

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
3 курса медико-диагностического факультета
по патологической физиологии

Тема: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Время 3 ак. ч.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

1. Актуальность темы: печень выполняет многообразные функции, поэтому нарушение ее деятельности влечет за собой ряд патологических изменений в организме; при патологии печени, с одной стороны, нарушается пищеварение, развивается интоксикация, изменяется сосудистый тонус, снижается свертываемость крови, нарушаются кроветворение, иммунологическая реактивность; с другой стороны, различные заболевания, связанные с инфекционно-токсическими факторами, нарушениями диеты, приводят к развитию патологии печени, поэтому знание причин, вызывающих патологию печени, патологических процессов, протекающих в ней, необходимо, чтобы правильно оценить и предвидеть все многообразие изменений, наступающих в организме при заболеваниях печени.

Учебные цели занятия: изучить этиологию и патогенез печеночной недостаточности.

Воспитательные цели занятия: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать определение печеночной недостаточности.
2. Объяснить этиологию и патогенез печеночной недостаточности.
3. Объяснить этиологию и механизмы развития печеночной комы.
4. Знать этиологию и патогенез гепатитов.
5. Уметь объяснить изменения обмена желчных пигментов при различных патологических процессах в печени.
6. Объяснить этиологию и патогенез желчекаменной болезни.
7. Знать этиологию, патогенез, проявления цирроза печени.
8. Знать роль лабораторных показателей при исследовании функционального состояния печени.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы с целью наиболее полного усвоения материала:

- структура печени (*курс гистологии, цитологии, эмбриологии*);
- кровоснабжение печени (*анатомия человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии*);
- функции печени, участие печени в обмене веществ, физиологическое образование и выделение желчных пигментов (*курс нормальной физиологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Общая этиология и патогенез заболеваний печени.
2. Печеночная недостаточность: виды, причины, механизмы развития, нарушения обмена веществ и функций организма. Печеночная кома. Клинико-лабораторные показатели недостаточности печени.
3. Этиология и патогенез гепатитов и циррозов печени.
4. Характеристика основных синдромов при патологии печени.
5. Портальная гипертензия: причины, механизмы развития, проявления. Диагностика портальной гипертензии.
2. Нарушения билиарной системы и пигментного обмена. Желтуха: виды, этиология, патогенез, проявления. Дифференциальная диагностика различных видов желтух.
3. Синдромы холемии и ахолии.
4. Желчнокаменная болезнь. Клинико-лабораторные показатели пигментного обмена.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут
6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательный материал по теме

Морфофункциональными единицами печени являются — классическая и портальные доли, а также ацинус.

Классическая доля

Имеет гексагональную структуру, в ее центре расположена центральная вена, к которой сходятся печеночные тяжи из гепатоцитов — они образуют паренхиму печени. Соприкасающиеся поверхности гепатоцитов образуют желчный капилляр, из которых желчь поступает в междольковые желчные протоки. Между тяжами залегают синусоиды.

Синусоиды — это капилляры особого типа, отличающиеся широким просветом, прерывистой или вообще отсутствующей базальной мембраной и неплотным смыканием эндотелиальных клеток. Синусоиды представляют микроциркуляторное русло. Своими порами они сообщаются с перисинусоидальным пространством (Диссе), и пропускают вещества из крови к гепатоцитам и обратно. Между эндотелиальными клетками встречаются звездчатые клетки фон Купфера, клетки Ито (липоциты, жиронакапливающие) и ямочные клетки (лимфоциты). В этих пустотах находится смешанная кровь, поступающая из печеночной артерии и воротной вены.

Пространство Диссе — пространство между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов. В пространство обращены микроворсинки гепатоцитов.

