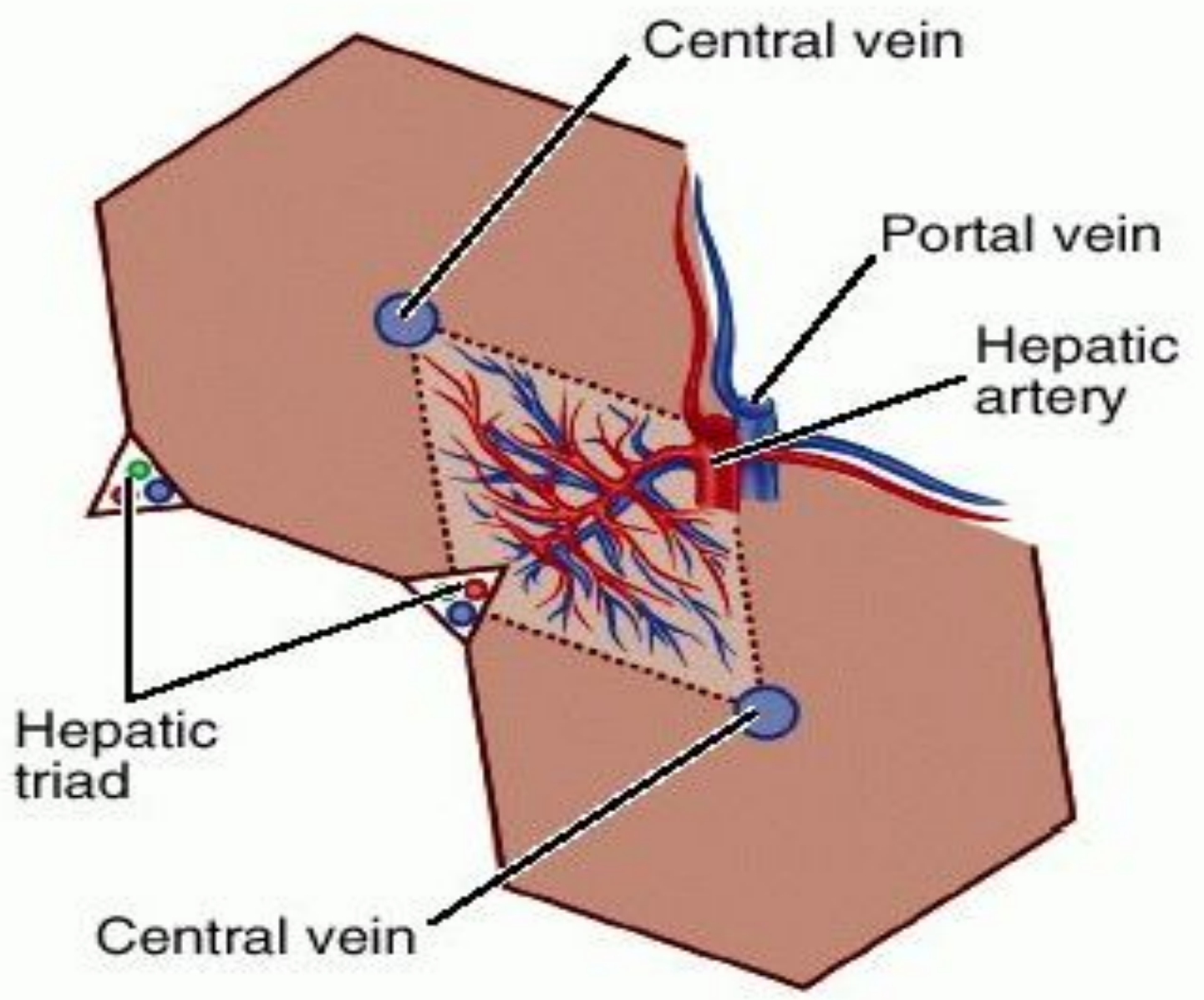
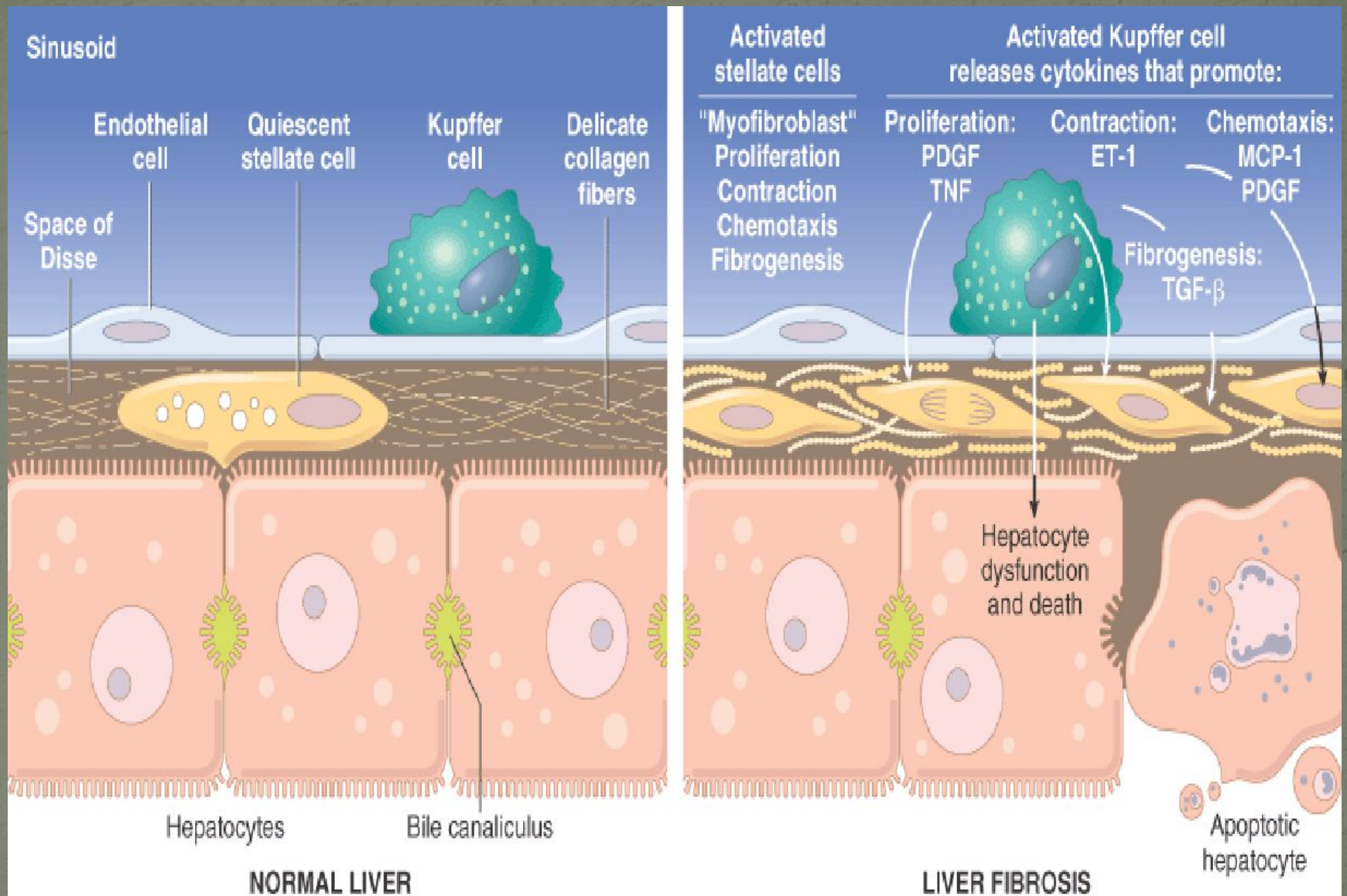
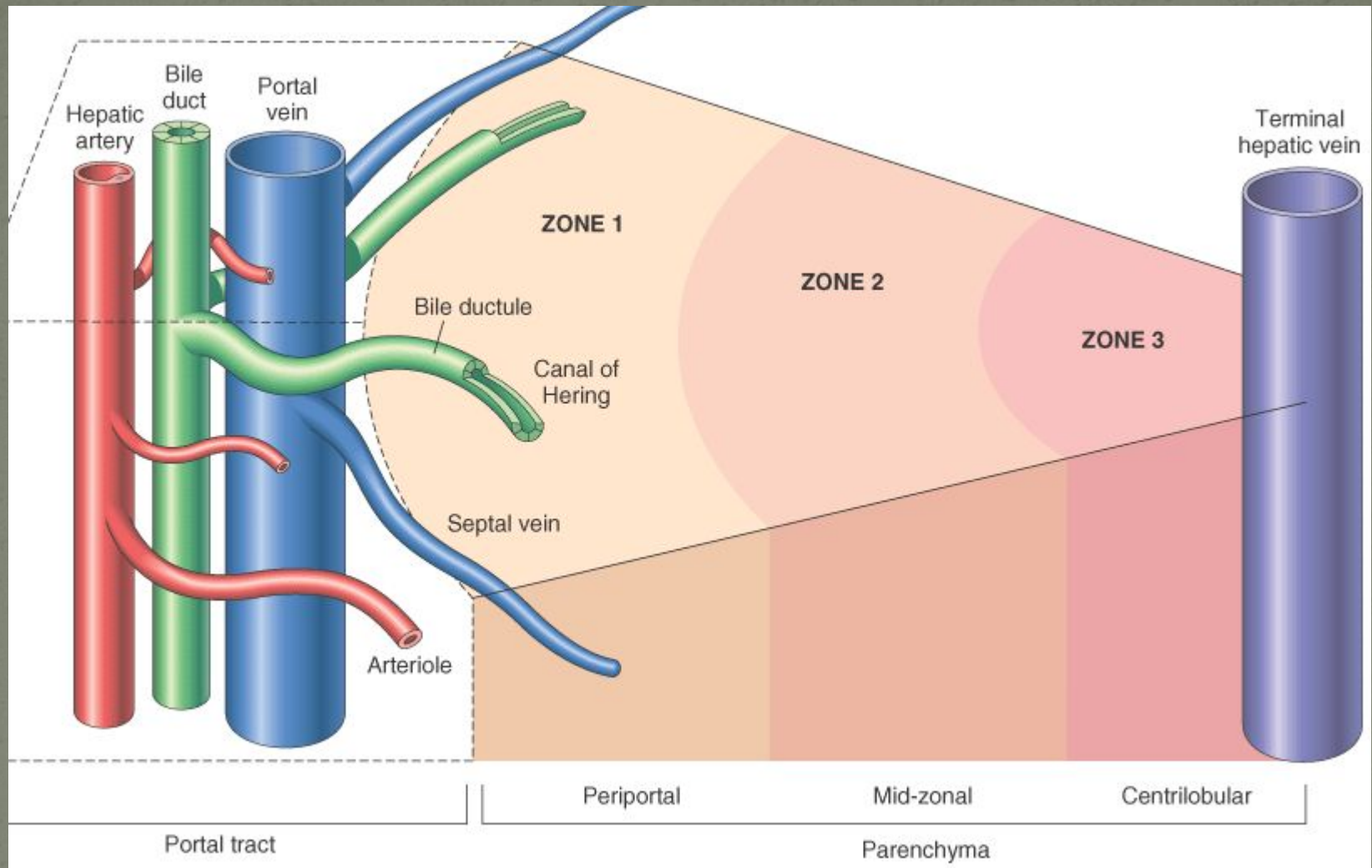




