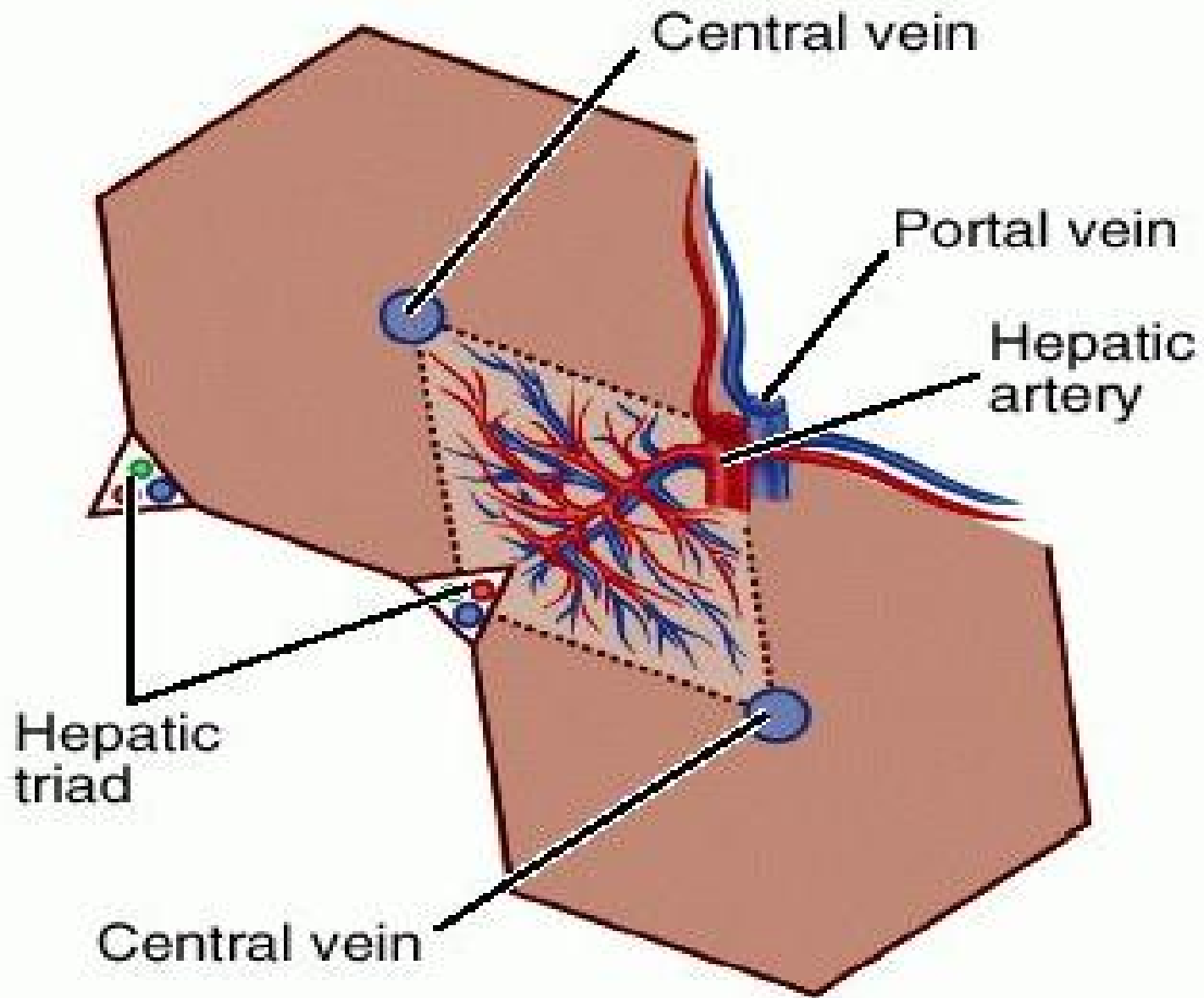