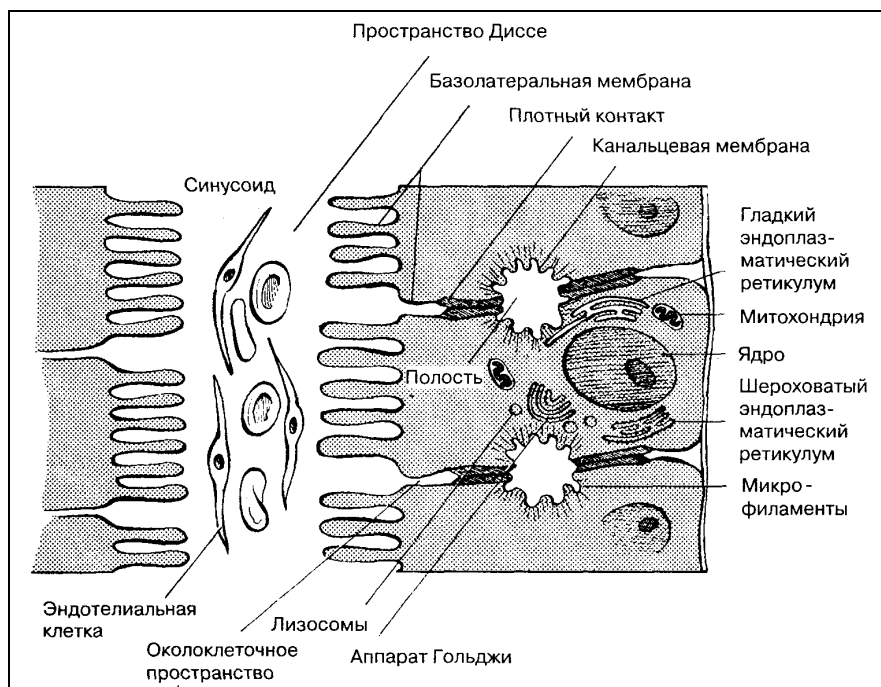


Рис. 1. — Синусоид, пространство Диссе, желчный секреторный аппарат

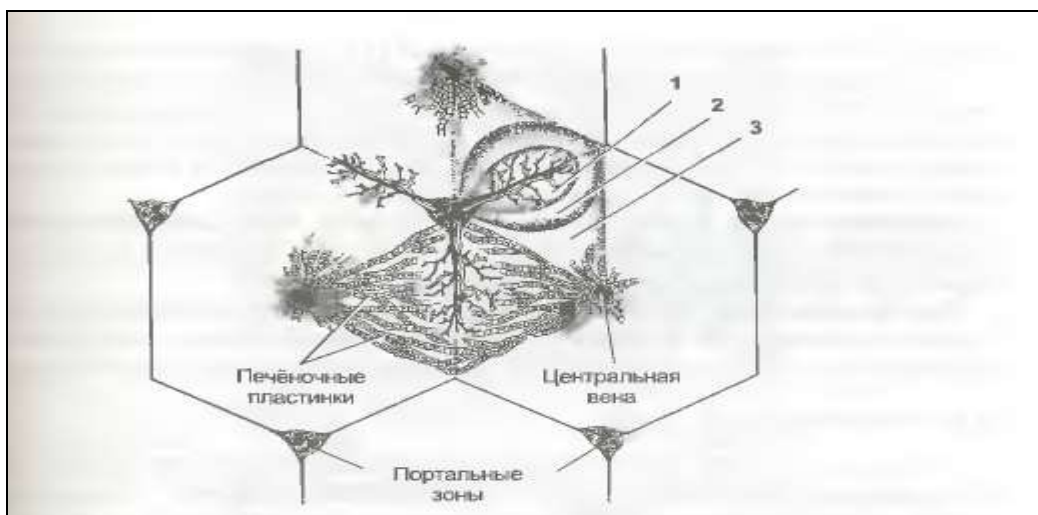


Рис.2 — Классическая долька

В области стыков нескольких классических долек располагается портальная зона (*триада*). В портальных трактах проходят нервные волокна и междольковые сосуды: междольковая печеночная артерия, воротная вена, лимфатический сосуд и один или два желчных протока.

Кровь из сосудов портальной зоны поступает в синусоиды, радиально сходящиеся к центральной вене.

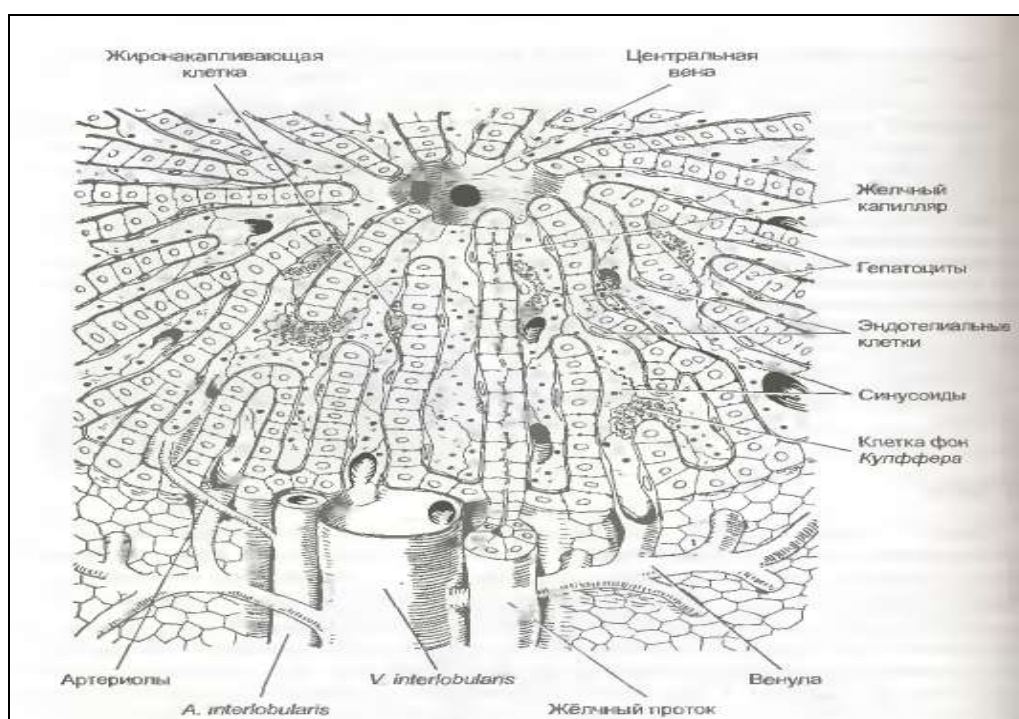


Рис.3 — Компоненты портальной зоны: междольковые артерия, вены, желчный проток

Портальная долька — структура треугольной формы. Портальная зона образует ее центр, а центральные вены трех смежных классических долек — вершины. Концепция портальной дольки отражает эндокринную функцию печени, которая связана с выработкой желчи.

Ацинус — структурно-метаболическая единица печени, имеющая форму ромба, вершины которого образованы центральными венами соседних гексагональных печеночных долек и смежных портальных зон. Часть ацинуса расположенная вблизи сосудов, кровоснабжается лучше всего (зона 1). Наружная часть, локализованная вблизи центральной вены (зона 3) имеет менее оксигенированную кровь. Поэтому структуры этой зоны ацинуса более уязвимы при интоксикации и дефиците питательных веществ.

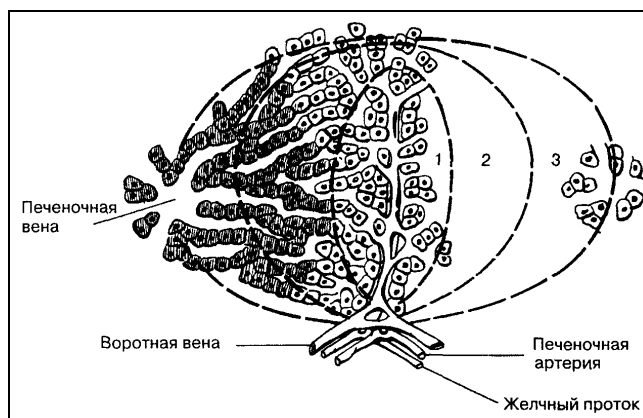


Рис. 4. — **Печеночный ацинус.** Кровь вначале поступает в синусоиды в зону 1, далее — в зону 2, затем — в зону 3, после чего покидает ацинус через печеночную вену.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

1. Инфекционные агенты
 - гепатотропные вирусы (А, В, С, D, Е, F, G, TTV)
 - вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Коксаки и др.
 - некоторые инфекции вызывающие вторично нарушение функций печени (бруцеллез, лептоспироз, сальмонеллез и др.)
2. Токсические вещества:
 - алкоголь
 - промышленные яды (производные бензола, свинца, хлороформ, четыреххлористый углерод)
 - лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, снотворные средства)
 - грибной яд (фаллоидин, фаллоин, содержащийся в бледной поганке) и афлатоксины плесневых грибов
 - продукты распада тканей при некрозе
3. Нарушение кровообращения в печени (гипоксия гепатоцитов)
4. Алиментарные факторы (белковое и витаминное голодание, жирная пища)
5. Эндокринные и обменные нарушения (сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение)
6. Опухолевые поражения печени — первичные (гепатокарцинома) и метастатические (при раке желудка, легких, молочной железы, лейкозах)
7. Наследственные нарушения метаболизма (при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе, недостаточности α_1 -антитрипсина) и врожденные пороки анатомического положения и структуры печени

Роль гепатотропных ядов в патогенезе дистрофических, онкологических и алкогольных поражений печени

Имеются данные, что практически у всех пациентов, получающих тетрациклин, в гепатоцитах появляются мелкие липидные капли (мелкокапельное ожирение) — жировая дистрофия. Передозировка парацетамола ведет к некрозу печеночной паренхимы.

