

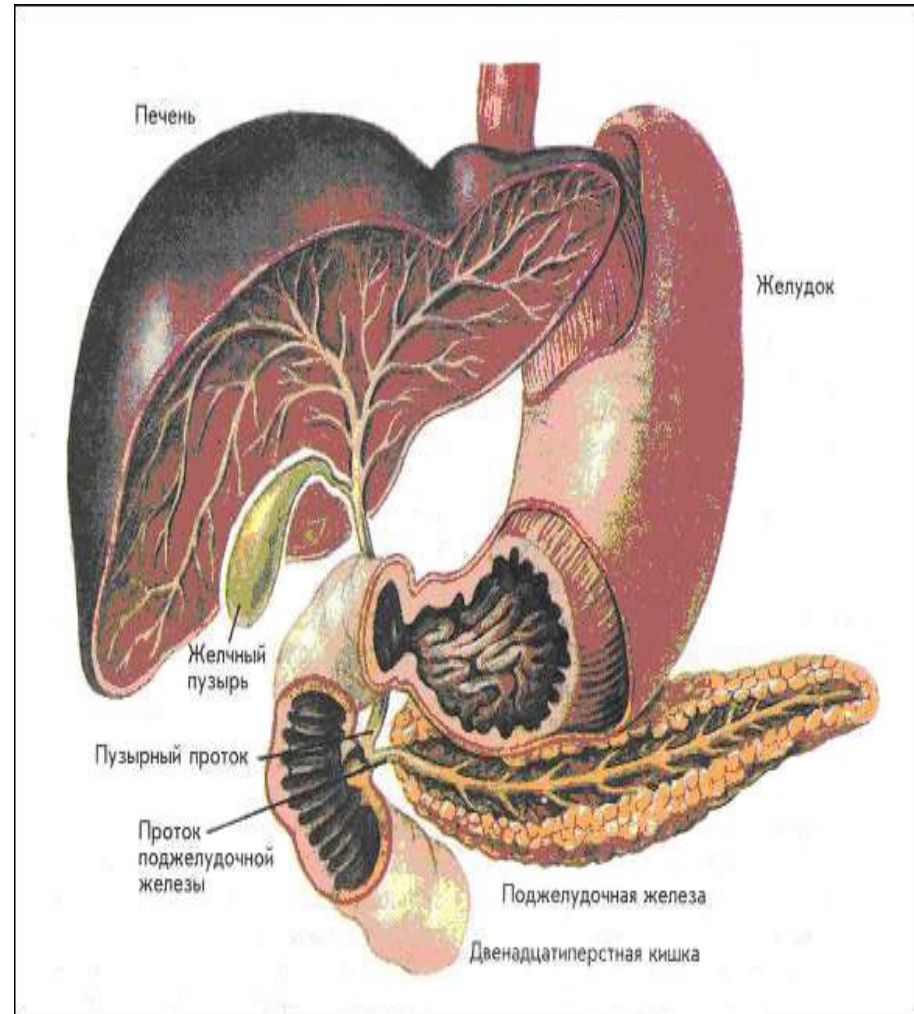
Типовые нарушения функций печени

План лекции

1. Печеночная недостаточность, определение, этиология, патогенез, проявления.
2. Печеночная кома, причины, механизмы развития, последствия.
3. Желтухи. Определение, виды желтух.
4. Печеночная желтуха. Виды, причины, механизм развития, проявления, последствия
5. Гемолитическая желтуха. Причины, механизмы развития, проявления, последствия.
6. Механическая желтуха. Причины, механизмы развития, проявления, последствия

Функции печени

1. Участие в пищеварении – вырабатывает желчные кислоты, которые эмульгируют жиры в кишечнике, активируют ферменты поджелудочной железы (липазы), расщепление и всасывание жирорастворимых веществ (вит. А, D, E, K).
2. Дезинтоксикация – в печени происходит образование нетоксических парных соединений с глюкуроновой и серной кислотой; инактивация аммиака, индола, скатолов, фенолов и других соединений, поступающих из ЖКТ и извне.
3. Регуляция системы гемостаза поддерживает равновесие (содержание и активность) - факторов свертывающей и противосвертывающей системами крови.



Функции печени(продолжение)

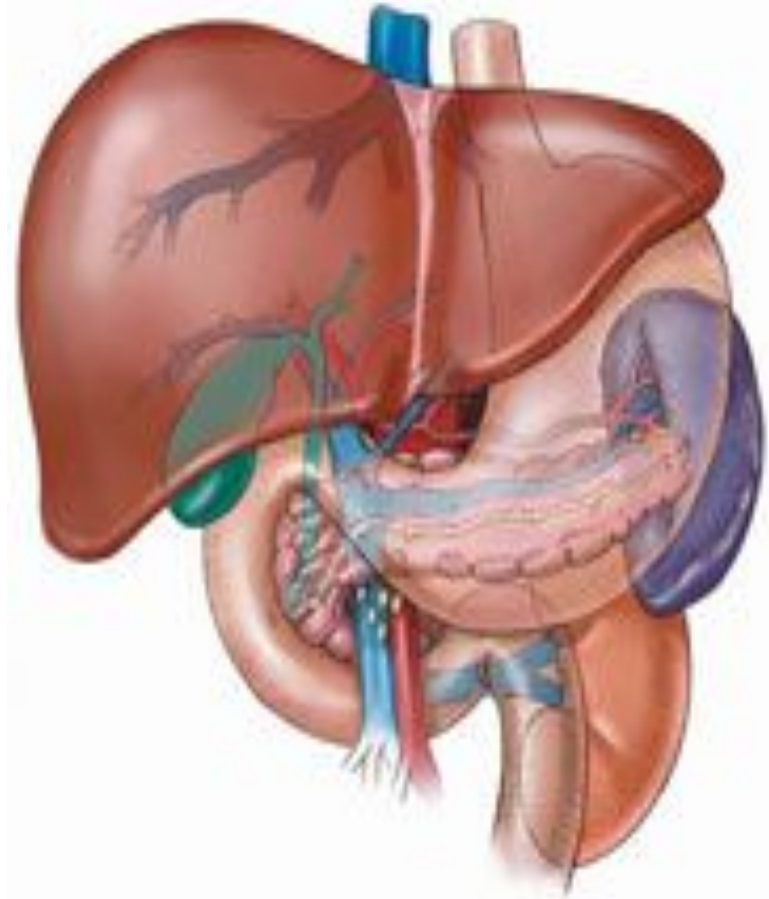
4. Регуляция обмена веществ:

- Углеводного – участие в гликогенезе и гликогенолизе, глюконеогенезе.
- Жирового обмена, окисление жирных кислот, образование кетоновых тел.
- Белкового обмена – синтез белков, в т. ч. плазменных, их депонирование, переаминирование и дезаминирование, образование мочевины и синтез креатина.
- Синтез большинства ферментов, обеспечивающих метаболизм
- Депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, D ,В, К), депонирование ионов железа, меди, цинка, марганца, молибдена.

5. Кроветворение у плода

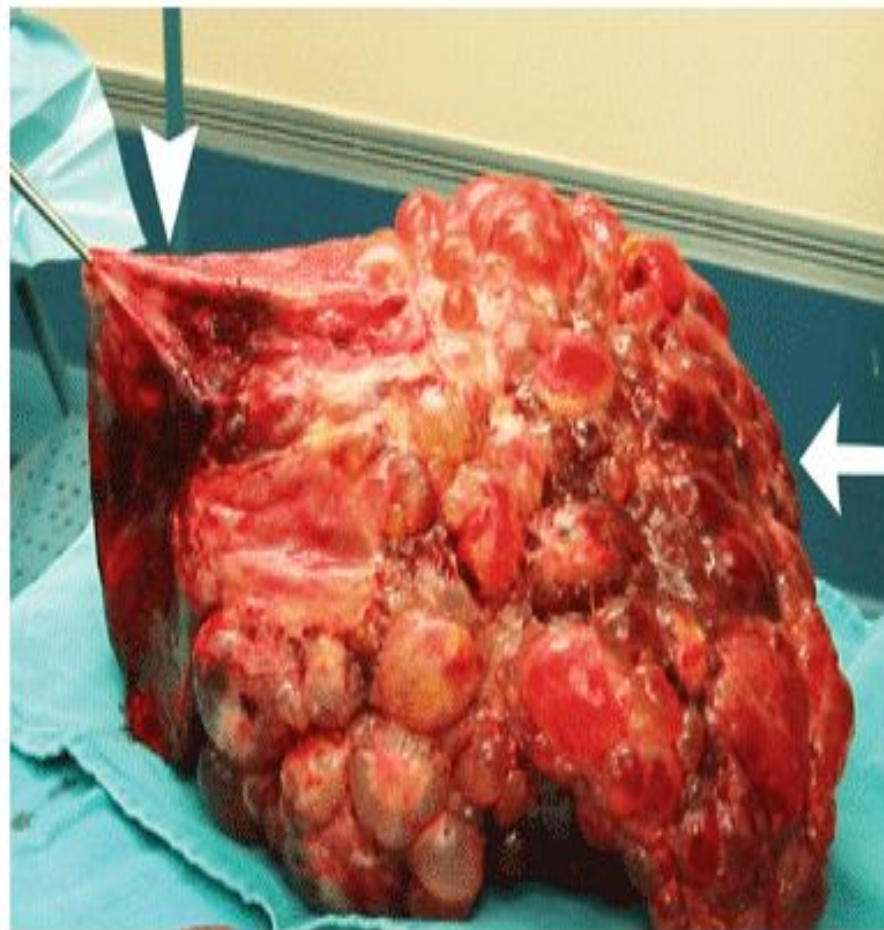
6. Участие в реакциях системы ИБН в связи с наличием в печени фагоцитирующих клеток фон Купффера, способных к процессингу и презентации АГ лимфоцитам.

7. Образование и секреция желчи.



Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность – типовой патологический процесс, характеризующийся стойким нарушением одной, нескольких или всех функций печени, что сопровождается нарушением жизнедеятельности организма



Виды печеночной недостаточности

1. По происхождению:

- гепатоцеллюлярная (печеночно-клеточная) - первичное поражение гепатоцитов
- шунтовая (обходная) – нарушение тока крови в печени, т. е. сбросом её по порто-кавальным анастамозам в общий кровоток

2. По скорости возникновения и развития:

- молниеносная
- острая
- хроническая

3. По масштабу поражения:

- парциальная
- тотальная

4. По обратимости повреждения гепатоцитов:

- обратимая
- необратимая

Острая печеночная недостаточность

- Причины - молниеносные формы острого вирусного и токсического гепатита, реже - инфекц. мононуклеоз, микоплазмоз и смешанные грибковые инфекции, приводящие к тяжелым некрозам печени.
- Иногда – острый жировой гепатоз беременных, абсцессы печени, сепсис, холангиты.

Причины хронической печеночной недостаточности:

1-печеночные:

недостаточность, вызванная процессами, локализованными в печени и желчных путях:

- А) гепатиты (вирусные, бактериальные, токсогенные)
- Б) гепатозы – дистрофии
- В) циррозы
- Г) опухоли
- Д) паразитарные поражения
- Е) генетические дефекты
- Ж) камни, воспалительные процессы желчных путей

2-внепеченочные

патологические процессы:

- А) шок (в том числе, послеоперационный)
- Б) сердечная недостаточность
- В) общая гипоксия
- Г) почечная недостаточность
- Д) белковое голодание
- Е) гиповитаминоз Е
- Ж) дефицит селена
- З) эндокринопатии:
недостаточность надпочечников, патология паращитовидных желёз и др.
- И) метастазы опухолей в печень

Патогенез печеночной недостаточности:

Повреждающий фактор

Изменение молекулярного строения мембран гепатоцитов

Усиление СРПО липидов

частичная или полная деструкция клеточных и субклеточных мембран, повышение их проницаемости

выход из лизосом гидролаз, образование ФНО, ИЛ и др.БАН, что потенцирует и усиливает нарушение клеток и их мембран

развитие воспалительной и иммунной реакции в печени

образование аутоантител и аутосенсibilизированных Т-киллеров

дополнительное аутоиммунное повреждение гепатоцитов

Нарушения в организме при печеночной недостаточности обусловлены расстройствами функций печени, поэтому наблюдается:

1. Нарушение углеводного обмена, связанное с участием в нем печени выражается в снижении способности гепатоцитов:
 - а) превращать глюкозу в гликоген;
 - б) расщеплять гликоген до глюкозы.

