопатия**

- **малая (гепатодепрессивный синдром)** различные нарушения функций печени, протекающие бессимптомно или с клиническими проявлениями, но без развития энцефалопатии
- **большая (гепатаргия)** – нарушения функций печени, протекает клинически с развитием энцефалопатии и с выраженным геморрагическим синдромом

«**Печеночная энцефалопатия (печеночная кома)**» включает в себя все неврологические и психические проявления нарушенной **функции мозга**, которые могут наступить в связи с тяжелым острым или хроническим заболеванием печени или вследствие обхода печени посредством образования портосистемных анастомозов (**портосистемная энцефалопатия**)

За **патогенез** печеночной энцефалопатии ответственны:

1. необезвреживаемые в печени **продукты метаболизма**
2. образование **ложных нейротрансмиттеров**
3. возросшее образование **нормальных нейротрансмиттеров**

К веществам, которые при заболеваниях печени ответственны за возникновение печеночной комы, могут быть причислены: **меркаптаны**, **КЦЖК** и **СЦЖК**, **фенолы**, **индол**, **амины**, образуемые при бактериальном распаде нерезорбируемых в кишечнике **Ж**. Они проникают из портального кровотока в мозг вследствие гибели паренхимы печени или существования анастомозов между воротной и полой венами, где оказывают нейротоксическое воздействие торможением нейрональной **Na⁺,K⁺-АТФ**азы и **увеличением** транспорта **ароматических АК** в головной мозг

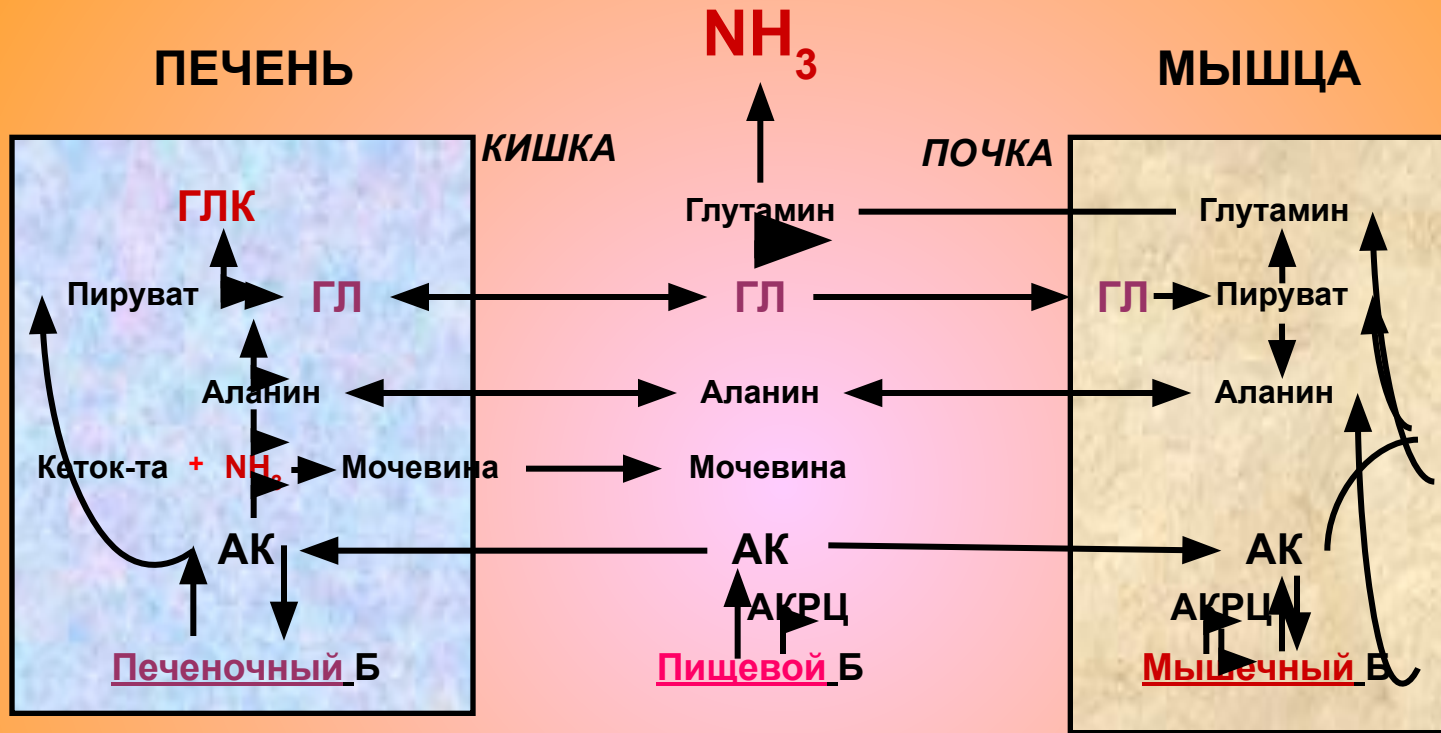
В **ЦНС** **фенилаланин** тормозит **тирозин-3-монооксигеназу**, так что путь синтеза **нормальных** трансммиттеров **ДА** и **на/д** блокируется. Фенилаланин и тирозин вместо этих трансммиттеров переходят в **ложные трансммиттеры** **фенилэтаноламин** и **октопамин**. Действие **октопамина** при нейротрансмиссии составляет только **пятую часть** от действия **на/д**. Таким образом, **ложные нейротрансммиттеры** приводят к неправильной нейротрансмиссии