Гепатоцеллюлярная карцинома — самая частая из всех злокачественных опухолей печени. В ее развитии патогенетическую роль приписывают афлатоксинам (канцерогенам грибкового происхождения), распространенным в ряде развивающихся стран. В некоторых странах Африки (Мозамбик) и Юго-Восточной Азии (Корея, Тайвань, южная часть Китая) заболеваемость достигает 150 на 100 000 населения. Мужчины болеют чаще, чем женщины; в эндемичных странах Азии и Африки соотношение частоты заболеваемости по полу составляет 9:1.

Алкогольный гепатит

Основным метаболитом *этанола* является *ацетальдегид* (85% этанола превращается в ацетальдегид под влиянием цитозольного фермента алкогольдегидрогеназы).

Ацетальдегид — химически активная молекула, способная связываться с альбумином, гемоглобином, тубулином, актином и др., формируя соединения, которые способны сохраняться в ткани печени длительный период даже после завершения метаболизма этанола. Связь ацетальдегида с белками цитоскелета может приводить к необратимым клеточным повреждениям, нарушая секрецию белка и способствуя формированию *баллонной дистрофии* гепатоцитов (задержка белков и воды).

Кроме того, в механизме повреждения гепатоцитов под влиянием этанола выделяют следующие основные эффекты:

1. *Усиление перекисного окисления липидов*: повреждение клеточных мембран, повышение их проницаемости, нарушение трансмембранного транспорта, повреждение клеточных рецепторов, мембраносвязанных ферментов.

2. *Нарушение функций митохондрий* (хроническое употребление алкоголя снижает активность митохондриальных ферментов, возникает разобщение окисления и фосфорилирования, что сопровождается снижением синтеза АТФ).

3. *Подавление репарации ДНК* в клетках и активация апоптоза.

4. *Активация системы комплемента* и стимуляция продукции супероксида нейтрофилами и т.д.

В ряде случаев играют роль иммунные механизмы, которые включаются в том случае, если лекарства или метаболиты, выступая в качестве гаптенов, превращают белки гепатоцита в иммуногены.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ

Патогенез вирусного поражения печени

В патогенезе вирусного поражения необходимо учитывать взаимоотношения факторов хозяина и вируса. Факторы хозяина (генетические, возраст, исходное состояние противовирусного иммунитета) определяют тот или иной ответ на инфекцию, возможность элиминации или персистенции вируса, характер иммунного ответа.

1. Прямое повреждение:

- цитолитическое действие (полное разрушение клетки вследствие репликации вирусных частиц внутри)
- цитопатическое действие (повреждение клеточных органелл при сохранении клетки).

2. Иммуноопосредованное повреждение:

- активация макрофагов печени
- активация цитотоксических лимфоцитов
- синтез специфических антител (М- и G-классов), опосредующих комплементзависимый лизис иммунных комплексов или антителозависимую клеточную цитотоксичность.

3. Индукция апоптоза:

- присоединение цитотоксических лимфоцитов к Fas-рецепторам зараженных клеток
- активация апоптоза вирусными белками
- повышение чувствительности инфицированных гепатоцитов к цитокинам (ФНО-α)

4. Аутоиммунный механизм:

- приобретение клетками печени аутоантигенных свойств
- нарушение контроля за выработкой антител (образуются аутоантитела IgM и G — маркеры аутоиммунного гепатита)
- существование молекулярной мимикрии между АГ вируса и эпитопами клеток хозяина, что вызывает сенсibilизацию лимфоцитов к липопротеину печеночных мембран, митохондриальным и другим аутоантигенам.

Механизм повреждения гепатоцитов токсическими агентами

- прямое повреждение гепатоцитов, в результате чего развиваются *дистрофические изме-*

нения вплоть до необратимого некроза (так действует яд бледной поганки)

– образованием в результате биотрансформации метаболитов, оказывающих повреждающий эффект (так действует тетрациклин, салицилаты, этанол).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

1. Фистула Экка
2. Обратная фистула Экка-Павлова
3. Экстирпация (полное удаление) печени
4. Ангиостомический метод Е.С. Лондона
5. Метод перфузии изолированной печени
6. Введение в организм инфекционных и токсических агентов
7. Перевязка сосудов печени

НАРУШЕНИЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

1. Нарушение артериального кровоснабжения — снижение притока крови по а. hepatica.

Тромбоз, компрессия, облитерация а. hepatica могут вызвать некроз печени, однако, чаще всего, не приводят к неблагоприятным последствиям благодаря трофической роли портального кровообращения.

Особенностью архитектоники печени (описаны выше) приводит к тому, что ишемия может привести к некрозу гепатоцитов, расположенных в центральной зоне. Клетки третьей зоны активно участвуют в метаболизме и выведении лекарств, и, следовательно, гепатотоксичные препараты приводят к некрозу гепатоцитов этой зоны.

2. Нарушением портального кровоснабжения

Выключение печени из портального кровообращения (при циррозе печени, облитерации ветвей воротной вены) ведет к развитию синдрома портальной гипертензии.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

1. Гепатиты — болезни воспалительного характера различной этиологии
2. Гепатозы и обменные заболевания — характеризуются изменением обмена веществ и развитием дистрофии.
3. Холангиостатические — характеризуются нарушением желчеобразования и желчевыделения (холестаза), проявляются желтухой, холеемией, ахолией.

ГЕПАТИТЫ — диффузное воспаление ткани печени различной этиологии.

Виды

1. по происхождению

- первичные (самостоятельные нозологические формы)
- вторичные (синдром при других заболеваниях)

2. по течению

- острые
- хронические

Острые гепатиты — воспалительные заболевания печени различной этиологии, протекающие с выраженным цитолитическим и часто с мезенхимально-воспалительным синдромом.

Обычно острые гепатиты заканчиваются благоприятно, небольшая часть переходит в хронические и очень малая (молниеносные формы) может заканчиваться летально. Если острый гепатит длится более 6 месяцев без заметного улучшения, то может перейти в хронический..