Патофизиология печени







УЧАСТИЕ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССАХ ГОМЕОСТАЗА/ ГОМЕОКИНЕЗА ОРГАНИЗМА

РЕАЛИЗАЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

БЕЛКОВ

АЛЬБУМИНОВ

ГЛОБУЛИНОВ

УГЛЕВОДОВ

ЛИПИДОВ,
ЛИПОПРОТЕИНОВ

ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

ВИТАМИНОВ (А,В,Д,К,РР,Фк)

МИНЕРАЛЬНЫХ (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{2+})

ВЫПОЛНЕНИЕ ФУНКЦИЙ

ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ

ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО
НАДЗОРА

ПОДДЕРЖАНИЯ
ОПТИМАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ
ГЕМОСТАЗА КРОВИ

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ ГОРМОНОВ

КРОВЕТВОРЕНИЯ (У ПЛОДА)



Этиология заболеваний печени

Инфекционное поражение печени – вирусы, простейшие, бактерии, гельминты, грибы.

Токсическое поражение печени – действие гепатотоксических веществ (полициклические ароматические УВ, хлор- и фосфорорганические пестициды, этанол и его суррогаты, фенолы, соединения фосфора, соли тяжелых металлов, CCl_4 , токсины растительного происхождения (бледной поганки), многие гепатотоксические ЛС: средства для наркоза (хлороформ), психотропные (аминазин), ненаркотические анальгетики (индометацин, парацетамол), АБ, противотуберкулезные препараты.

Физические воздействия – радиация, механические повреждения.

Алиментарные факторы – повышение потребления животных жиров, дефицит липотропных факторов и белков.

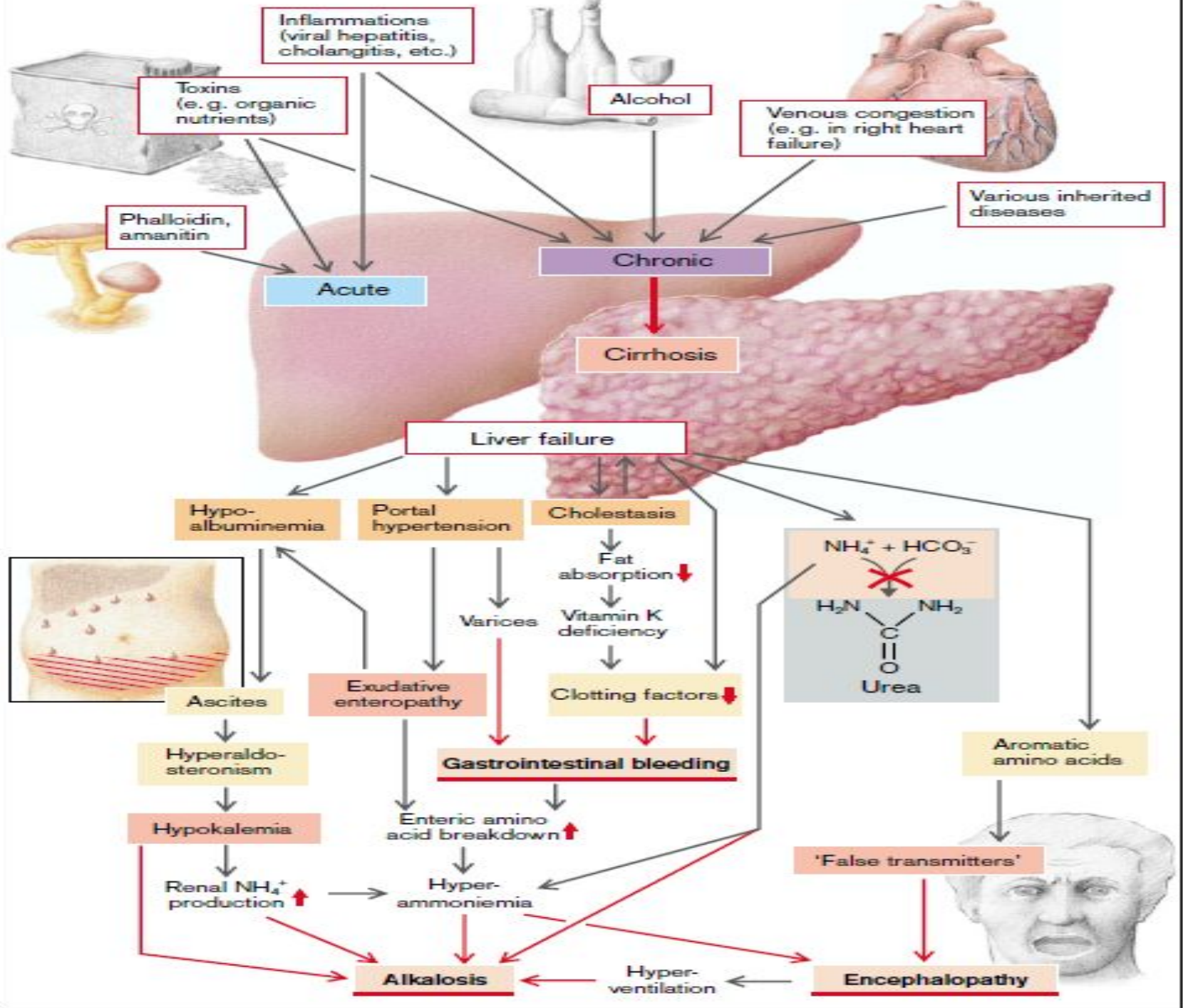
Нарушение печеночного кровотока – локальное (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системное .

Эндокринные расстройства – сопровождаются нарушением обмена веществ (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.)

Опухоли – первичные и метастазы.

Врожденные дефекты – аномалии развития печени (каверноматоз воротной вены), нарушение метаболизма (гликогенозы), наследственные ферментопатии.

Аутоиммунные процессы в печени.



Печеночная недостаточность

это состояние, при котором происходит снижение одной или нескольких функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма.