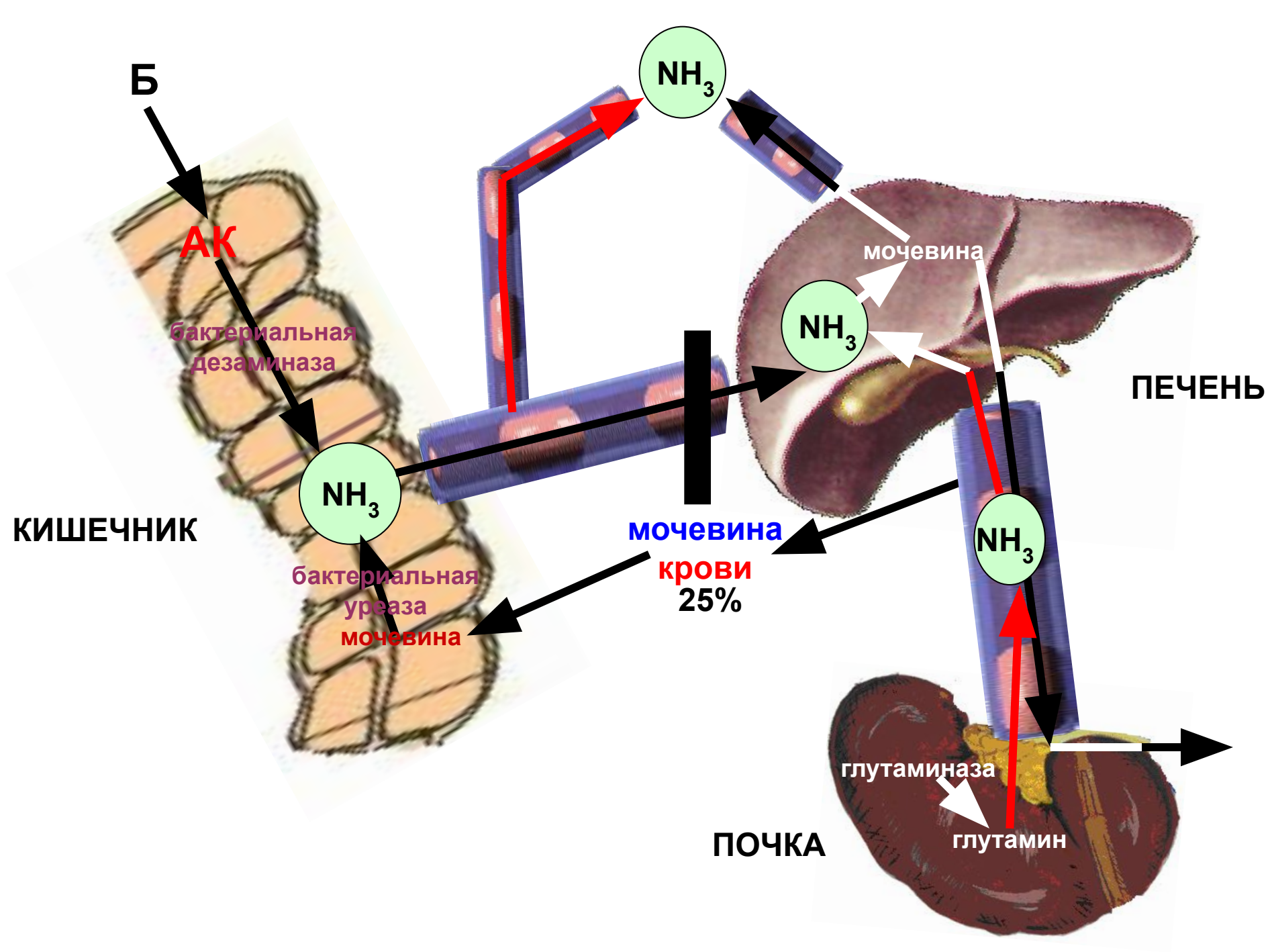
Нормальные нейротрансмиттеры могут, вследствие повышения их концентрации в **ЦНС**, участвовать в патогенезе печеночной энцефалопатии, представлены **5-ОТ** и **ГАМК**.