Причины острых гепатитов

- гепатотропные вирусы (А, В, С, D, Е, G, TTV)
- некоторые инфекции вызывающие вторично нарушение функций печени (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус Коксаки, стафилококки, бруцеллез, лептоспироз, сальмонеллез и др.)
- токсические факторы
- лекарственные средства
- алкогольное поражение

Табл. 1 — Характеристика вирусных гепатитов

Вирус гепатита	Генетический материал	Путь передачи	Способность самостоятельно вызывать гепатит	Исход
HAV	полноценная РНК	фекально-оральным	способен	обратимое течение
HBV	ДНК	парентеральный, половой	способен	может приводить к развитию хронического гепатита
HCV	полноценная РНК	парентеральный, половой	способен	часто приводит к развитию хронического гепатита, который может прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярный рак
HDV	дефектная ДНК	парентеральный	не способным к самостоятельному размножению, недостающие ему функции он восполняет за счет синтетических процессов, осуществляемых вирусом гепатита В	может приводить к развитию хронического гепатита
HEV	полноценная РНК	фекально-оральным	способен	обратимое течение
HGV	полноценная РНК	парентеральный	способен	может приводить к развитию хронического гепатита
HTTV*	ДНК			

*TTV (от англ. transfusion transmitted virus) — трансфузионно передающийся вирус

Варианты взаимоотношения вируса и клетки организма

Литическая инфекция. Вирус проникает в клетку, где он освобождается от белковой оболочки и повреждает клеточный цитоплазматический аппарат. В клетке синтезируется вирусный геном, и начинается размножение вируса. Вначале этот процесс идет внутри клетки, затем вирус выходит из клетки с повреждением самой клетки и ее гибелью. Это наиболее тяжелый вариант, так как идет образование большого количества антигенов, сопровождающееся гибелью собственных клеток и запуском иммунной реакции, носящей характер, как обычного иммунного ответа, так и образования большого числа аутоантигенов в связи с гибелью гепатоцитов. Таким образом, формируется аутоиммунный процесс.

Персистенции инфекции. Вирус также проникает в клетку, также освобождается от белковой оболочки, также происходит узурпация аппарата клетки, но при этом, наряду с делением частиц вируса и образованием новых клеток, одновременно осуществляется и деление самой клетки. Особенностью процесса является сохранение вируса, а также частиц, внутри клетки. То же наблюдается при делении клетки: в каждой дочерней клетке оказываются частицы вируса, а выход, как в первом варианте, осуществляется только из отдельных клеток. Таким образом, этот вариант связан с образованием меньшего количества антигена, он идет с гораздо менее выраженной аутоиммунной реакцией. Острота таких процессов гораздо меньшая.

Латентная инфекция. Также происходит проникновение вируса в клетку, освобождение от белковой оболочки, включение генома вируса в ядро. Далее сама клетка при своем делении копирует и себя, и вирус. Образуется большое количество клеток печени или любого друга органа, куда проник вирус, с сохранением вируса в клетке. Такое латентное течение при гепатитах встречается очень часто. Оно может быть неопределенно долгим, латентным, и только на каком-то этапе происходит «взрыв», активация размножения вируса и выброс, т.е. на данном этапе этот вариант становится идентичен первому.

Пути передачи вирусов гепатита:

1. Естественные:

- половой (при половых контактах, особенно гомо- и бисексуальных);
- вертикальный (от матери плоду);
- бытовое инфицирование через предметы личной гигиены.

2. Искусственный — проникновение вируса через поврежденную кожу, слизистые оболочки при различных манипуляциях (операции, инъекции, эндоскопические процедуры и др.).

Исходы острых гепатитов

1. Полное выздоровление
2. Выздоровление с остаточными явлениями (постгепатитный синдром, дискинезия желчных путей, гепатофиброз)
3. Переход в хронический гепатит
4. Развитие цирроза печени
5. Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы

Хронический гепатит — характеризуются дистрофией гепатоцитов, гистиолимфоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом портальных трактов, гиперплазией звездчатых эндотелиоцитов при сохранении дольковой структуры печени. Длительность его течения — месяцы, годы, десятки лет.

Этиологическая классификация хронических гепатитов (по С.Д. Подымовой, 1993):

1. Вирусный гепатит (В, С, D, G)
2. Лекарственный гепатит
3. Токсический гепатит
4. Алкогольный гепатит
5. Генетически детерминированный или метаболический гепатит (при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе)
6. Идиопатический (аутоиммунный и др.)
7. Неспецифический реактивный гепатит
8. Вторичный билиарный гепатит при внепеченочном холестазае

Аутоиммунный гепатит — одна из этиологических форм хронического гепатита, во многом сходная с аутоиммунными заболеваниями (раньше называли волчаночным, или люпоидным за сходство с СКВ).

Выделяют три типа аутоиммунного гепатита (по профилю выявляемых антител):

Тип	Выявляемые антитела
I тип	антинуклеарные антитела — ANA (antinuclear antibodies) антитела к актину гладкой мускулатуры — SMA (smooth muscle antibodies)* антитела к митохондриям
II тип	антитела к микросомам печени и почек I типа — LKM-1 (liver/kidney microsomes) антитела к цитоплазматическому печеночному белку
III тип	антитела к растворимому печеночному антигену — SLA (soluble liver antigen).

ANA, SMA, LKM-1 – отсутствуют

* Антиген S-актин гладких и скелетных мышц обнаруживают также в клеточной мембране и цитоскелете печеночных клеток.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Как правило, воспалительные (гепатиты) и обменно-дистрофические (гепатозы) поражения печени завершаются развитием цирроза.

Наиболее частые причины смерти больных распространенными формами цирроза печени — печеночная недостаточность, осложнения портальной гипертензии, первичный рак печени и присоединение бактериальной инфекции.

Этиология цирроза печени: вирусный гепатит В, С; алкоголизм, длительный холестаз, нарушение венозного оттока из печени (синдром Бадда-Киари), иммунные нарушения («люпоидный» гепатит), интоксикации, токсическое действие лекарств (метотрексат), метаболические нарушения (болезнь Вильсона-Коновалова, гликогеноз IV типа), детский индийский цирроз, криптогенный цирроз (неясной этиологии).

Классификация циррозов печени (по А.С. Логинову, Ю.Е. Блок, 1987)

- по этиологии: вирусный, алкогольный, аутоиммунный, токсический, генетически обусловленный, кардиальный, вследствие внутрипеченочного холестаза, криптогенный;
- по морфологии: микронодулярный, макронодулярный, смешанный, неполный септальный, билиарный;
- в зависимости от стадии печеночной недостаточности: компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.

Патогенез цирроза

Формирование цирроза происходит в течение многих месяцев, лет и может характеризоваться как иммуновоспалительный, поддерживаемый чужеродными антигенами. Роль антигена играют, например, вирус гепатит В, алкогольный гиалин, ряд лекарств и др. Определенное значение приобретает и прямое токсическое действие ряда агентов (алкоголь и др.) на печень.