Виды печеночной недостаточности:

- абсолютная и относительная (на фоне функциональных перегрузок)
- тотальная (снижены все функции печени) и парциальная
- малая НП (патологические формы печеночной недостаточности)

недостаточности:

1. Экскреторная (холестатическая)
2. Гепато-целлюлярная (при воспалении, дистрофии, некрозе печени)
3. Сосудистая (при нарушении местного или общего кровообращения)
4. Смешанная

Клинические формы:

- острая и хроническая
- с диффузным поражением печени или очаговым

ВИДЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПО МАСШТАБУ
ПОВРЕЖДЕНИЯ

ПАРЦИАЛЬНАЯ

ТОТАЛЬНАЯ

ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ

ПЕЧЕНОЧНО-
КЛЕТОЧНАЯ

ШУНТОВАЯ

ПО СКОРОСТИ
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
И РАЗВИТИЯ

ОСТРАЯ

ХРОНИЧЕСКАЯ

ПО ОБРАТИМОСТИ
ПОВРЕЖДЕНИЯ
ГЕПАТОЦИТОВ

ОБРАТИМАЯ

НЕОБРАТИМАЯ

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

МОДИФИКАЦИЯ/
ДЕСТРУКЦИЯ
МЕМБРАН
ГЕПАТОЦИТОВ

АКТИВАЦИЯ ИММУНО-
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ

РАЗВИТИЕ
ВОСПАЛЕНИЯ

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ
СВОБОДНО-
РАДИКАЛЬНЫХ
РЕАКЦИЙ

АКТИВАЦИЯ
ГИДРОЛАЗ

МАССИРОВАННОЕ РАЗРУШЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ, ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ,
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Аутоимунный механизм

- При воздействии патогенных факторов гепатоцит приобретает антигенные детерминанты и становится аутоантигеном.
- Генетический дефект -слабость Т- супрессоров
- Молекулярная мимикрия между антигенами вируса и эпитопами хозяина вызывает сенсбилизацию лимфоцитов к липопротеину печеночных мембран, митохондриальными и др аутоантигенам.

Печеночно-клеточная недостаточность



синдром, который характеризуется уменьшением количества функционирующих структур печени (гепатиты)

Нарушения метаболический функций печени при печеночно-клеточной недостаточности:

- белковый обмен
- углеводный обмен
- дисбаланс гормонов
- жировой обмен
- ослабление антитоксической функции печени
- ослабление барьерной функции
- токсемия

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

БЕЛКОВ

ТОРМОЖЕНИЕ
СИНТЕЗА

АЛЬБУМИНОВ

БЕЛКОВ СИСТЕМЫ
ГЕМОСТАЗА

ФЕРМЕНТОВ

ПОДАВЛЕНИЕ

ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ
АМИНОКИСЛОТ

СИНТЕЗА МОЧЕВИНЫ
В ЦИКЛЕ ОРНИТИНА

ЛИПИДОВ

НАРУШЕНИЕ
СИНТЕЗА
ЛПНП, ЛПОНП,
ЛПВП

ЛИПОДИСТРОФИЯ
ПЕЧЕНИ

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИН-
ЕМИЯ

АКТИВАЦИЯ
АТЕРОГЕНЕЗА

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

УГЛЕВОДОВ

ПОДАВЛЕНИЕ
ГЛИКОГЕНЕЗА

ТОРМОЖЕНИЕ
ГЛИКОГЕНЕЗА

НАРУШЕНИЕ
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА

ВИТАМИНОВ

A, D, E, K

ТОРМОЖЕНИЕ
ОБРАЗОВАНИЯ
КОФЕРМЕНТОВ
ИЗ ВИТАМИНОВ

МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Fe^{2+} , Cr^{2+} , Cu^{2+}

ЦИРРОЗ
ПЕЧЕНИ

ГЕМОХРОМАТОЗ

Углеводный обмен

склонность к гипогликемии (↓ процессов гликогенолиза и глюконеогенеза)

Жировой обмен

- нарушение синтеза триглицеридов, ФЛ, ЛП, ХС, ЖК и КТ.

В крови

→ Снижение содержания холестерина
антиатерогенных форм ЛП

В
кишечнике

→ Дефицит желчных кислот

Белковый обмен

- уменьшение в крови альбуминов

- появление гипергидратации и отеков
- развитие асцита

- диспротеинемия

- снижение альбумино-глобулинового коэффициента
- увеличение СОЭ

- гипераминоацидемия

- аминоацидурия

-↑ повышение содержания в крови аммиака

-↓ содержания в крови мочевины


- нарушение синтеза важных факторов свертывания крови 1, 2, 5, 7, 9, 10, 13.



**Геморрагический
синдром**

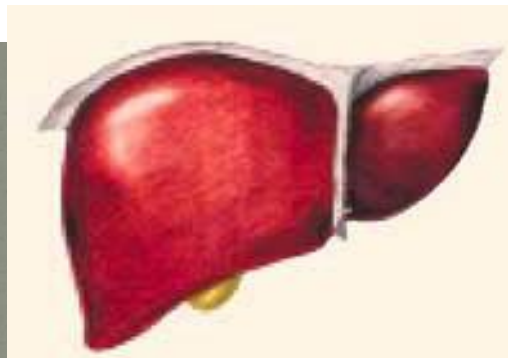
-уменьшение синтеза в печени трансферрина и
транскобаламина,

Цирроз печени и хроническая ПН

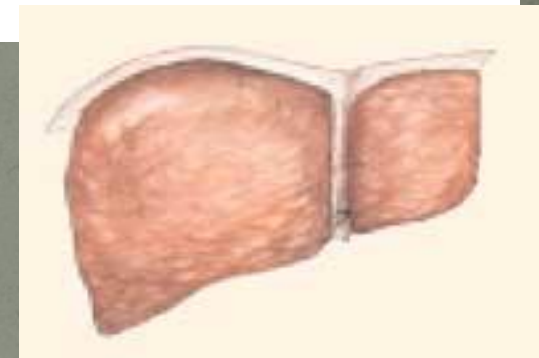
 хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью, обусловленной дистрофией печеночных клеток, рубцовым сморщиванием и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно-аномальных узлов.

Классификация по морфологической картине:

- постнекротический
 - билиарный
 - портальный
- Этиология:**

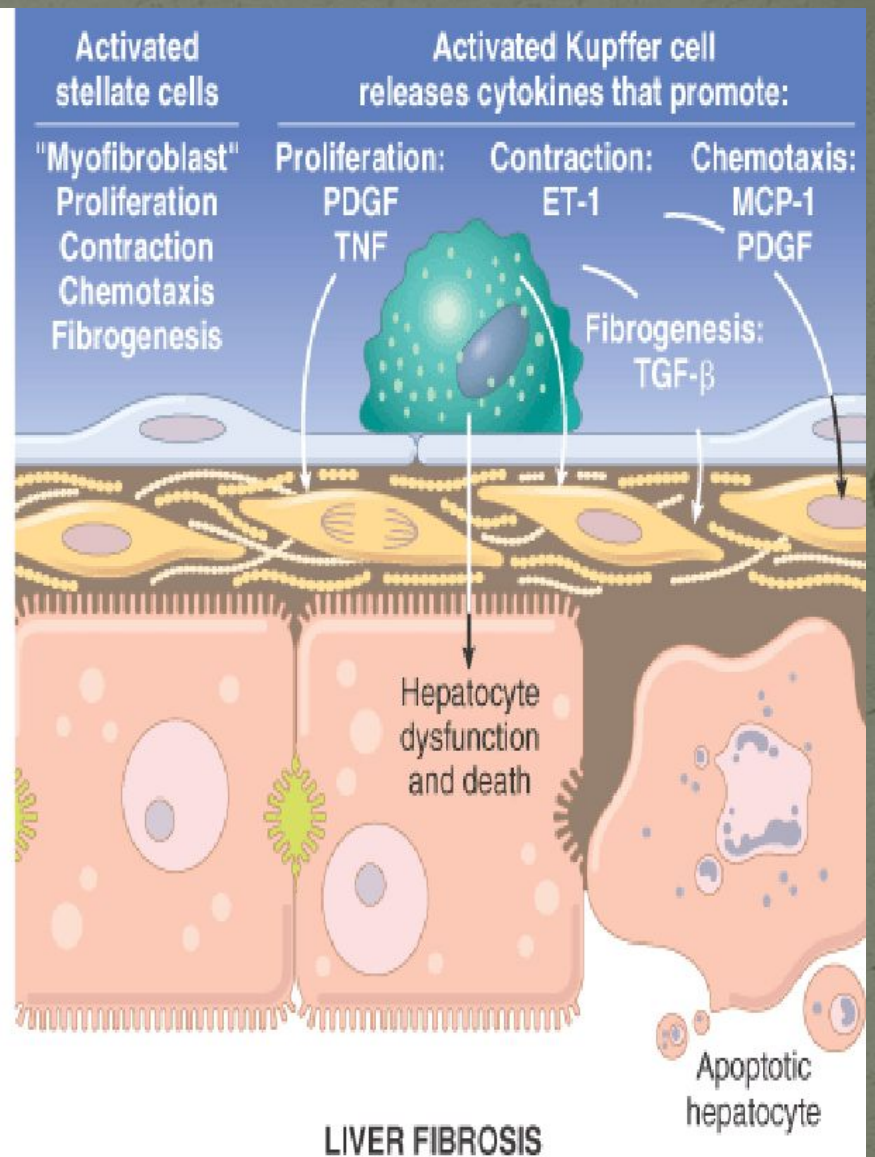
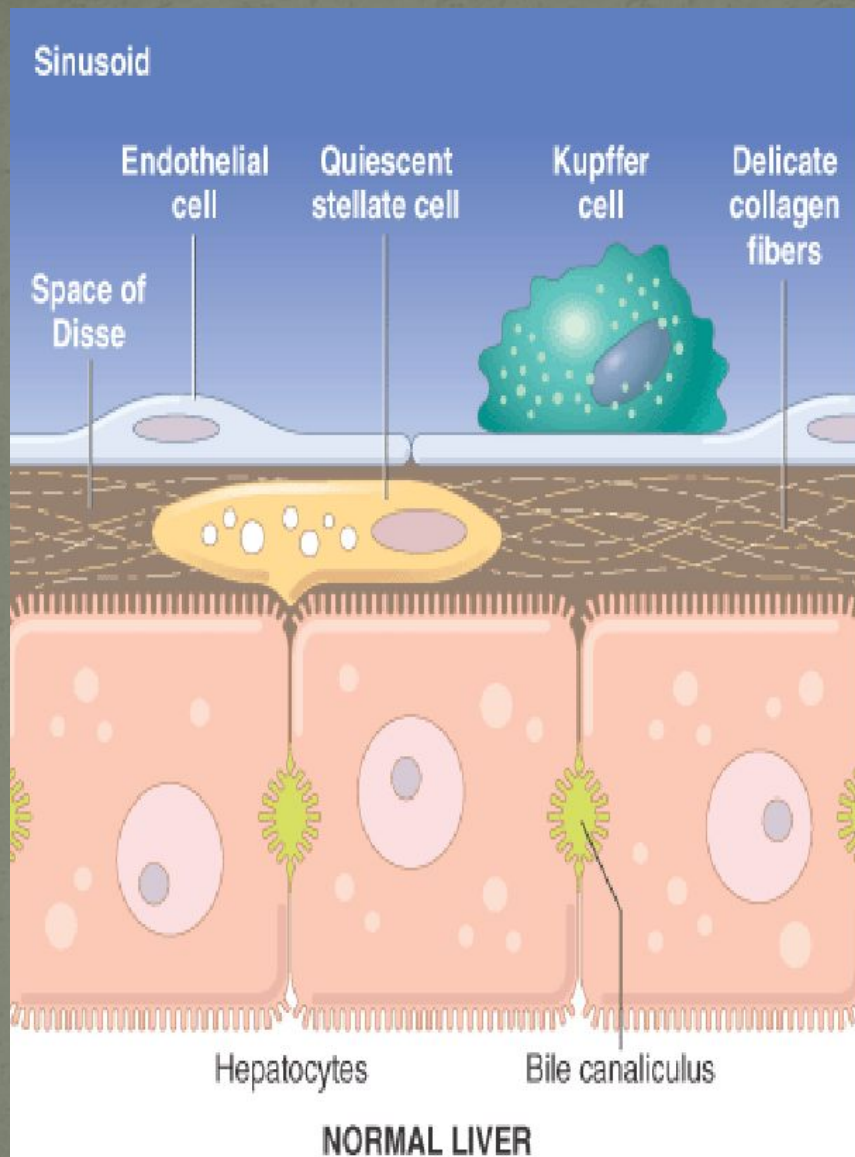


Так выглядит здоровая печень

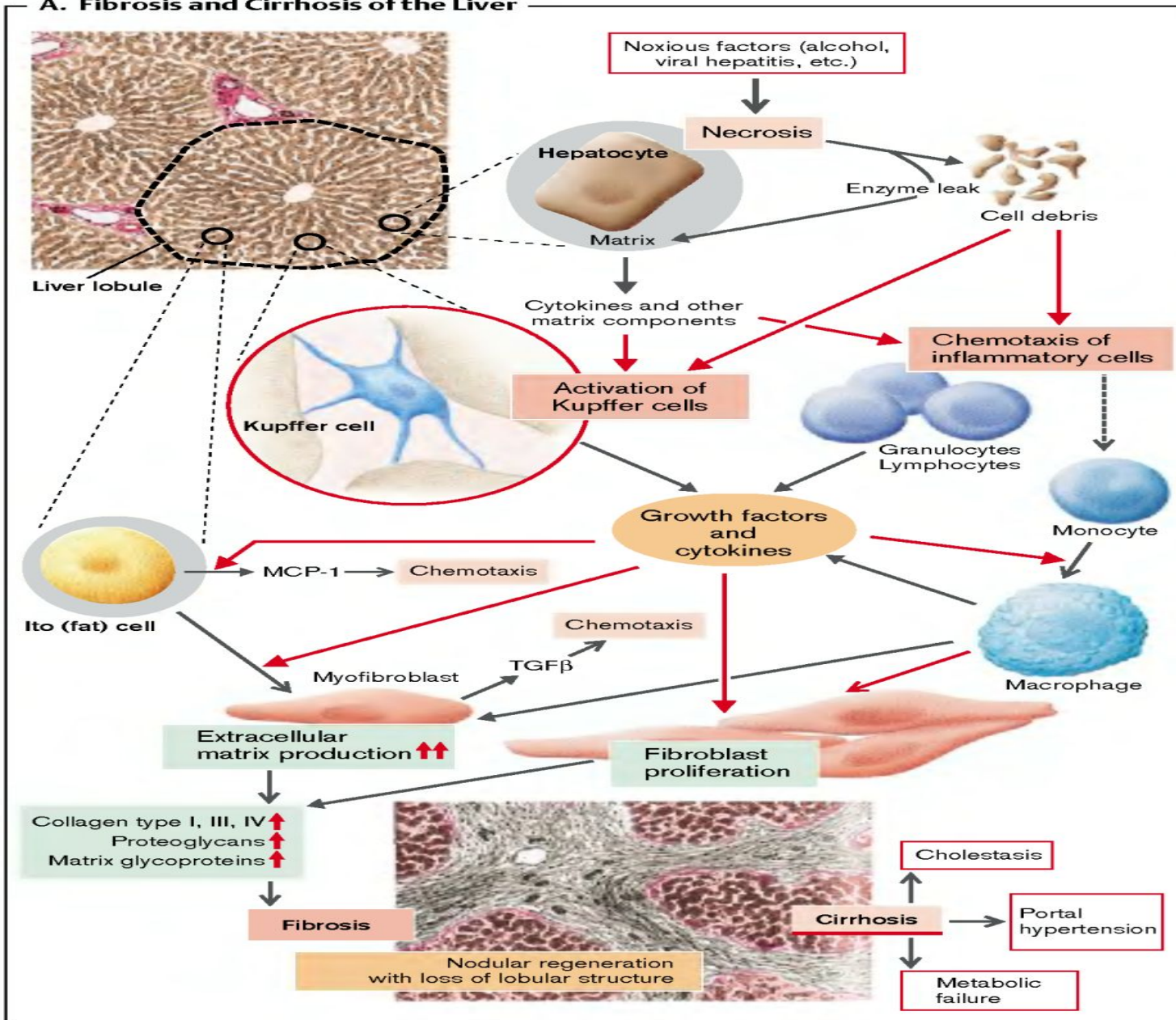


Так выглядит печень при циррозе

- следствие вирусных гепатитов
- хронический алкоголизм
- аутоиммунные гепатиты
- нарушение метаболизма (гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина, гликогенозы)
- заболевания внутри- и внепеченочных желчных путей (первичные и вторичные билиарные циррозы)



A. Fibrosis and Cirrhosis of the Liver



Патогенез цирроза – «Цепная реакция»

Повторные различной протяженности некрозы печеночных клеток



Образование рубцов



Нарушение кровоснабжения прилежащих участков сохранившейся паренхимы печени



Уцелевшие гепатоциты усиленно пролиферируют



Образование узлов



Сдавление окружающей ткани с проходящими в ней сосудами вплоть до ишемического некроза