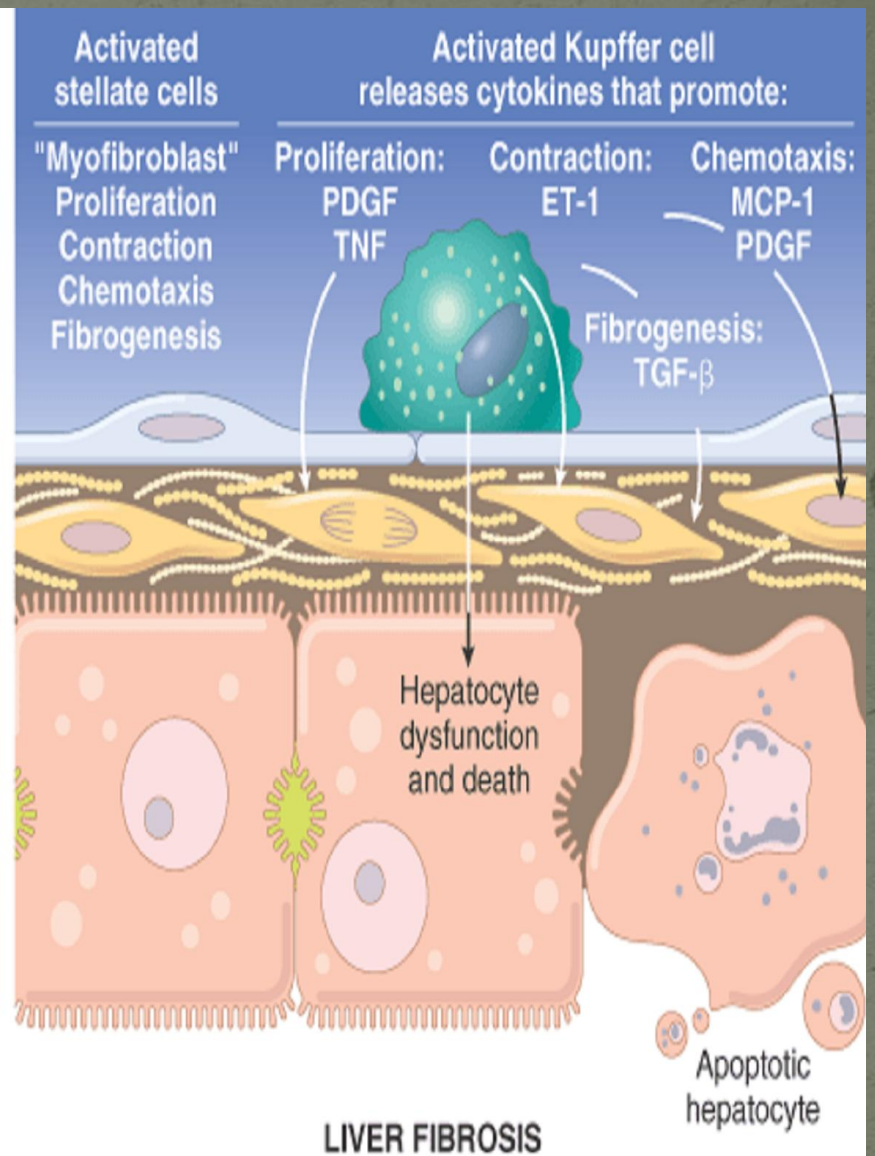
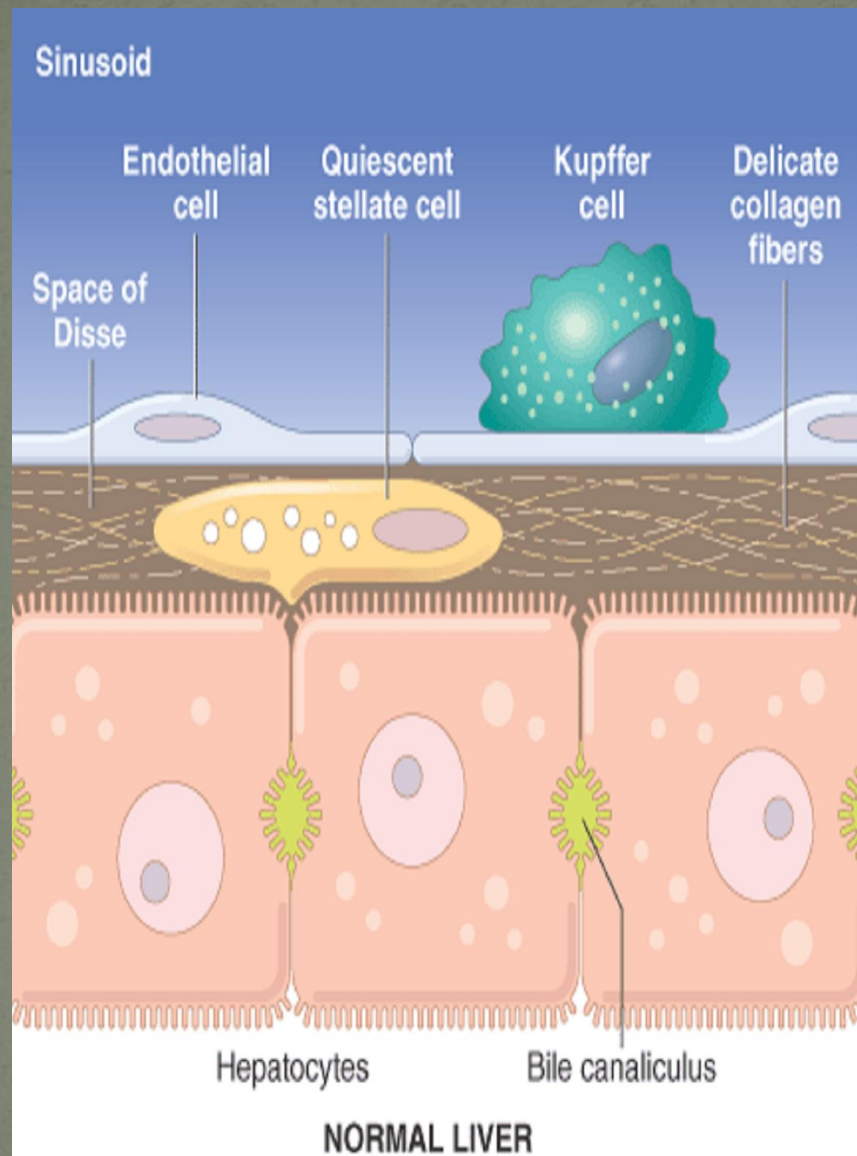