В результате прямого действия этиологического фактора и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, могут возникать массивные некрозы паренхимы → на месте погибших клеток спадается ретикулиновый остов и образуется рубец; сосуды портального тракта приближаются к центральной вене, формируются сосудистые анастомозы благодаря которым кровь, минуя паренхиму долек, поступает сразу в систему печеночной вены → это приводит к ишемии с и некрозу в *неповрежденных участках* → продукты распада гепатоцитов стимулируют воспалительную реакцию и распространение воспалительных инфильтратов → медиаторы воспаления, стимулирующие регенерацию печени и фиброобразование → образуются узлы регенерации → которые сдавливают сосуды и способствуют еще большему нарушению кровотока.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНЫЕ СИНДРОМЫ ЦИРРОЗА:

1. Желтуха — могут диагностироваться безжелтушные формы, но при билиарном циррозе желтуха наблюдается всегда).

2. Портальная гипертензия — синдром, возникающий вследствие нарушения кровотока в воротной вене.

Выделяют 3 вида портальной гипертензии:

– **надпеченочная** — при компрессии или тромбозе печеночных вен, правожелудочковой недостаточности, перикардите; характеризуется затруднением венозного оттока от печени

— **внутрипеченочная** — при циррозе, опухолях, эхинококкозе и других поражениях печени.

— **подпеченочная** — связана с тромбозом или компрессией воротной вены (рубцы, сдавление асцитической жидкостью, опухолью) либо с аномалиями ее развития.

Механизм портальной гипертензии

Застой крови в системе воротной вены → повышение давления в воротной вене → открытие порто-кавальных анастомозов (шунтов) → компенсаторное шунтирование крови → последующее варикозное расширение этих сосудов → это делает стенки сосудов уязвимыми к механическим повреждениям, исходом которых могут быть желудочно-кишечные кровотечения, нередко заканчивающиеся летально.

Расположение порто-кавальных анастомозов в:

- нижней трети пищевода
- кардиальной части желудка
- передней брюшной стенке в области пупка
- системе геморроидальных вен.

Также характерно нарушение обезвреживания токсических веществ образующихся и всасывающихся из кишечника в печени. Развитие асцита нарушает общую гемодинамику.

Проявления портальной гипертензии:

Дать патогенетическую оценку симптомов портальной гипертензии значит охарактеризовать, выражением каких основных проявлений болезни — *патологических или компенсаторных реакций* организма — служит каждый из них.

1. Варикозное расширение вен передней брюшной стенки в области пупка (симптом «голова Медузы»):

2. Спленомегалия (увеличение размеров селезенки) и **гиперспленизм** (повышение функции селезенки), следствием чего являются панцитопения.

3. Асцит (скопление жидкости в брюшной полости) вследствие:

- повышение давления в воротной вене;
- снижение онкотического давления крови в связи с нарушением белок-синтезирующей функции печени;
- нарушение лимфообращения;
- вторичный альдостеронизм (вследствие снижения метаболизма в печени), что сопровождается гипернатриемией, гипокалиемией, гиперволемией.

3. Астеновегетативный синдром — слабость, утомляемость, лабильность настроения, нервозность, исхудание.

4. Геморрагический синдром — вследствие нарушения печеночного синтеза факторов коагуляционного гемостаза и неадекватной абсорбции витамина К; недостаточного ингибирования печеночных активаторов плазмина*; спленомегалии и гиперспленизма возникает тромбоцитопения. Геморрагический синдром характеризуется петехиальными кровоизлияниями в коже, носовыми и маточными кровотечениями.

**При поражениях печени возрастает активность фибринолитической системы (недостаточное ингибирование печеночных активаторов плазмина), может развиваться ДВС-синдром.*

3. Кожный зуд является наиболее ранним и постоянным, а иногда единственным проявлением цирроза. Установлено, что медиаторами зуда являются протеазы, высвобождаемые в коже при действии желчных кислот.

НАРУШЕНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

ЖЕЛТУХА — симптомокомплекс, сопровождающийся желтым окрашиванием кожи, склер, слизистых оболочек, возникающий при повышении содержания билирубина в крови.

Прежде всего, гипербилирубинемия приводит к иктеричности склер, так как они содержат много эластина, обладающего высоким сродством к билирубину.

В зависимости от происхождения желтухи делят на 3 вида:

- надпеченочные (гемолитические)
- печеночные (паренхиматозные)
- подпеченочные (механические)

Надпеченочная — не связана с поражением печени, возникает в связи с повышенным гемолизом эритроцитов и нарушением метаболизма билирубина

Причины: повышенный гемолиз эритроцитов, вследствие нарушения плазменного транспорта билирубина альбумином.

Механизмы:

При усиленном разрушении циркулирующих эритроцитов отмечается повышенная продукция непрямого билирубина. Печень способна метаболизировать и выделять в желчь количество билирубина, в 3-4 раза превышающее его нормальный физиологический уровень. При усиленном гемолизе эритроцитов печень не справляется ни с процессом конъюгации, с транспортом образующегося в избытке билирубина. При этом варианте желтухи билирубин, казалось бы, должен быть только неконъюгированный, поскольку речь идет о накоплении непрямого билирубина. Однако необходимо учитывать, что в печеночную клетку поступает избыточное количество билирубина, он конъюгируется, а транспортная система выведения его из клетки может оказаться недостаточной, и тогда в крови диффундирует, наряду с непрямым билирубином (увеличенное содержание которого будет обязательно преобладать) и прямого билирубина.

Печеночная (паренхиматозная, гепатоцеллюлярная) — развивается при повреждении гепатоцитов.

Причины: острые и хронические заболевания печени любой этиологии, тяжело протекающие инфекции, сепсис, отравления грибами, фосфором, хлороформом и другими ядами.

Механизмы:

1. *Нарушение захвата билирубина гепатоцитами*
 - уменьшение в печеночной клетке содержания белков Y и Z, обеспечивающих перенос билирубина через цитоплазматическую мембрану из крови в клетку (при белковом голодании)
 - генетически детерминированное нарушение структуры мембраны васкулярного полюса гепатоцита, отщепления в ней свободного билирубина от связи с альбумином и перенос билирубина в гепатоцит (наследственный синдром Жильбера) → вторично не происходит конъюгация билирубина и возникает непрямая гипербилирубинемия.
2. *Нарушение конъюгации билирубина с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой в мембране ЭПР* при снижении активности УДФ- глюкуронидазы, катализирующей этот процесс. Такое нарушение может быть приобретенным (повышен уровень эстрогенов, действие лекарственных средств, гипотиреоз) и наследственным.
3. *Нарушение экскреции билирубина из гепатоцита* в желчевыводящие пути при изменении проницаемости билиарной части цитоплазматической мембраны гепатоцита, цитолизе гепатоцитов, разрыве желчных канальцев, сгущении желчи и закупорке внутрипеченочных путей (*внутрипеченочный холестаз*).