При хронических заболеваниях печени уровень **триптофана** в сыворотке повышается и она в больших количествах проходит через **ГЭБ** в качестве исходного субстрата для нейротрансмиттера **5-ОТ**.

Ингибиторно действующий нейротрансмиттер, **ГАМК**, образуется в **кишечнике** микроорганизмами (*например, Eschtrichia coli*) посредством *декарбоксилирования* из **глюмата**. При недостаточности печени, вследствие уменьшенного почечного клиренса через **ГЭБ** поступает в **ЦНС** в больших количествах. В мозгу при недостаточности печени большое число рецепторов нейротрансмиттера **ГАМК**. Таким образом изменяется нейротрансмиссия в **ЦНС**

ИСТОЧНИКИ NH_3





NH_3 в неионизированной форме легко проникает через ГЭБ. NH_3 диффундирует из пространства с более высоким рН в пространство с менее высоким рН это может способствовать его проникновению внутрь мозговых клеток, стимулировать транспорт ароматических АК в них, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и 5-ОТ. В астроцитах под действием глутаминсинтетазы из глутамата и NH_3 синтезируется глутамин. В условиях избытка NH_3 запасы глутамата истощаются и происходит накопление глутамина, который вызывает осмотический отек клетки

Снижение выведения
через **печень**

Белки/бактерии
кишечника

Снижение метаболизма
в **мышцах**

↑
NH₃

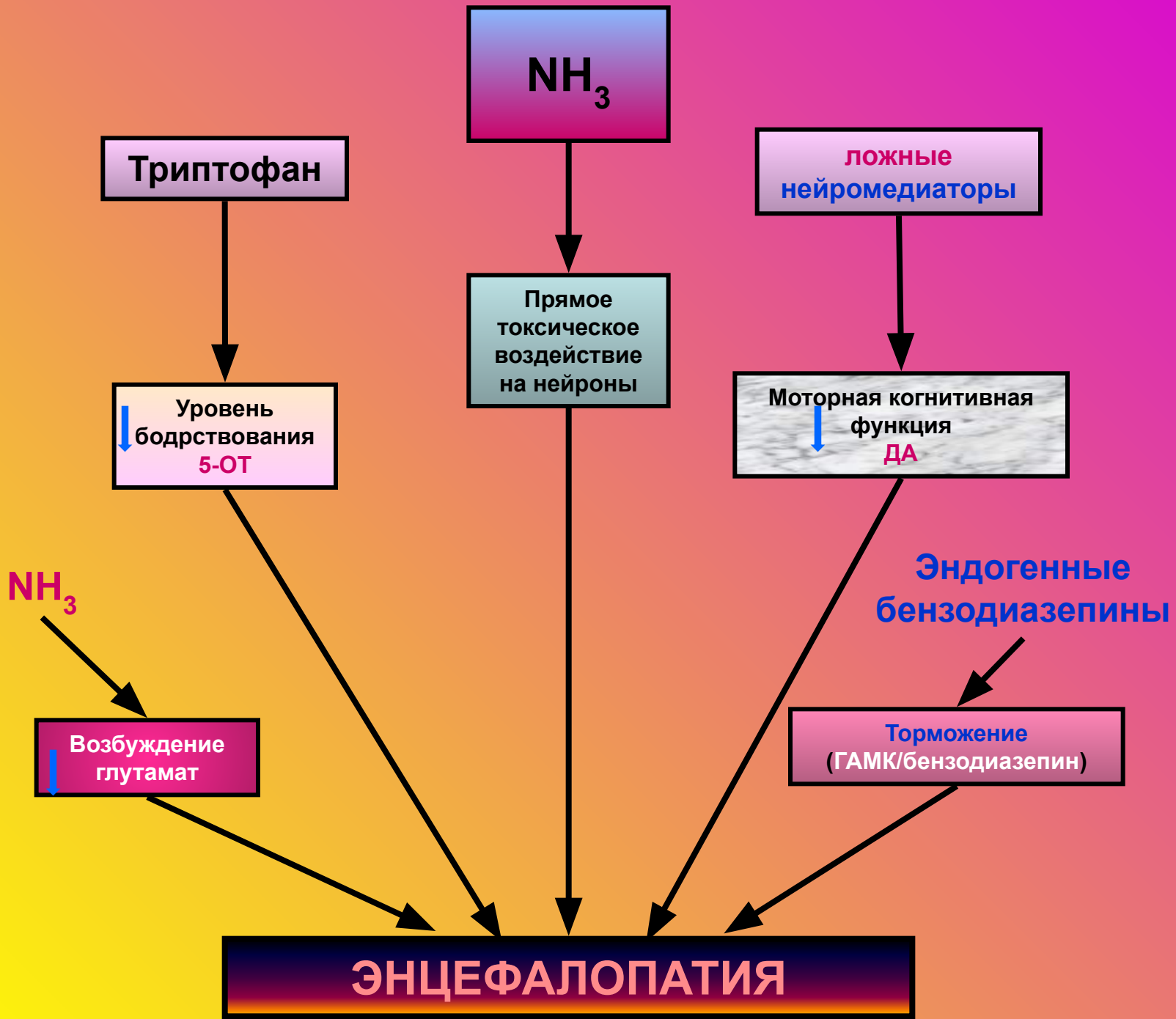
Гемато-энцефалический
барьер
↓

Повреждение
астроцитов

↑
Глутамин

↓
Глутамат

Прямое воздействие:
пути проведения возбуждения
ингибирующая активность
↓



ТОЛСТАЯ КИШКА:
белки

Декарбоксилаза кишечных бактерий

Тирозин

Леводофа

Дофамин

Норадреналин

Истинные
нейромедиаторы

Тирозин

Тирамин

Октапамин

Ложные
нейромедиаторы

Фенилаланин

β -фенилэтаноламин

Медиаторы **СНС**

Нарушение **церебрального**
метаболизма