Отсюда при печеночной недостаточности неустойчивый уровень сахара крови: после приема пищи - гипергликемия; натощак - гипогликемия ($N=3.3-5.5$ ммоль/л).

2. Нарушение липидного обмена:
 - а) снижение способности гепатоцитов превращать свободный холестерин(атерогенный) в менее атерогенный холестерин – эстер.;
 - б) синтезировать фосфолипиды, обладающие антиатерогенным действием.

В связи с этим в крови увеличивается содержание свободного холестерина и снижается содержание фосфолипидов, отчего – отложение холестерина в стенке сосудов.

Нарушения в организме при печеночной недостаточности обусловлены расстройствами функций печени, поэтому наблюдается(продолжение):

3. Нарушение белкового обмена:

а) ↓ синтеза альбуминов → гипоальбуминемия, диспротеинемия → развитие отека и асцита;

У здорового человека в печени за сутки образуется 12-15 г. альбумина, при циррозах – меньше в 2-3 раза – 4 г.

б) ↓ синтеза ферментов и белков-прокоагулянтов (фибриноген, протромбин, проакцелирин, проконвертин) и антикоагулянтов коагулопатия → геморрагический синдром;

в) ↓ активности дезаминирования аминокислот и ↓ синтеза мочевины из аминокрупп и аммиака → ↓ в крови мочевины и ↑ аммиака (до 300 мг/л, N=50-80г/л).

4. Цитолиз и некроз гепатоцитов → ↑ в крови активных ферментов аланинаминотрансфераз (АлАТ), аспартатаминотрансфераз (АсАТ), глютаминаминотрансфераз (ГлАТ) → маркёров цитолетического процесса.

Нарушения в организме при печеночной недостаточности обусловлены расстройством функций печени, поэтому наблюдается(продолжение):

5. Расстройство обмена витаминов:

а) не всасываются А, Д, Е, К;

б) не превращение провитамина в витамин (каротин в витамин А)

в) торможение образования из коферментов ферментов-пантотеновая кислота → ацетилкоэнзим А, из витамина В1 карбоксилазы пирувата → отсюда печеночные эндогенные гиповитаминозы

6. Нарушение антитоксической («барьерной») функции печени:

а) не обезвреживаются фенольные ароматические соединения – кишечные яды (индол, скатол, фенол)

б) ядовитые метаболиты: низкомолекулярные жирные кислоты (валериановая, капроновая), метилированные амины (производные тауриновой аминокислоты цистеина, метионина), токсические производные ацетона

в) экзогенные яды грибного, паразитарного происхождения, ядохимикаты

7. Снижение функции ИБН

8. Нарушение регуляции МЦК, системы крови

9. Расстройство обменов желчных пигментов → развитие печёночной желтухи

Печеночная недостаточность характеризуется:

- различными нарушениями в организме, связанными с нарушениями обмена веществ, интоксикацией, нарушением иммунитета, гиповитаминозами.
- одним из них является энцефалопатия – метаболические нарушения в мозге, которые проявляются изменением интеллекта, психики и нарушением моторно – вегетативной деятельности (нейро-псих. синдром) → печеночная кома → терминальная стадия.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ)

Печеночная энцефалопатия – терминальная стадия печеночной недостаточности – характеризуется метаболическими нарушениями в мозге, которые проявляются нарушением психики и моторно-вегетативной деятельности (нейро-психический синдром).

Стадии ПЭ:

1. Продромальная
2. Предкома
3. Ступор
4. Кома

Кома характеризуется потерей сознания, угасанием рефлексов, снижением АД, периодическим дыханием, что приводит к смерти

Патогенез энцефалопатии

Патогенез ЭП связан с гипогликемией, интоксикацией азотистыми соединениями, короткоцепочечными ЖК, нарушениями энергетического обмена торможение передачи возбуждения, метаболический ацидоз, увеличение проницаемости клеточных мембран → возбуждение дыхательного центра → гипервентиляция → респираторный алкалоз → интенсивности мозгового кровообращения → торможение биологического окисления, нарушение электролитного баланса (↑ в клетке Na и H) → внутриклеточный ацидоз, внеклеточный алкалоз, усиление токсического эффекта → дальнейшее повреждение гепатоцитов