При повреждении печеночных клеток возникает сообщение между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которое желчь поступает в кровь. Отек перипортального пространства также может способствовать обратному всасыванию желчи их желчных ходов в кровь → развивается *холемический синдром*.

Подпеченочная (механическая, обструктивная) — развивается при возникновении препятствия току желчи по внепеченочным желчным протокам (*внепеченочный холестаз*).

Причины:

- обтурация печеночного и общего желчного протоков камнем, паразитами, опухолью
- сдавление желчных протоков опухолью близлежащих органов, кистами
- сужение желчных протоков послеоперационными рубцами, спайками
- дискинезия желчного пузыря в результате нарушения иннервации.

Механизмы:

В начале развития механической желтухи печеночные клетки еще продолжают вырабатывать желчь, но отток ее по обычным путям нарушен, и она изливается в лимфатические щели, попадая оттуда в кровь. В крови повышается в основном количество связанного билирубина. Выделение уробилина с мочой отсутствует, выделение стеркобилина с калом понижено или незначительно. В крови содержатся все составные части желчи, в том числе и желчные кислоты, приводящие к развитию холемии. Кроме того, для данного вида желтухи характерна ахолия, причиной которой является стойкое нарушение выведения желчи по желчным капиллярам (что приводит к внутрипеченочному холестазу), протокам и из желчного пузыря.

Холемия — синдром, характеризующийся появлением компонентов желчи в крови, главным образом, желчных кислот (гликохолевой, таурохолевой), прямого билирубина, холестерина:

- ранняя иктеричность склер, кожи → повышение прямого билирубина
- моча темного цвета из-за билирубинурии (прямой билирубин)
- холалурия
- гиперхолестеринемия
- ксантомы и ксантелазмы
- кожный зуд (желчные кислоты воздействуют на нервные окончания кожи)
- снижение АД вследствие снижения адренореактивности сосудов и сердца, снижением базального тонуса ГМК сосудов, под влиянием желчных кислот, проникающих через гематоэнцефалический барьер. → повышается тонус бульбарных ядер блуждающего нерва, что потенцирует гипотензию и брадикардию
- брадикардия вследствие прямого тормозного влияния желчных кислот на синоатриальный -узел
- возбудимость, раздражительность, утомляемость (вследствие снижения активности тормозных нейронов коры головного мозга).
- угнетение нервных центров головного и спинного мозга приводит к депрессии, нарушению суточного ритма сна и бодрствования

Ахолия — синдром, для которого характерно отсутствие или значительное снижение поступления желчи в кишечнике и возникающее вследствие этого нарушение полостного пищеварения.

- кал обесцвечен
- стеаторея (жир в кале в результате нарушения эмульгирования и усвоения жира в кишечнике из-за дефицита желчи)
- дисбактериоз и кишечная аутоинфекция и интоксикация вследствие выпадения бактерицидного действия желчи, что способствует активации процессов гниения и брожения в кишечнике и развитию метеоризма
- нарушается перистальтика кишечника (запор чередуется с поносом)
- нарушается белковый обмен
- нарушается обмен жирорастворимых Vit (А, Д, Е, К)
- нарушен синтез прокоагулянтов → геморрагический синдром

Табл. 4. — Сравнительная характеристика проявлений желтухи

Проявления	Гемолитическая (надпеченочная)	Паренхиматозная (печеночная)	Механическая (подпеченочная)
Окраска кожных покровов	Бледно-желтая	Желтая или оранжевая	Насыщенно-зеленовато-серая или коричнево-серая
Окраска склер, слизистой оболочки неба	Наблюдается	Наблюдается	Наблюдается
Кожный зуд	Отсутствует	Умеренный	Интенсивный
Боли, локализация	Отсутствуют	Иногда тупые, не- сильные. В правом подреберье	Чистые, интенсивные – при нали- чии камня в протоке (приступ) или опухоли (постоянные). В правом

			подреберье или эпигастрии
Размеры печени	Нормальные	Незначительно или умеренно увеличены	Увеличены (при опухоли поджелудочной железы увеличен желчный пузырь)
Размеры селезенки	Увеличены	Увеличены	Нормальные
Гипербилирубинемия за счет билирубина	Преимущественно за счет неконъюгированный	Конъюгированного и неконъюгированный	Конъюгированного
Цвет мочи	Нормальный или темный (за счет уробилиновых тел).	Темный (наличие связанного билирубина)	Насыщено-темный (наличие связанного билирубина)
Цвет кала	Темнее обычного (↑ содержание стеркобилина)	Бледнее обычного	Обесцвечен (отсутствие стеркобилина)

Желчекаменная болезнь (холелитиаз) — одно из наиболее распространенных заболеваний, занимающее третье место после сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Сравнительная характеристика желчных камней разных типов

Тип камня	Химический состав	Место образования	Механизм образования
Холестериновые	Холестерина 79% и выше	в желчном пузыре	– перенасыщение желчи холестерином – нарушение коллоидных свойств желчи, повышение образования слизи, осаждение кристаллов холестерина – снижение эвакуаторной функции желчного пузыря
Черные пигментные	Без холестерина билирубината кальция фосфата кальция карбоната кальция	в желчном пузыре	хронический гемолиз
Коричневые пигментные	Менее 30% холестерина билирубинат кальция пальмитат кальция стеарат кальция	в желчных протоках	Образуется при инфекции под влиянием глюкуронидазы бактерий. Происходит деконъюгация прямого билирубина, что приводит к осаждению нерастворимого неконъюгированного билирубина.

Проявления желчекаменной болезни

Желчекаменная болезнь, как правило, не имеет специфических симптомов. Исключение составляет желчная колика, приступы которой обычно связаны с погрешностью в диете и развиваются после обильного приема жареной, острой пищи. Причиной болезни является механическое раздражение стенки желчного пузыря и желчных протоков камнем, их перерастяжение.

ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — состояние, характеризующееся стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма в целом, может привести к → **печеночной энцефало-**

патии → коме.