Нарушение оттока крови



Образование новых сосудистых анастомозов между воротной и печеночной венами

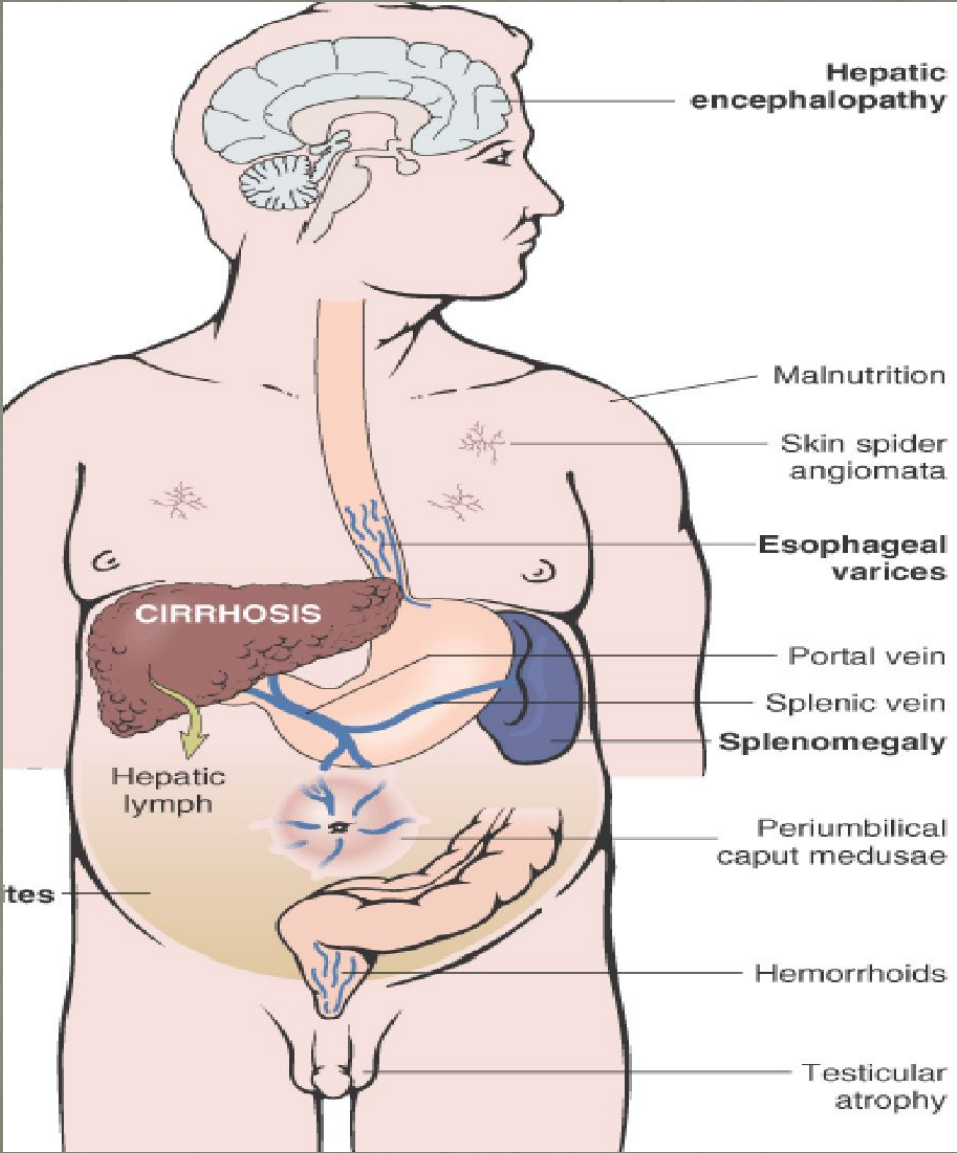


Кровь идет в обход сохранившейся паренхимы



Резко ухудшается кровоснабжение и приводит к новым ишемическим некрозам

Механизм «самопрогрессирования» - действие первичного патологического фактора уже не обязательно.



Проявления цирроза

☞ **Портальная гипертензия** При большой длительности — варикозное расширение вен пищевода, кардиального отдела желудка, передней брюшной стенки (голова медузы) и геморроидальных вен.

☞ **Гепатомегалия и спленомегалия** (результат затруднения оттока крови и региональной гипоксии). Отмечается нарушение функции селезенки по элиминации из крови и разрушению старых форменных элементов крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

☞ **Асцит.**

Происхождение связывают:

- с гемодинамическими, застойными явлениями в портальной системе с повышением давление в портальной вене;
- с гормональным фактором (депонирование крови в органах брюшной полости ведет к активации РААС и задержке натрия и воды в организме-гиперальдостеронизм);
- с нарушением лимфоциркуляции
- с возможным дефицитом натрийуретического гормона, вырабатываемого печенью.



Проявления цирроза

- 👉 Паренхиматозная желтуха и геморрагический диатез (кровоточивость слизистой носа и десен, подкожные петехии и кровоизлияния).
- 👉 Диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипер- γ -глобулинемия), повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации прямого билирубина в крови, \uparrow СОЭ.
- 👉 Гипернатриемия, гипокалиемический алкалоз.
- 👉 Болевой синдром (дискинезия желчных путей или некроз печени).
- 👉 Печеночная недостаточность (выраженная в разной степени) с гепатоцеребральным синдромом.

Печеночная кома

Печеночная кома — конечный этап развития прогрессирующей печеночной недостаточности, когда на фоне интоксикации организма выявляются признаки выраженного повреждения ЦНС (гепатоцеребральный синдром), а также других органов и тканей.

Различают три варианта развития печеночной комы: шунтовый, печеночно-клеточный и смешанный.

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПЕЧЕНОЧНЫХ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ГИПОГЛИКЕМИЯ

ДИСБАЛАНС
ИОНОВ

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ

СИСТЕМНЫЕ
РАССТРОЙСТВА
КРОВООБРАЩЕНИЯ

ПОЛИОРГААННАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

АЦИДОЗ

КОМА

Развитие энцефалопатии объясняется появлением в крови большого количества **ЦЕРЕБРОТОКСИНОВ**:

- аммиак
- белковые метаболиты
- жирные кислоты с короткой цепью –бутират, валерат
- производные пировиноградной и молочной кислоты
- аминокислоты
- ложные нейромедиаторы - тирамин, октопамин,

может развиваться на фоне:

- тяжелого вирусного гепатита
- токсической дистрофии
- циррозе печени
- при остром нарушении печеночного кровообращения
- при травмах печени

- при ПН повышается количество амиака , соединяющийся с альфа- кетоглутаровой кислотой что приводит к уменьшению альфа- кетоглутарата к снижению синтеза АТФ в нейронах
- вследствие этого нарушаются функции клеток ЦНС.

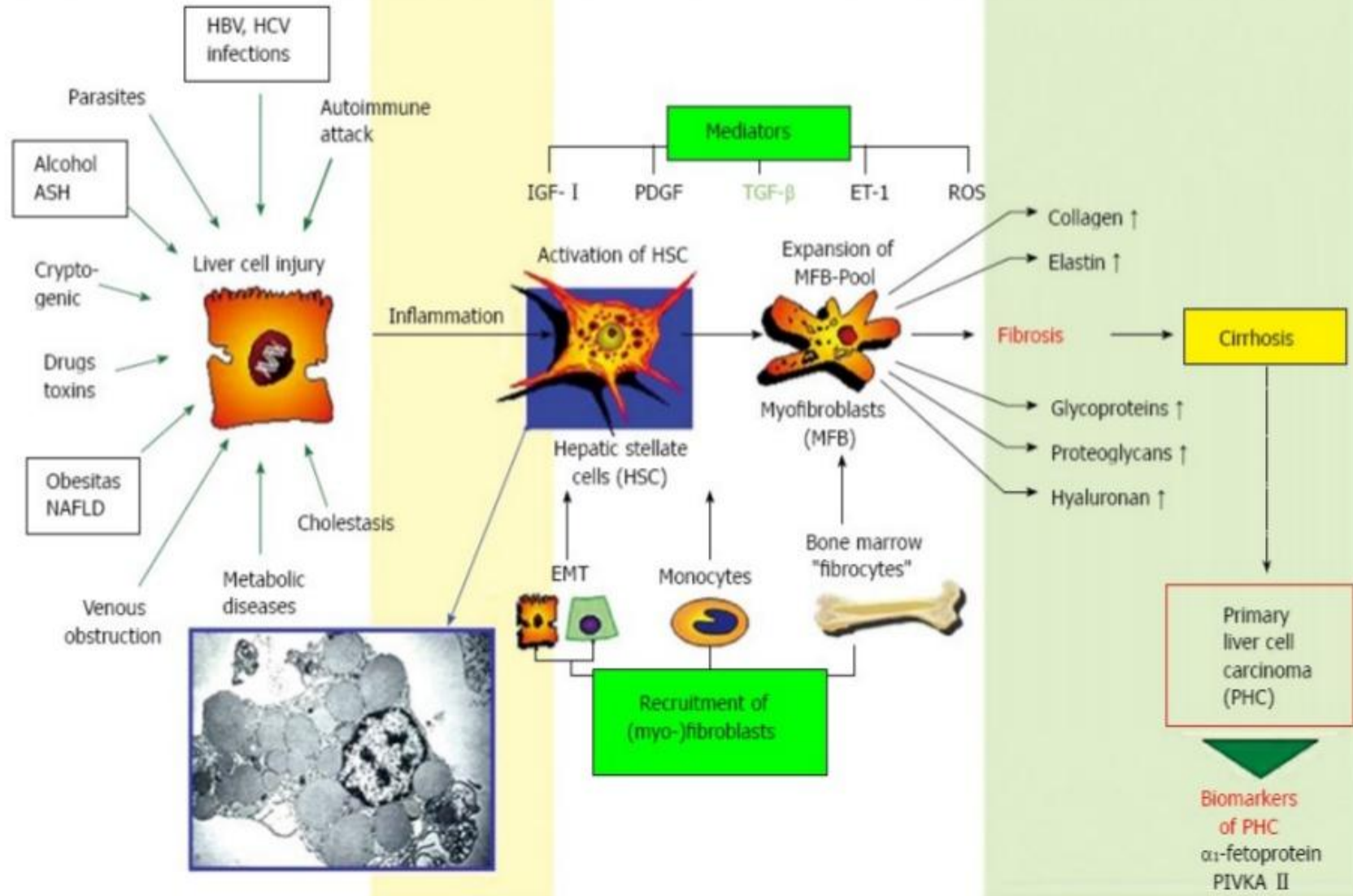
- ложные медиаторы (тирамин, октопамин, формируются при бактериальном расщеплении ароматических аминокислот
- Теория усиленной ГАМК-ергической передачи
ГАМК образуется в реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты. При ПН нарушается клиренс ГАМК. ГАМК накапливается в тканях мозга оказывая тормозящий эффект на нейроны. Также в развитии энцефалопатии и комы способствуют-
- Гипокалиемия
- Метаболический алкалоз
- Азотемия
- Гипогликемия
- Повышение проницаемости ГЭБ

liver cell injury
ALT, AST, GLDH,
 γ GT, LDH5 ...