Кома

шунтовая

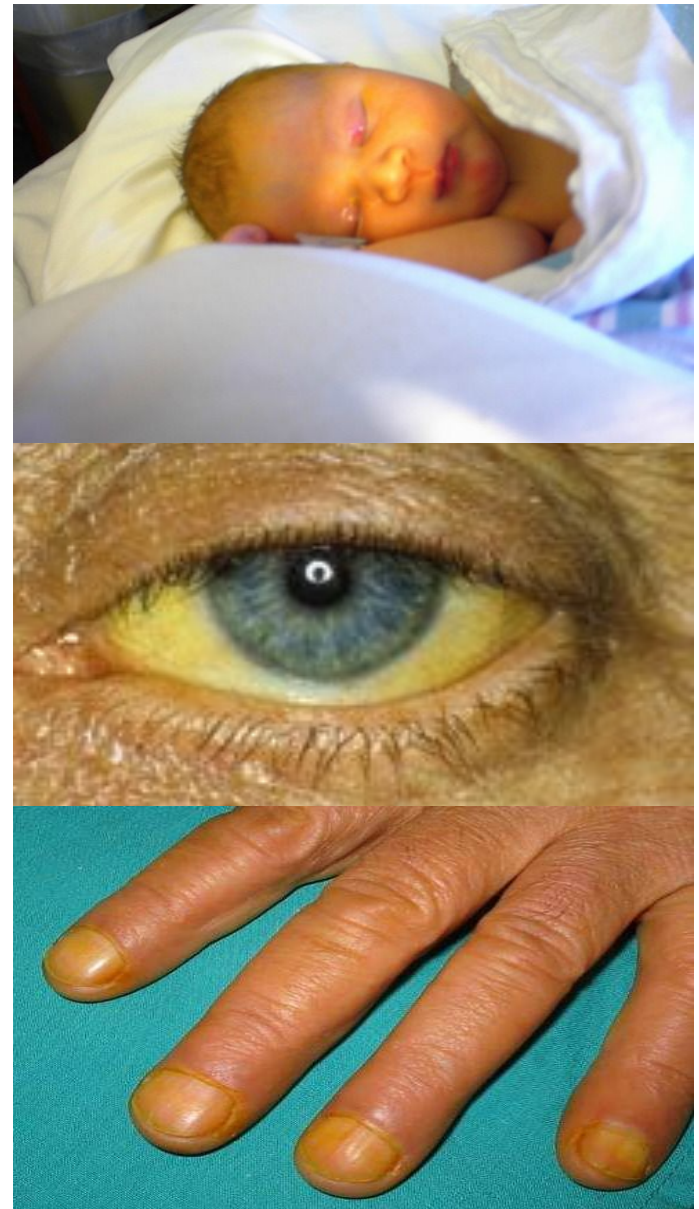
печеночно – клеточная

Сброс крови из системы портальной вены в общий кровоток, минуя печень

Массивный некроз гепатоцитов

Желтуха

Желтуха – синдром, характеризующийся желтой окраской кожи, слизистых оболочек и склеры, изменением окраски секретов и экскретов вследствие увеличения в крови содержания билирубина, связанного с нарушением пигментного обмена (обмена билирубина).



В зависимости от уровня поражения, имеющегося при данном синдроме, выделяют несколько типов желтух;

1. надпеченочные **3 вида** воспалительские;
2. печеночные (паренхиматозные, печеночно – клеточные – гепатоцеллюлярные);
3. подпеченочные (механические).



В педиатрии выделяют еще
4 – тый тип – конъюгационные:

а) физиологическая желтуха
новорожденных;

б) желтуха недошенных;

в) преходящая желтуха
новорожденных;

г) синдром Криглера – Найяра;

д) синдром Жильбера –
Мейленграхта.

Обмен желчных пигментов (билирубин)

1. Надпеченочный этап

Гемолиз эритроцитов, проживших 120 $\overrightarrow{\text{дней}}$

↓
Гем

↓ гемоксидаза

Биливердин

↓ билирубин-редуктаза

Билирубин свободный - неконъюгированный

↓

Обмен желчных пигментов (продолжение)

2. Кровь-плазма

↓
Билирубин+альбумин

↓
Транспорт комплекса «билирубин+альбумин»

↓
3. Печень
Гепатоцит

↓
Билирубин
(микросомальная УДФ-глюкоронидтрансфераза)