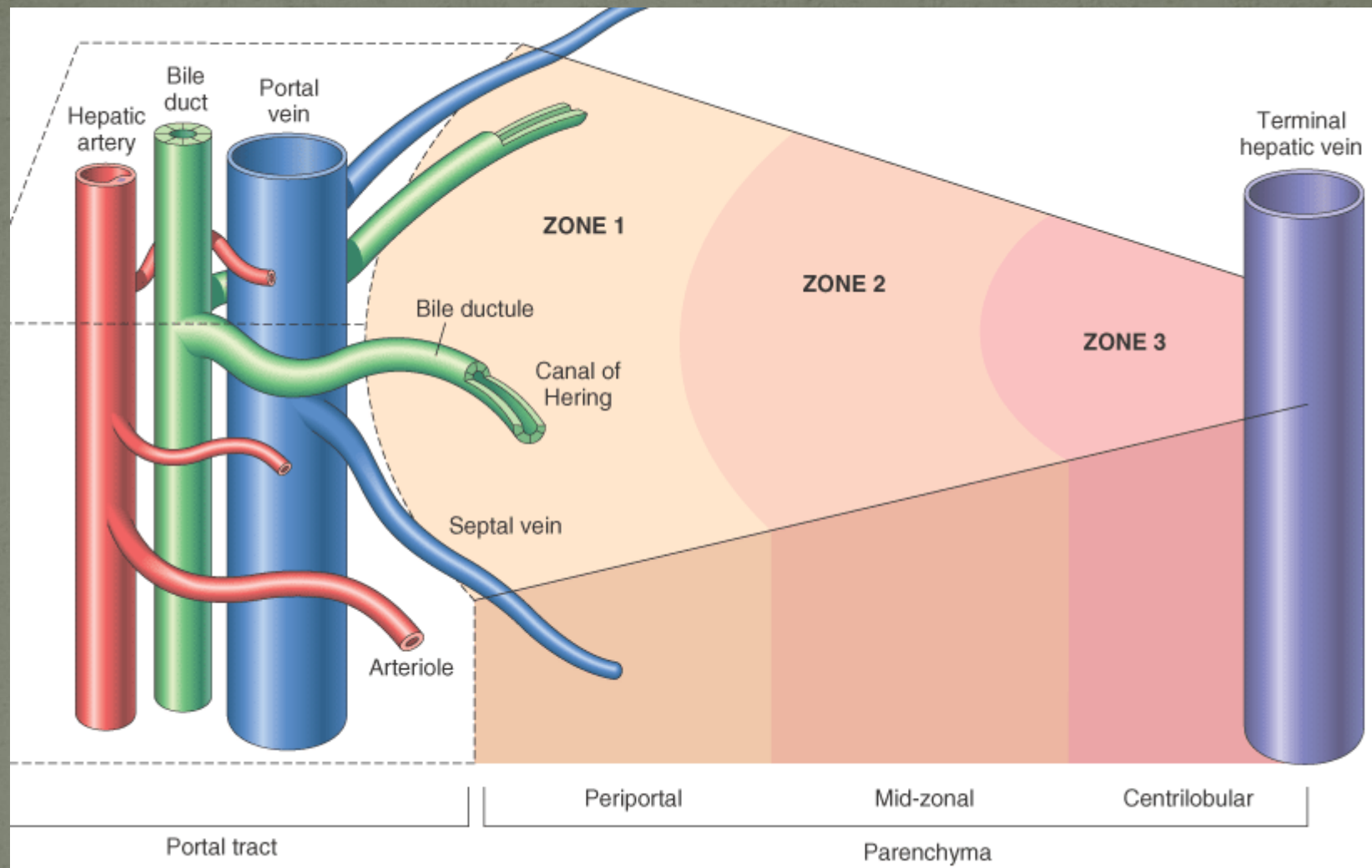