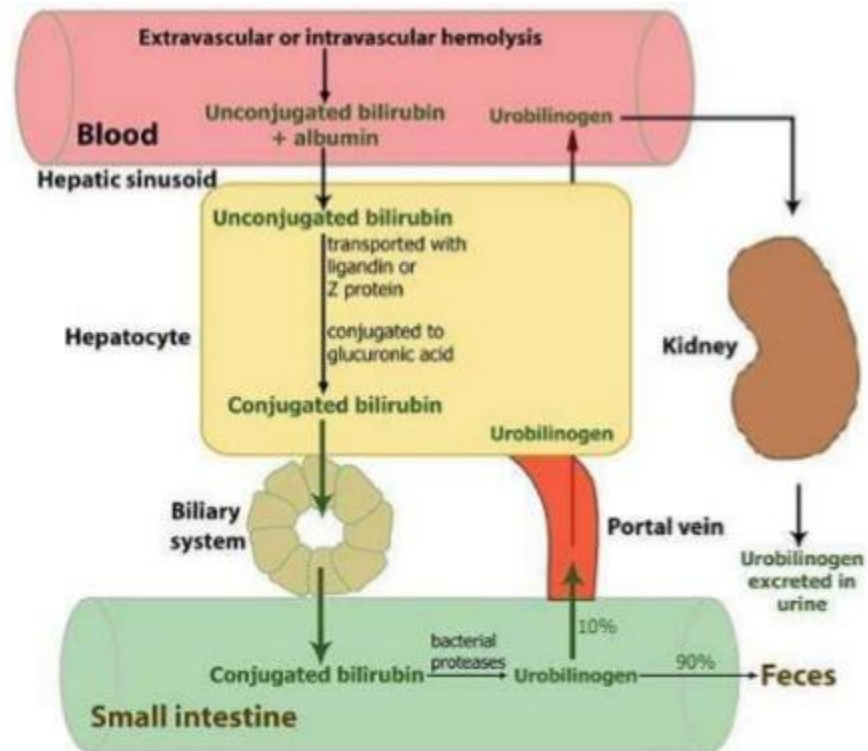
inflammation
CRP, α_2 M,
haptoglobin,
chemokines

fibrogenesis
Fibrogenic cytokines, CTGF,
circulating fibrocytes, CSF,
chemokines

and ECM-turnover
Hyaluronan, P III NP,
MMPs, TIMPs, laminin



Bile formation





ЖЕЛТУХА

(греч. *ikterus* желтуха)

симптом, характеризующийся появлением желтой окраски кожи, склер и слизистых оболочек в результате отложения желчных пигментов при их увеличении в крови $> 30-35$ мкмоль/л.