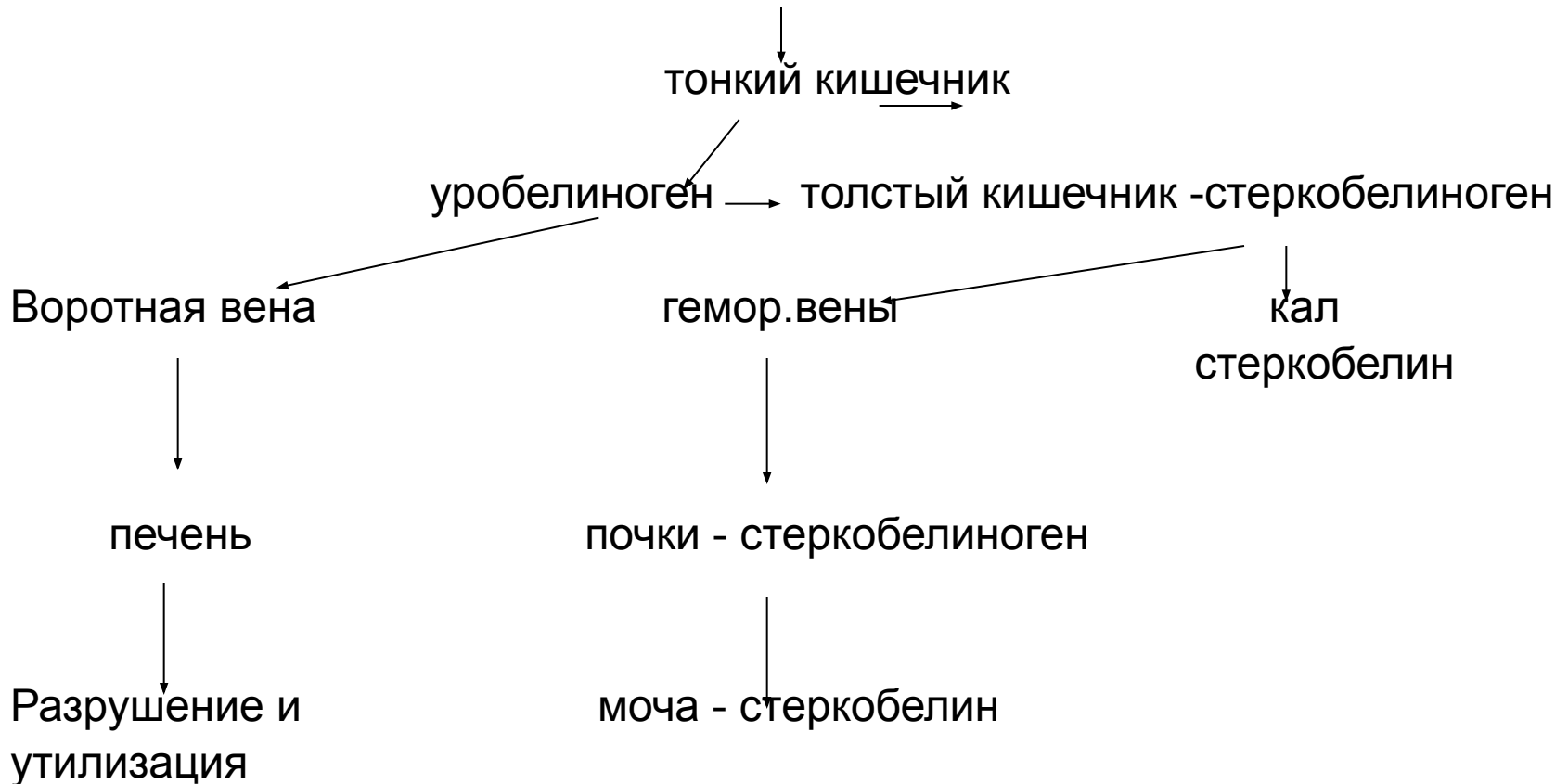
↓
Билирубин-моноглюкоронид

↓
Билирубин-диглюкоронид

Обмен желчных пигментов (продолжение)

4. Подпеченочный этап

Желчь (прямой билирубин)



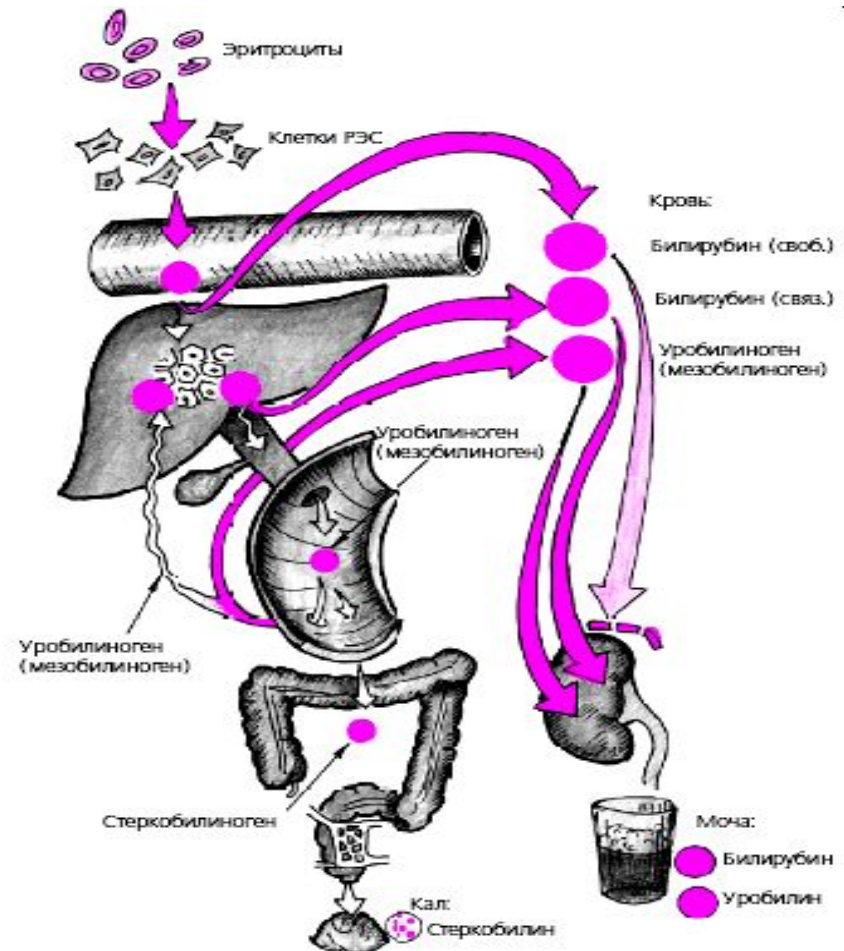
Паренхиматозные (печеночные) желтухи

- **Паренхиматозные (печеночные) желтухи возникают при:** первичном повреждении гепатоцитов, причинами которого могут быть:
 - инфекционные (вирусы, бактерии, плазмодии и др.)
 - неинфекционные (органические и неорганические гепатотоксические вещества – 4-х хлористый углерод, этанол, парацетамол, гепатотропные АТ, цитотоксические лимфоциты, новообразования)

Механизм паренхиматозной желтухи

При любом нарушении печени нарушается функция желчеобразования и желчевыведения.

- В развитии паренхиматозной желтухи различают 3 периода (стадии).
- **В первую стадию** начинается и продолжается альтерация мембран гепатоцитов, ↑ их проницаемость, в интерстиций и в крови появляются – активные ферменты (трансаминазы АЛТ и АСТ и др.), повреждаются ферменты, разрушающие уробилиноген, поэтому наблюдается уробилиногенемия и уробилинурия.