Виды печеночной недостаточности

1. По масштабу повреждения:

- парциальная
- тотальная

2. По происхождению:

- печеночно-клеточная (печеночная) — результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функций
- шунтовая (обходная) — в результате нарушения тока крови в печени и ее сбросом по портокавальным и каво-кавальным анастомозам в общий кровоток
- холестатическая (экскреторная) — нарушение желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени
- смешанная

3. По скорости возникновения и развития:

- молниеносная (в течение нескольких часов);
- острая (в течение нескольких суток);
- хроническая (в течение нескольких недель, месяцев или лет)

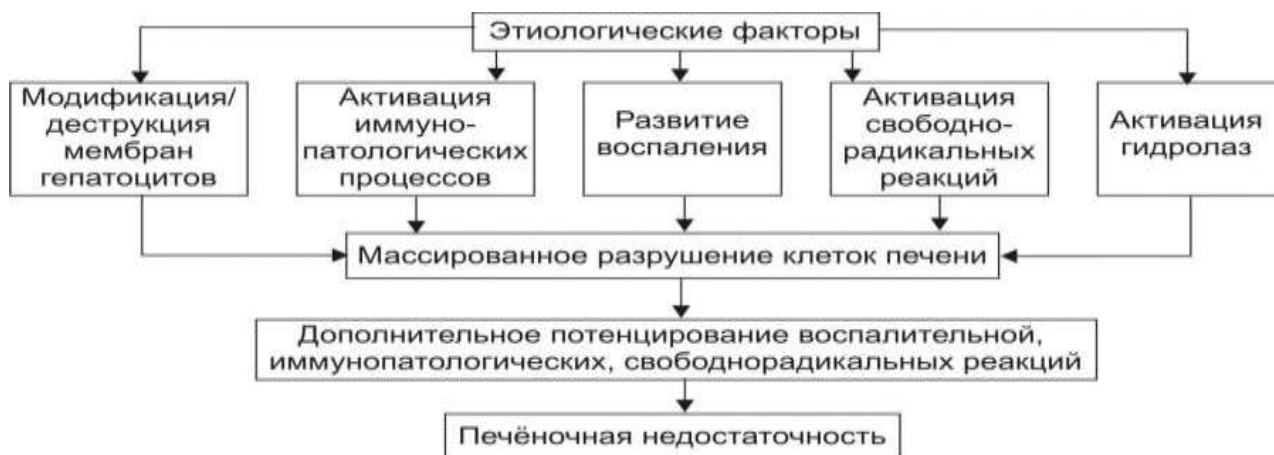
4. По обратимости повреждения гепатоцитов:

- обратимая — при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия;
- необратимая (прогрессирующая) — в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им.

Причины развития недостаточности печени

- 1. Печеночные** — прямо повреждающие клетки печени: расстройства кровообращения, дистрофии, паразитарные поражения, гепатиты, циррозы, холестаз, опухоли, наследуемая патология печени.
- 2. Внепеченочные** — вторично повреждающие печень: гипо- и дисвитаминозы, нарушения кровообращения, гипоксия, ХПН, эндокринопатии.

Основные звенья патогенеза печёночной недостаточности



Проявления истинной печеночно-клеточной недостаточности

Синдром нарушенного питания — ухудшение аппетита, тошнота, боли в животе, неустойчивый стул, похудание, появление анемии.

Синдром лихорадки (до 38 °С и даже до 40 °С) с ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Этот синдром связан с некрозами гепатоцитов, поступлением токсических продуктов в

кровь, бактериемией (возможно поступление микроорганизмов в кровь из кишечника);

Синдром желтухи

Синдром эндокринных расстройств. Отмечаются снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, атрофия молочных желез, матки, нарушение менструального цикла. Возможно развитие сахарного диабета и вторичного альдостеронизма;

Синдром нарушенной гемодинамики — накопление гистаминоподобных и других вазоактивных веществ, приводящее к вазодилатации (компенсаторное повышение сердечного выброса в сочетании с гипотензией). Снижение синтеза альбуминов и падение онкотического давления, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма обуславливают отечно-асцитический синдром.

Специфический печеночный запах (*fetor hepaticis*) связан с выделением метилмеркаптана. Это вещество образуется из метионина, который накапливается в связи с нарушением в печени процессов деметилирования и может содержаться в выдыхаемом воздухе.

«Печеночные знаки» — телеангиэктазии (сосудистые звездочки) и пальмарная эритема (симметричное покраснение ладоней, а иногда и подошв);

Синдром геморрагического диатеза — снижение синтеза факторов свертывания крови и частые кровотечения обуславливают возможность развития ДВС-синдрома.

Гепаторенальный синдром — почечная недостаточность

Печеночная энцефалопатия (гепатоцеребральный синдром) — нервно-психическое расстройства с нарушением интеллекта, сознания, рефлекторной деятельности и функций жизненно важных органов.

Печеночная кома — это терминальная стадия печеночной энцефалопатии, характеризующаяся утратой сознания, отсутствием рефлексов и нарушением основных функций органов.

Патогенез печеночной энцефалопатии и комы

1. Гипогликемия в результате нарушения гликогенеза и гликогенолиза.

2. Ацидоз — метаболический, на финальных стадиях дополнительно развивается респираторный и выделительный ацидоз.

3. Дисбаланс ионов в клетках, интерстициальной жидкости и в крови (в крови нарастает $[K^+]$, в клетках — $[Na^+]$, $[Ca^{2+}]$, $[H^+]$).

4. Интоксикация организма. При печеночной недостаточности наблюдается повышение концентрации аммиака не только в крови, но и в мозговой жидкости. Поступление катионов аммония через гематоэнцефалический барьер в нейроны головного мозга вызывает их энергетическое голодание (аммиак соединяется с α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутамина, вследствие этого наблюдается отток α -кетоглутарата из ЦТК, что приводит к снижению синтеза АТФ) и как следствие к нарушению функции клеток ЦНС.

Кроме аммиака церебротоксическим действием обладают индол, скатол, жирные кислоты, производные пировиноградной и молочной кислот. Жирные кислоты взаимодействуют с мембранами нервных клеток, тормозят передачу нервного возбуждения в ганглиях.

5. Нарушения гемоциркуляции как следствие сердечной недостаточности, нарушения тонуса артериол, развития феномена сладжа.

6. Полиорганная недостаточность. Ранее всего и наиболее выражено нарушается функции сердца, дыхательного и кардиовасомоторного центров. Последнее приводит к смешанной гипоксии, прекращению сердечной деятельности, дыхания и смерти пациента.

7. Образование ложных нейротрансмиттеров (*transmitto* - передаю). октопамин, β -фенилэтиламин и др. приводит к вытеснению норадреналина и допамина и прерыванию передачи возбуждения в синапсах.

3. Усиленная ГАМКергическая передача — нарушается клиренс ГАМК в печени. ГАМК накапливается в ткани мозга, оказывая ингибирующий эффект на нейроны, нарушая их функцию, что приводит к развитию печеночной энцефалопатии.

Нарушение функций печени при печеночной недостаточности

Нарушение обезвреживающей и клиренсной функций печени — приводит к эндотоксемии которая проявляется лихорадкой, лейкоцитозом, гемолизом эритроцитов, почечной недостаточностью, что особенно выражено при печеночной коме.