ПРИОБРЕТЕНН ЫЕ

Надпеченочная

Подпеченочная

Печеночная

НАСЛЕДСТВЕН НЫЕ

Жильбера

Криглера-Найяра

Дабина-Джонсона

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА

ГЕМОГЛОБИН, МИОГЛОБИН, ЦИТОХРОМЫ КЛЕТК

Г Е М

гемоксидаза

БИЛИВЕРДИН

биливердинредуктаза

БИЛИРУБИН НЕКОНЬЮГИРОВАННЫЙ

БИЛИРУБИН + АЛЬБУМИНЫ

БИЛИРУБИН

глюкоронилтрансфераза

БИЛИРУБИН - МОНОГЛЮКУРОНИД

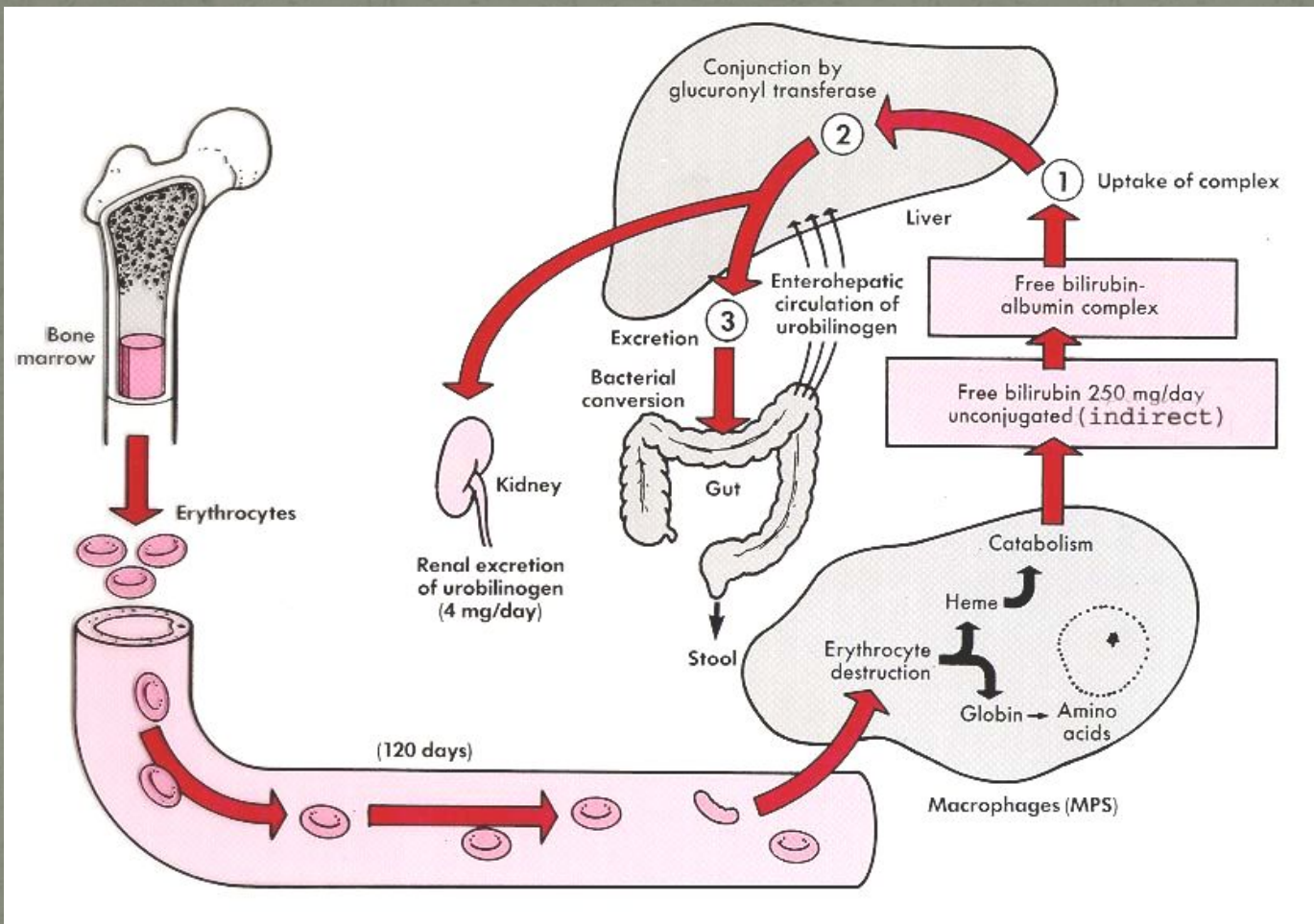
БИЛИРУБИН - ДИГЛЮКУРОНИД

ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

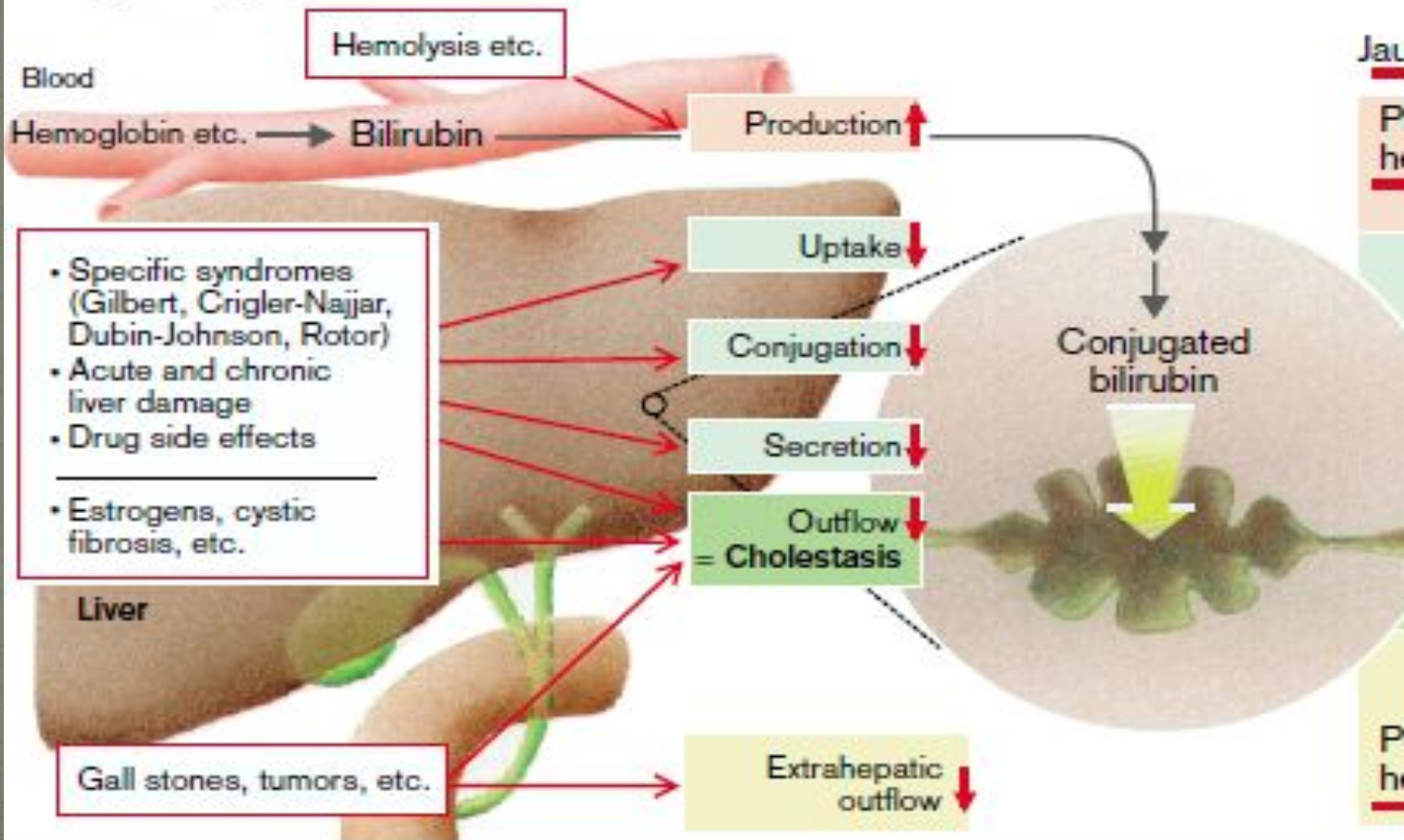
КЛЕТКИ СИСТЕМЫ
МОНОНУКЛЕАРНЫХ
ФАГОЦИТОВ

ПЛАЗМА КРОВИ

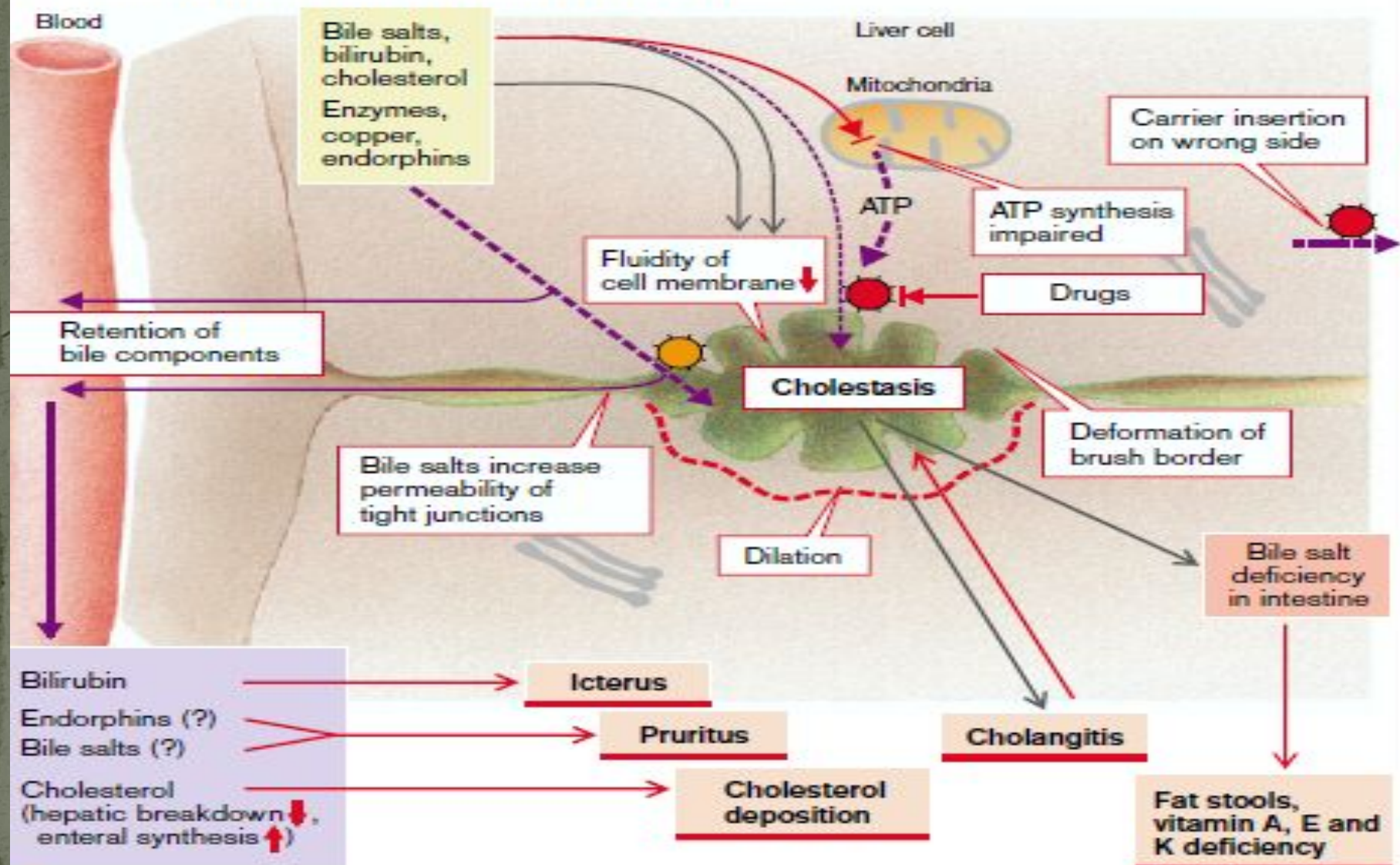
ГЕПАТОЦИТЫ



A. Types of Jaundice






5. Mechanisms and Consequences of Cholestasis

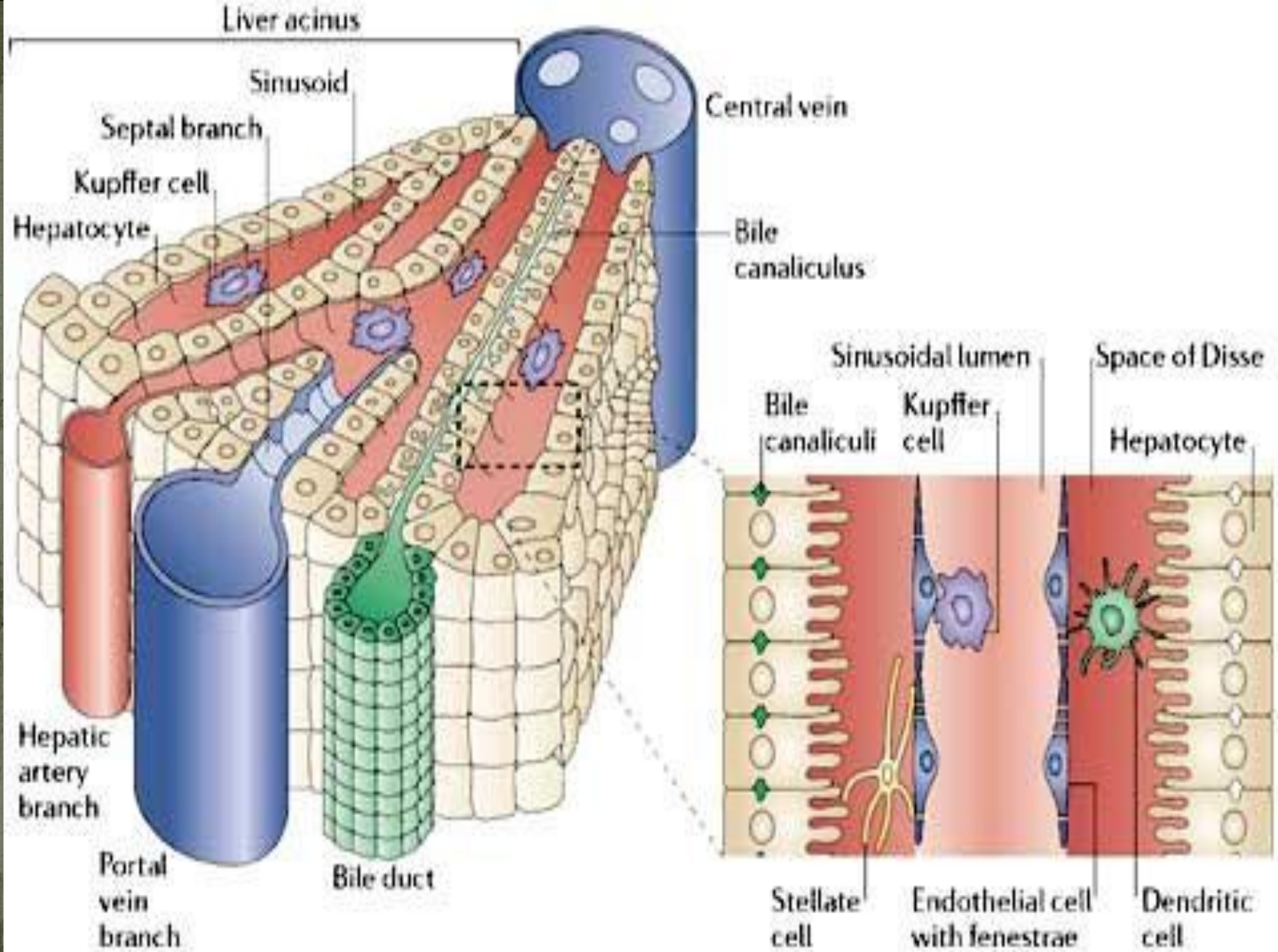


ЖЕЛТУХА





Печеночная желтуха

-  Выделяют печеночно-клеточную (паренхиматозную) и энзимопатическую разновидности печеночных желтух.
-  Печеночно-клеточная желтуха **развивается из-за поражения гепатоцитов** (чаще при вирусном гепатите или токсическом поражении печени), сопровождающемся нарушением всех функций печеночных клеток.
-  В зависимости от степени деструкции печеночных клеток и выраженности нарушения функции печени в целом различают три стадии паренхиматозной желтухи (**преджелтушная, желтушная и стадия исхода**).



Энзимопатическая форма паренхиматозной желтухи

-  Обусловлена нарушениями метаболизма билирубина в самих печеночных клетках в связи со снижением активности ферментов, ответственных за захват, транспорт, связывание с глюкуроновой кислотой и экскрецию билирубина из гепатоцитов.
-  По этиологии эти желтухи обычно наследственные, но могут развиваться при длительном голодании, после введения рентгеноконтрастных, радионуклидных препаратов и других веществ, конкурирующих с билирубином за захват гепатоцитами.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВИДЫ ЭНЗИМОПАТИЧЕСКИХ ЖЕЛТУХ

СИНДРОМ
ЖИЛЬБЕРА

СИНДРОМ
КРИГЛЕРА-НАЙЯРА

СИНДРОМ
ДАБИНА-ДЖОНСОНА

СИНДРОМ
РОТОРА

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- * Длительное умеренное повышение уровня неконъюгированного билирубина в крови
- * Снижение уровня стеркобилиногена в крови, моче, кале (у отдельных пациентов)
- * Увеличение содержания моноглюкоронида билирубина в желчи

- * Значительное повышение содержания неконъюгированного билирубина в крови (особенно при I типе)
- * Снижение уровня стеркобилиногена в крови, моче, кале
- * Значительное увеличение содержания моноглюкоронида билирубина в желчи
- * Билирубиновая энцефалопатия (при I типе у детей)

- * Повышение уровня конъюгированного билирубина в крови
- * Возрастание содержания неконъюгированного билирубина в крови (за счёт деглюкуронизации в гепатобилиарной системе)
- * Желудочно-кишечные расстройства
- * Отложение тёмного пигмента в гепатоцитах

- * Повышение содержания конъюгированного билирубина в крови (моноглюкуронид)