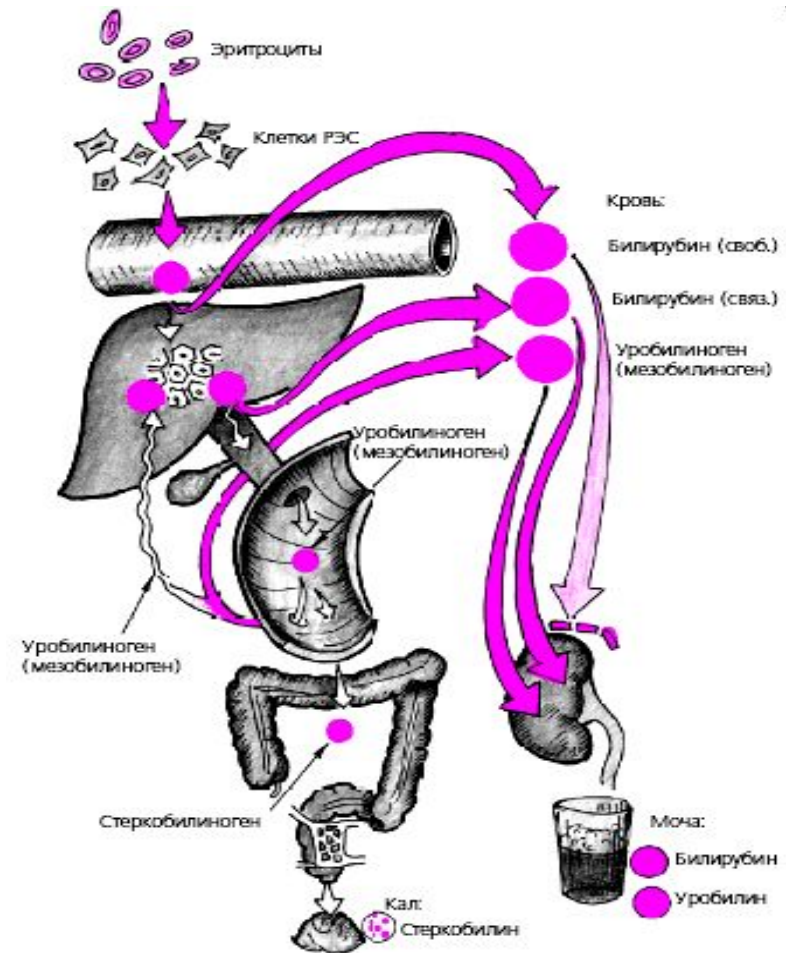
Вторая стадия паренхиматозной желтухи

Вторая стадия – желтушная

- Для нее характерно дальнейшее усугубление альтерации гепатоцитов и их ферментов → нарушается «билирубиновый конвейер» - белок гепатоцитов – лигандин – глюкорунилтрансфераза.

Лигандин способствует транспорту желчных пигментов из участка гепатоцита, обращенного к капилляру, в участок, прилежащий к желчному капилляру.

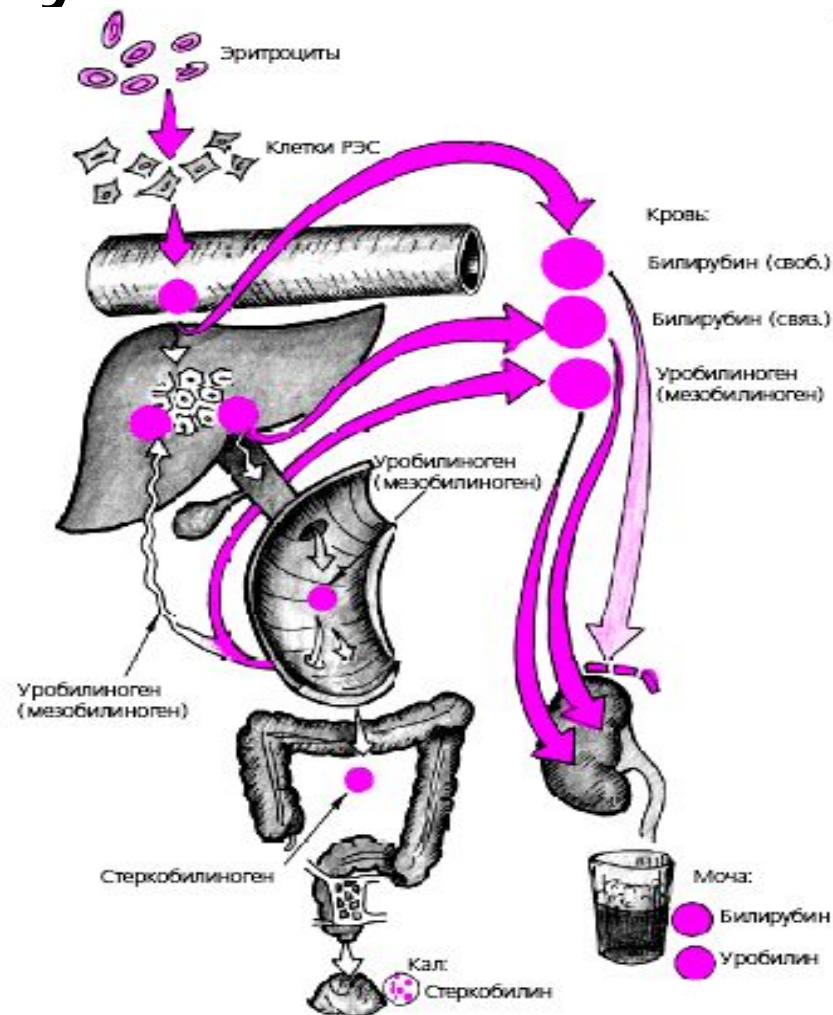
Расстройство его нарушает односторонний транспорт билирубина, поэтому в крови и моче – прямой билирубин, холемия.



3 стадия паренхиматозной желтухи

3 стадия - ↓ активность глукорунилтрансферазы гепатоцитов приводит к нарушению трансмембранного переноса прямого билирубина в гепатоциты и торможению процессов глюкоронизации билирубина.

Поэтому: в крови – ↑ непрямой билирубин и ↓ прямой билирубин, ↓ стеркобилин и уробилин, холемия, ферментемия, гиперкалиемия ⇒ печеночная недостаточность ⇒ кома.



Синдромы паренхиматозных желтух

К группе печеночных желтух относятся **энзимопатические желтухи**, обусловленные нарушением интрагепатоцитарного метаболизма билирубина.

Этот вариант желтух относится к **парциальной недостаточности печени**, связанной с уменьшением или невозможностью синтеза некоторых ферментов, участвующих в синтезе желчных пигментов. Эти желтухи, в основном, наследственные, но могут быть следствием ранее перенесенных заболеваний печени.

Синдромы паренхиматозных желтух

Синдром Хильбера - в основе лежит нарушение активного захвата и транспорта непрямого билирубина из крови в гепатоцит.