Нарушение обмена веществ:

1. Углеводного обмена — гипергликемия и снижение толерантности к глюкозе. Уровень инсулина в плазме или в норме, или повышен, что связано с устойчивостью к нему. Устойчивость к инсулину объясняется абсолютным снижением способности печени метаболизировать глюкозу после нагрузки вследствие уменьшения массы функционирующих гепатоцитов. У больных циррозом печени снижение реакции на инсулин, возможно, связано с рецепторными и пострецепторными аномалиями в гепатоцитах.

При тяжелом остром гепатите, как правило, отмечается гипогликемия, а при циррозах печени это наступает в конечной стадии — при печеночной недостаточности, что объясняется снижением способности печени (из-за обширного поражения ее паренхимы) синтезировать гликоген и уменьшением выработки инсулиназы (фермента, разрушающего инсулин). Уменьшается роль углеводов как источника энергии и увеличивается роль жиров. Это сопровождается мобилизацией триацилглицеролов в качестве источника энергии.

2. Белкового и ферментного обменов: нарушаются расщепления белков и синтез белков, дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование аминокислот, образования мочевины, мочевой кислоты, аммиака, креатина, синтеза факторов свертывания и ингибиторов коагуляции и фибринолиза. Увеличение *остаточного азота и аммиака* в крови обнаруживается при нарушении синтеза мочевины (показатель тяжелой печеночной недостаточности).

3. Липидного обмена:

- нарушением расщепления и всасывания жиров пищи в кишечнике
- нарушением синтеза и окисления триацилглицеролов, фосфолипидов, липопротеинов, холестерина
- увеличением образования кетоновых тел.

Повреждение гепатоцитов вызывает снижение содержания холестерина, его эфиров и приводит к уменьшению продукции желчных кислот.

При ряде заболеваний печени снижается и синтез липопротеинов, что ведет к накоплению триацилглицеридов с последующей инфильтрацией и жировой дистрофией печени. Причинами возникновения этого состояния, в частности, является недостаток в пище липотропных веществ (холина — составной части лецитина, метионина или участвующих в их синтезе витамина В₁₂, фолиевой кислоты).

4. Обмена гормонов: нарушение синтеза и инактивации гормонов, транспортных белков, инактивации БАВ.

Поражение печени и нарушение инактивации таких гормонов, как инсулин, тироксин, кортикостероиды, андрогены, эстрогены ведет к изменению их содержания в крови и развитию соответствующей эндокринной патологии.

4. Обмена витаминов: уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, эргокальциферола, токоферола и др.) в результате нарушения желчевыделительной функции печени; нарушением синтеза витаминов и образования активных форм (ретинола из каротина, активных форм витамина В₆ и др.); нарушением депонирования витаминов (цианокобаламина, фолиевой, никотиновой кислот и др.) и их экскреции.

В результате нарушения обмена витаминов многие патологические процессы в печени могут сопровождаться гиповитаминозами.

Нарушения состава и физико-химических свойств крови при печеночной недостаточности: снижение альбумина, снижение факторов свертывания, снижение холестерина, повышение билирубина, повышение активности аминотрансфераз, накопление фенола, аммиака.

Клинико-лабораторные методы исследования для диагностики недостаточности печени

Для оценки функционального состояния печени, используют комплекс лабораторных исследований, известных как печеночные пробы. Они отражают: целостность гепатоцитов, синтетическую, экскреторную и обезвреживающую функцию.

Функциональные пробы печени можно разделить на несколько классов.

Индикаторы цитолитического синдрома (ЦС) — повреждение клеток печени в первую очередь цитоплазмы, но также и органоидов клетки с выраженным нарушением проницаемости мембран. ЦС относится к основным показателям активности патологического процесса в печени. Индикаторы ЦС представлены в основном рядом ферментов сыворотки крови:

1. Аспартатаминотрансфераза (АсАТ).
2. Аланинаминотрансфераза (АлАТ).
3. Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТФ).
4. Глутаматдегидрогеназа (ГДГ).
5. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Индикаторы гепатодепрессивного (гепатопривного) синдрома (ГС) индикаторы малой недостаточности печени позволяют установить степень нарушения метаболических функций и таким образом уточнить тяжесть заболевания печени, выявить начальные формы печеночно-почечной недостаточности.

Нагрузочные пробы:

1. Бромсульфалеиновая проба (БСФ) по Розенталю и Уайту.
2. Индоциановая (вофавердиновая, увердиновая) проба (ИЦС).
3. Антипириновая проба.

Холинэстераза сыворотки крови: используется в основном в оценке хронических заболеваний печени, а прокоагулянты применяются также и при острых повреждениях печени.

Индикаторы повышенной активности мезенхимы или мезенхимально-воспалительного синдрома (МВС). Развитие этого синдрома связана с повышенной активностью мезенхимально-стромальных (неэпителиальных) элементов печени, а также включает часть «системных проявлений», связанных с нарушением гуморального иммунитета. Эти пробы неспецифичны, тем не менее, играют важную роль в оценке острого вирусного гепатита, хронического активного гепатита и цирроза печени:

1. Тимоловая проба.
2. Сулемовая проба.
3. Гамма-глобулин сыворотки крови. Иммуноглобулины сыворотки крови.

Индикаторы холестатического синдрома (ХС). ХС связан с нарушением секреции и циркуляции желчи. Нарушение секреции часто наблюдается при гормональных сдвигах. Нарушение секреции и циркуляции желчи в мельчайших желчных протоках отмечается при ряде острых гепатитов. В этих случаях говорят о внутрипеченочном холестазе.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Назовите экспериментальные модели печени.
2. Каковы нарушения обмена веществ при печеночной недостаточности?
3. Какова этиология и патогенез основных патофизиологических синдромов, развивающихся при заболеваниях печени?
4. Какие изменения содержания желчных пигментов, желчных кислот и холестерина могут возникать при затруднении оттока желчи, поражениях паренхимы печени и усиленном гемолизе?
5. При каких видах желтух может возникать уробилинурия?
6. При каких видах желтух в моче может появляться непрямой (свободный) билирубин?
7. Каков механизм нарушения физиологических функций при различных видах желтух?
8. Укажите последствия прекращения или резкого затруднения желчевыделения.

9. Какова природа антител, определяемых при аутоиммунном гепатите?
10. Каковы патогенетические механизмы проявлений при циррозе печени?

Задания для СУРС

1. Понятие о ложной печеночной дольке.
2. Аутоиммунный гепатит, этиология и патогенез.
3. Значение клинко-лабораторных методов исследования для диагностики недостаточности печени.

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учрежд. высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Вышэйшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Реактивность. Иммунопатология : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов медицинских вузов / Т. С. Угольник, И. В. Манаенкова. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – 61 с.
4. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.
5. Здоровоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
6. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017
7. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

И. В. Манаенкова