Патофізіологія печені

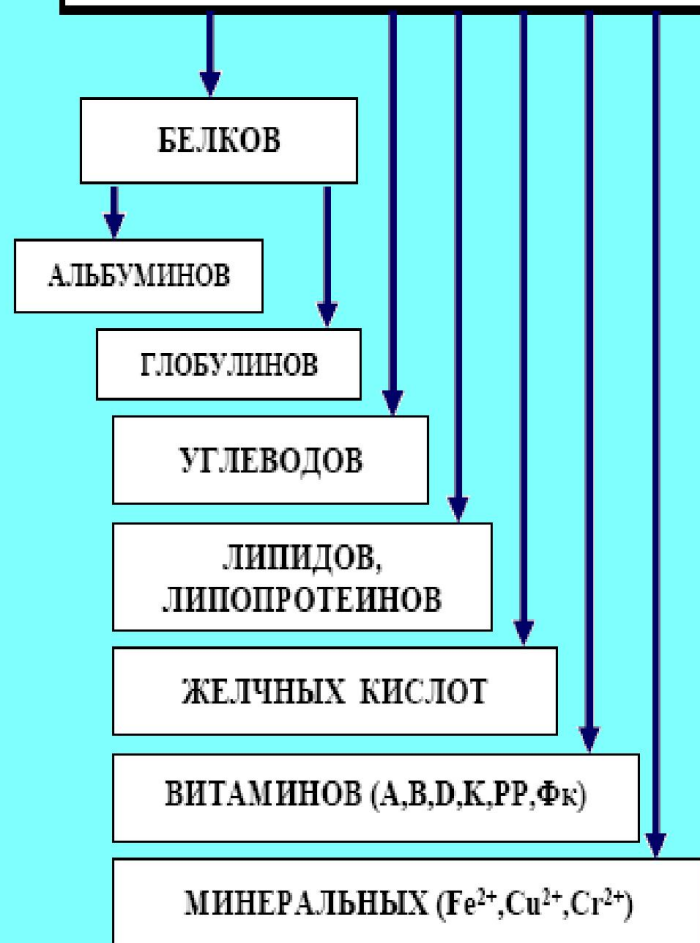




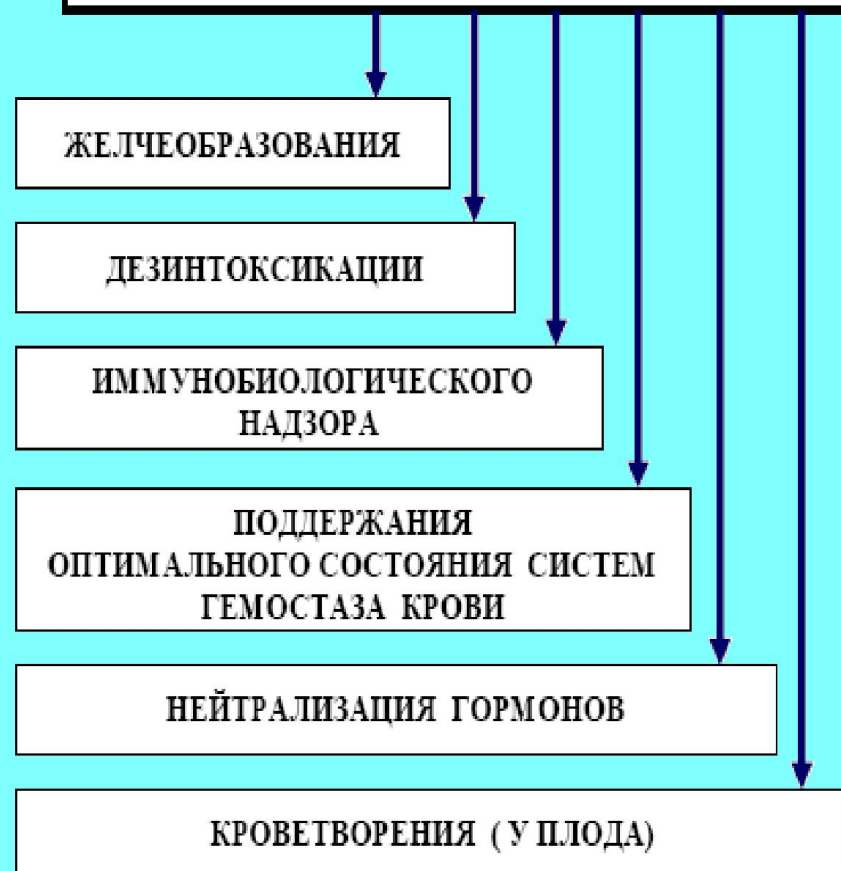


УЧАСТИЕ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССАХ ГОМЕОСТАЗА/ ГОМЕОКИНЕЗА ОРГАНИЗМА

РЕАЛИЗАЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ



ВЫПОЛНЕНИЕ ФУНКЦИЙ





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.

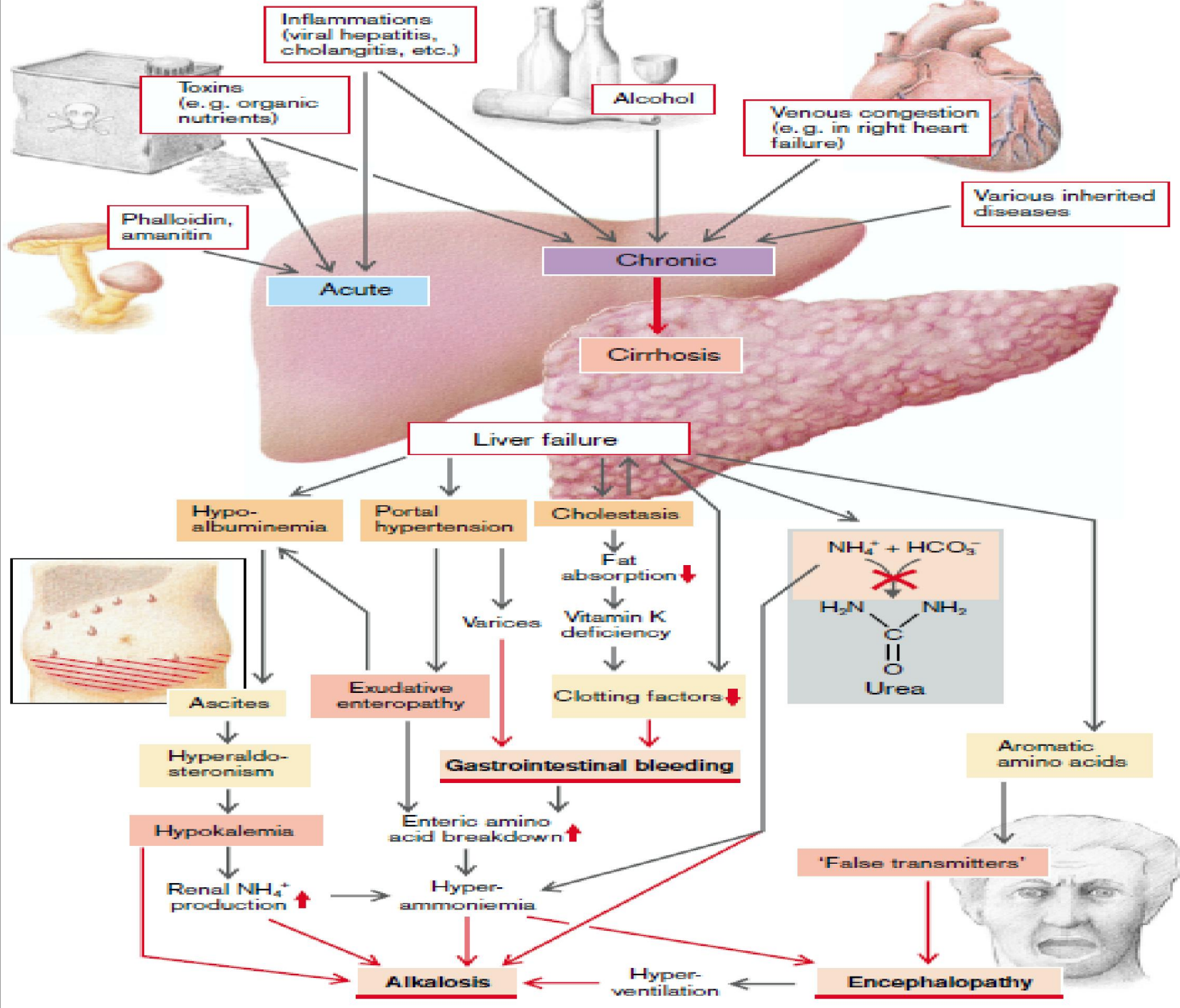
Нарушение печеночного кровотока – локальное (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системное .