Причина – генетический дефект синтеза соответствующих ферментов – глюкорунилтрансферазы

Характеризуется:

- длительным повышением уровня свободного билирубина в крови не более 30 – 50 мкмоль/л;
- снижение уровня стеркобилиногена (стеркобилина) в крови, мочи, кале;
- увеличение моноглюконурида в печени.

Синдромы паренхиматозных желтух

Синдром Криглера – Найера:

Развивается из-за дефицита глюкуронилтрансферазы – ключевого превращения непрямого билирубина в прямой:

- повышение содержания непрямого билирубина в крови (особенно тип 1);
- снижение стеркобилиногена (стеркобилина) в крови, моче, кале;
- значительное увеличение содержания моноглюкуронида билирубина в желчи;
- билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха) у детей (при 1 типе у детей).

Синдром Дабина – Джонсона возникает вследствие дефекта ферментов, участвующих в экскреции билирубиндиглюкуронида через мембрану гепатоцита в желчные капилляры, отсюда прямой билирубин поступает и в желчные пути, и в кровь.

Симптомы: повышение уровня прямого билирубина в крови; возрастание содержание прямого билирубина в крови (за деглюкуронизации в гепатобилиарной системе), отмечаются желудочно – кишечные расстройства.

Надпеченочная желтуха (гемолитическая)

Надпеченочная желтуха не связана с поражением печени.

Она возникает из-за повышенного гемолиза эритроцитов и связанного с этим нарушением метаболизма билирубина.

Причины надпеченочной желтухи различны:

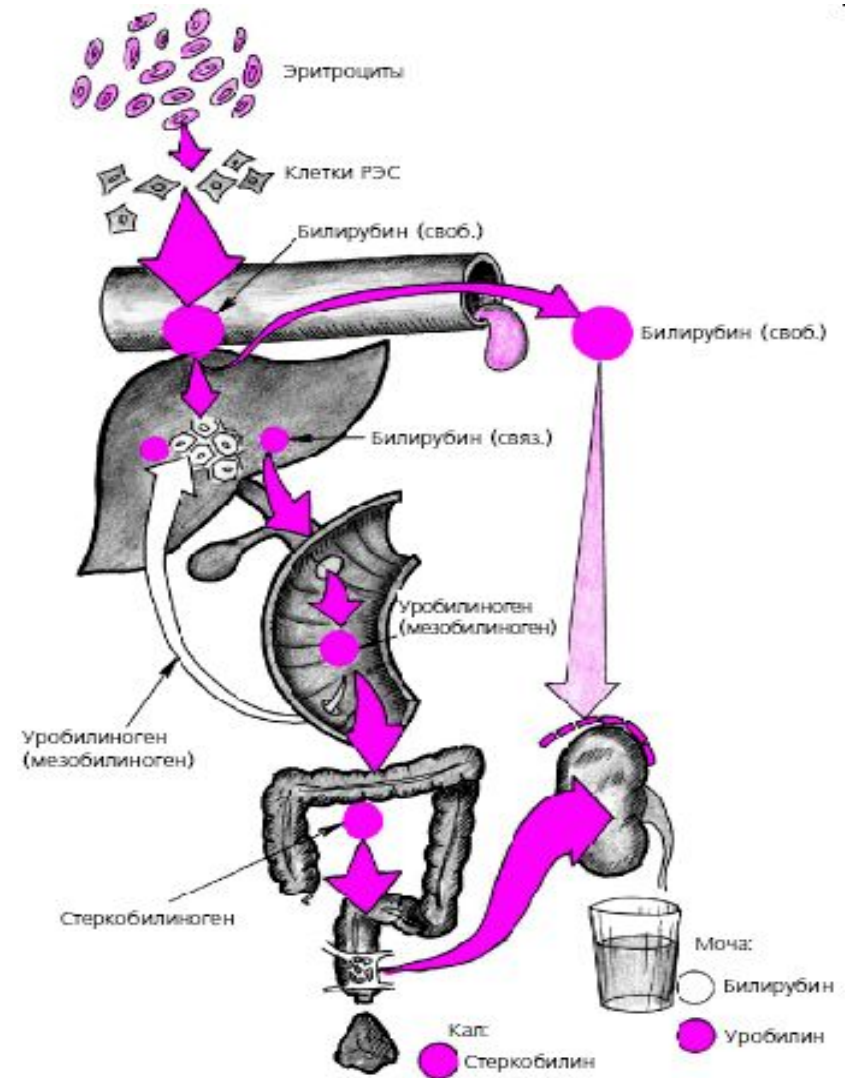
- наследственные гемолитические анемии (эритроцито-, гемоглобино- и энзимопатии),
- разного генеза приобретенные гемолитические анемии: аутоиммунные, инфекционные (малярия, сепсис), токсические (отравления свинцом, сероводородом, мышьяком, змеиным ядом и др.)

Механизм надпеченочной желтухи

Повышенный гемолиз эритроцитов приводит к высвобождению большого количества гемоглобина, из которого в макрофагах образуется избыточное количество непрямого билирубина, который в избытке притекает к печеночным клеткам.

Печень способна метаболизировать и выделять в желчь количество билирубина в 3-4 раза превышающий его физиологический уровень. Но при чрезмерно усиленном гемолизе эритроцитов печень не справляется ни с процессом конъюгации, ни с транспортом в избытке образующегося билирубина, что приводит к увеличению его концентрации в крови (иногда в 3-4 раза). Способствует этому и снижение функции гепатоцитов (гипоксия, истощение). Количество непрямого свободного билирубина достигает 100-170 мкмоль/л.

Образование конъюгированного (прямого) билирубина при этом варианте желтухи увеличивается. В кишечник попадает очень густая, темная желчь, насыщенная билирубином-глюкоконъюгатом.