- * Увеличение уровня общих копропорфиринов в моче

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ НАДПЕЧЁНОЧНЫХ (гемолитических) ЖЕЛТУХ

ПРИЧИНЫ

ВНУТРИ- И
ВНЕСОСУДИСТЫЙ
ГЕМОЛИЗ
ЭРИТРОЦИТОВ

ГЕМОЛИЗ ЭРИТРОЦИТОВ И
ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ
В КОСТНОМ МОЗГЕ

ОБРАЗОВАНИЕ ИЗБЫТКА
НЕКОНЬЮГИРОВАННОГО
БИЛИРУБИНА ПРИ:
• ИНФАРКТЕ ТКАНЕЙ
• ОБШИРНЫХ ГЕМОРАГИЯХ
В ТКАНЯХ, ОРГАНАХ,
ПОЛОСТЯХ ТЕЛА

СИНТЕЗ
НЕКОНЬЮГИРОВАННОГО
БИЛИРУБИНА ИЗ
НЕГЕМОГЛОБИНОВОГО ГЕМА В
ПЕЧЕНИ, КОСТНОМ МОЗГЕ

ПРОЯВЛЕНИЯ

ПРИЗНАКИ ГЕМОЛИЗА ЭРИТРОЦИТОВ

АНЕМИЯ

ГЕМИЧЕСКАЯ
ГИПОКСИЯ

ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

УРОБИЛИНОГЕНЕМИЯ,
-УРИЯ

ПОВЫШЕНИЕ В КРОВИ
УРОВНЯ
НЕКОНЬЮГИРОВАННОГО
БИЛИРУБИНА

УВЕЛИЧЕНИЕ
УРОВНЯ
СТЕРКОБИЛИНА В
КРОВИ, МОЧЕ,
КАЛЕ

ПРИЗНАКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ (ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ)

СИМПТОМЫ
ПЕЧЁНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СИМПТОМЫ
ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ
ЖЕЛТУХИ

Подпеченочная желтуха

- 📌 Развивается, когда затруднено выведение желчи из желчных капилляров, желчного пузыря или его протока в ДПК.
- 📌 Нарушение оттока желчи сопровождается ↑ давления в желчных капиллярах, их перерастяжением, ↑ проницаемости стенок и диффузией компонентов желчи в кровеносные капилляры. При полной обтурации желчевыводящих путей 📌 разрыв желчных капилляров и выход желчи за пределы последних. Желчь, вступая в контакт с тканью, вызывает ее повреждение, проявляющееся в виде билиарного гепатита.
- 📌 Для обтурационной желтухи типична манифестация двух синдромов холемии и ахолии.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОДПЕЧЁНОЧНЫХ (МЕХАНИЧЕСКИХ) ЖЕЛТУХ

СИНДРОМ ХОЛЕМИИ

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ
КОНЬЮГИРОВАННОГО
БИЛИРУБИНА В КРОВИ

ЗУД КОЖИ

БРАДИКАРДИЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

ПОВЫШЕННАЯ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
И ВОЗБУДИМОСТЬ

СИНДРОМ АХОЛИИ

СТЕАТОРЕЯ

ДИСБАКТЕРИОЗ.
КИШЕЧНАЯ
АУТОИНФЕКЦИЯ И
ИНТОКСИКАЦИЯ

ОБЕСЦВЕЧЕННЫЙ КАЛ

ПОЛИГИПОВИТАМИНОЗ

Лабораторные индикаторы повреждения печени

- **Цитолиз:** ↑ активности АЛТ и АСТ, глутаматдегидрогеназы, ЛДГ, повышение содержания железа и витамина В₁₂ в крови.
- **Холестаз:** ↑ уровня прямого билирубина, холестерина, повышение активности ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ), 5-нуклеотидазы.
- **Печеночная (продукционная) гиперазотемия:** ↑ сывороточного аммиака, общего аминного азота, ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана), фенолов, индикана.
- **Недостаточность синтетической функции печени:** ↓ уровня альбуминов, холестерина, прокоагулянтов протромбинового комплекса, ↓ активности холинэстеразы.
- **Поликлональная гаммапатия:** ↑ содержания в сыворотке крови общего белка, β-и γ-глобулинов, IgA, G, M, положительные осадочные коллоидные пробы.