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.



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

ПРИЧИНЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПЕЧЕНОЧНЫЕ

ГЕПАТИТЫ

РАССТРОЙСТВА
КРОВООБРАЩЕНИЯ

ДИСТРОФИИ

НАСЛЕДУЕМАЯ ПАТОЛОГИЯ
ПЕЧЕНИ

ЦИРРОЗЫ

ПАЗАРИТАРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

ХОЛЕСТАЗ

ОПУХОЛИ

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ

НАРУШЕНИЯ
КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГИПОКСИЯ

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ЭНДОКРИНОПАТИЯ

ГИПО-, ДИСВИТАМИНОЗЫ

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

Аутоиммунный 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 сенсibilизацию 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, витамина В6 и А.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИЙ

ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ

АНТИМИКРОБНОЙ

ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ,
ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

КРОВЕТВОРНОЙ
(В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ)

ТОРМОЖЕНИЕ
ДЕТОКСИКАЦИИ
ЭКЗО- И ЭНДОТОКСИНОВ

ФАГОЦИТАРНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
КЛЕТОК КУПФЕРА

ЖЕЛТУХИ

НАРУШЕНИЕ
ТРАНСПОРТА
IgA В ЖЕЛЧЬ

РАССТРОЙСТВА
ПИЩЕВАРЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Ослабление барьерной функции

Следовательно:

- снижение устойчивости к инфекции
- развитие аллергических, иммунных заболеваний

Токсемия

Клинические проявления и изменения в периферической крови:

- лейкоцитоз
- лихорадка
- гемолиз эритроцитов
- эрозии кишечника
- почечная недостаточность
- токсемический коллапс

Ослабление антитоксической функции печени

- нарушение обезвреживания аммиака и непрямого билирубина
- появление эндогенных канцерогенов

Цирроз печени и хроническая пн

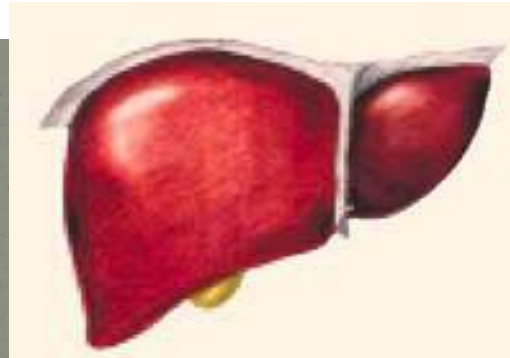
☞ хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью, обусловленной дистрофией печеночных клеток, рубцовым сморщиванием и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно-аномальных узлов.