Симптомы надпеченочной желтухи

- Кровь: повышенное количество **неконъюгированного непрямого билирубина**.
- При поступлении избыточного количества НБ вместе с желчью в кишечник в нем образуется большее, чем в норме количество **уробилиногена**, часть которого по сосудам воротной вены поступает в печень, где утилизируется неполностью, в результате **в крови обнаруживается уробилиноген**, придавая коже **лимонно – желтый цвет**.
- Оставшаяся часть **уробилиногена**, продвигаясь по кишечнику превращается в **стеркобилиноген**, часть которого **выводится с калом, придавая ему темную окраску**, а часть по системе геморраидальных вен попадает в общий кровоток и выводится почками с мочой, **придавая ей темную окраску**.

Повышение уровня непрямого билирубина в крови → Уробилиногенемия, стеркобилинемия, уробилинурия, стеркобилинурия.

Признаки усиления гемолиза

- **Анемия, гемоглобинемия, гемоглобинурия**

При непрямой билирубинемии, достигающей 260-550 мкмоль\л, развивается т.н. **ядерная желтуха** (окрашивание ядер головного мозга) с поражением ЦНС и неврологической симптоматикой (энцефалопатия).

Причиной ее является гемолитическая анемия новорожденных при резус-несовместимости эритроцитов матери и плода.

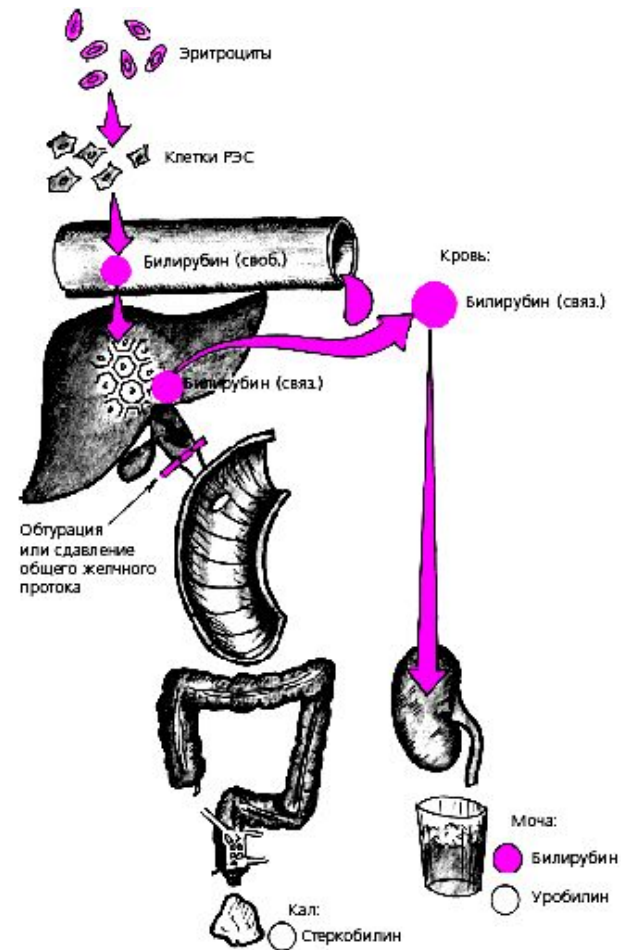
Токсическое действие свободного билирубина на Н.С. может проявиться и при незначительном повышении уровня билирубина в крови, но при этом должна наблюдаться **гипоальбуминемия** или **повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера**, что наблюдается при нарушении обмена липидов и гипоксии

Подпеченочная желтуха (механическая или обструктивная)

- Причины: все факторы, вызывающие обструкцию печеночного, общего желчного протоков и большого дуоденального (фатерова) сосочка камнем, опухолью, паразитами, рубцами, спайками, атрезия, гипоплазия желчных путей, сдавление снаружи опухолью, спайками, дискинезии желчных путей.

Патогенез подпеченочной желтухи

- Главное патогенетическое звено подпеченочной желтухи - **нарушение выделения конъюгированного билирубина (прямого) через внепеченочные желчные протоки** - возникает его регургитация, т. е. задержка и обратный заброс.
- Это ведет к повышению давления во внутриспеченочных желчных протоках, скоплению желчи, и следовательно, билирубина во всей билиарной системе и на уровне гепатоцитов (парахолия).
- Наблюдаются признаки внепеченочного холестаза, его биохимические проявления: увеличение в сыворотке крови прямого (конъюгированного) билирубина - билирубинемия (ее выраженность зависит от степени обтурации). В крови увеличивается содержание и других составных частей желчи: желчные кислоты, холестерин.



Клинико-лабораторные проявления подпечёночной

ХОЛЕМИИ

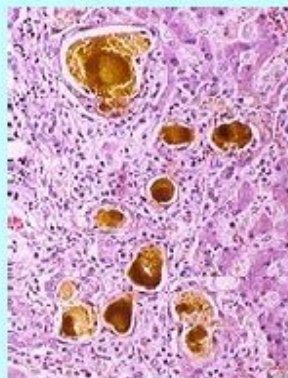


Рис. 6. Расширение желчных протоков, желчные «тромбы»



Рис. 7. Прокрашивание желчью узла печеночноклеточного рака.



Рис. 8. Интенсивное окрашивание кожи и склер при механической желтухе.

- Признаки холемии - кожный зуд, брадикардия (прямое влияние ЖК на синусный узел), ↓АД (из за ↓баз. тонуса ГМК артерий, ↓адренергических свойств рецепторов, ↑тонуса блуждающего нерва); повышенная раздражительность, возбудимость из за ↓активности тормозных нейронов коры.

Гиперхолестеринемия - избыток холестерина поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом в коже кистей, предплечий, стоп и (или) ксантелазм (в коже вокруг глаз)

Депрессия-нарушение сна, повышенная утомляемость (при хронической холемии).

- Непоступление желчи в кишечник – гипо- и ахолия: стеаторея – 70%, дисбактериоз, кишечная аутоинфекция.
- Полиавитаминоз (А, D, Е, К) – нарушение зрения – куриная слепота, деминерализация костей с развитием остеомалации, переломов, геморрагический синдром, обесцвеченный кал.
- Моча – прямой билирубин – вместе с желчными кислотами придает моче темный цвет.