Классификация по морфологической картине:

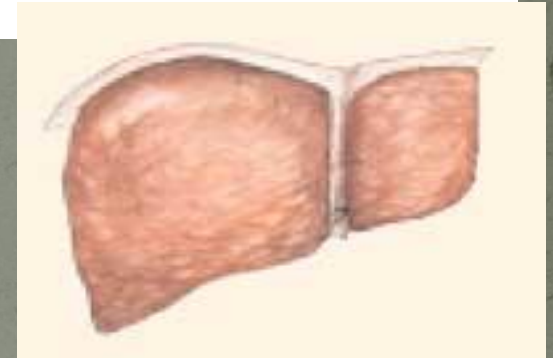
- постнекротический
- билиарный
- портальный

Этиология:

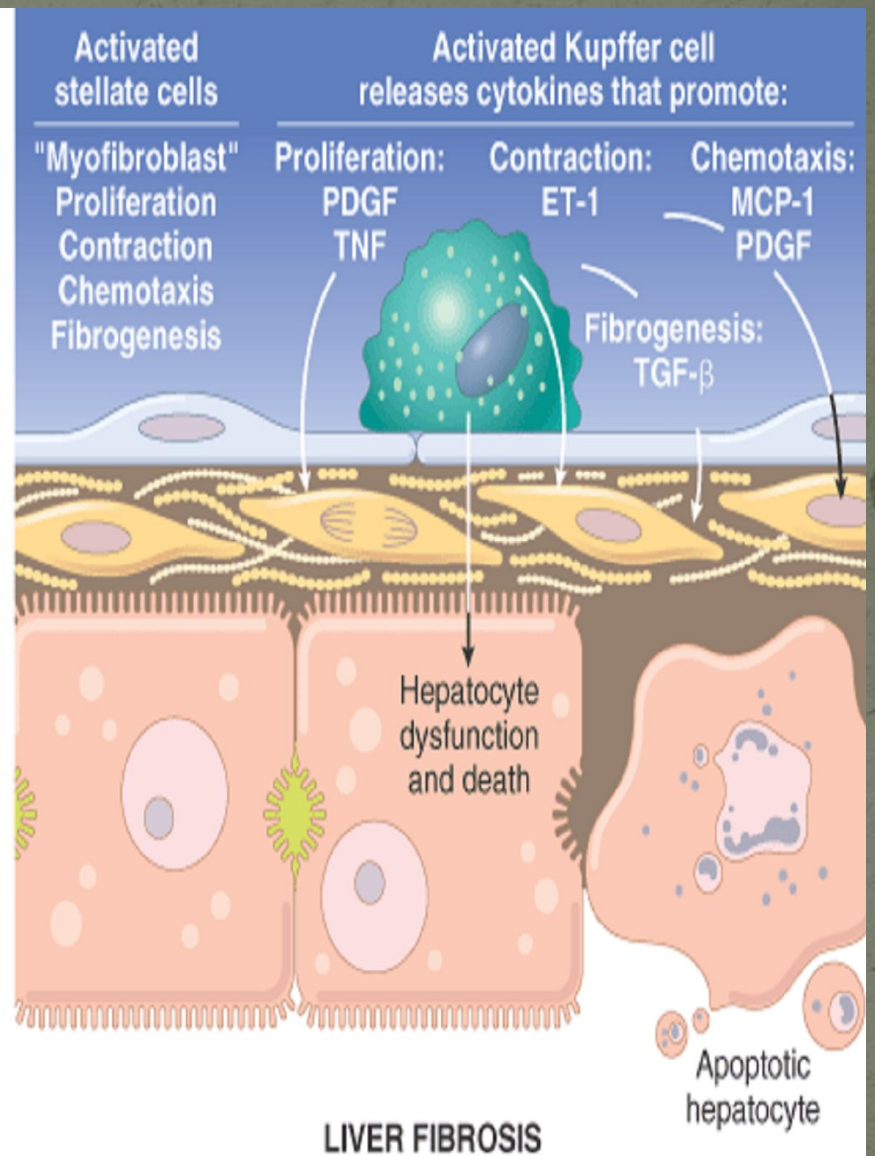
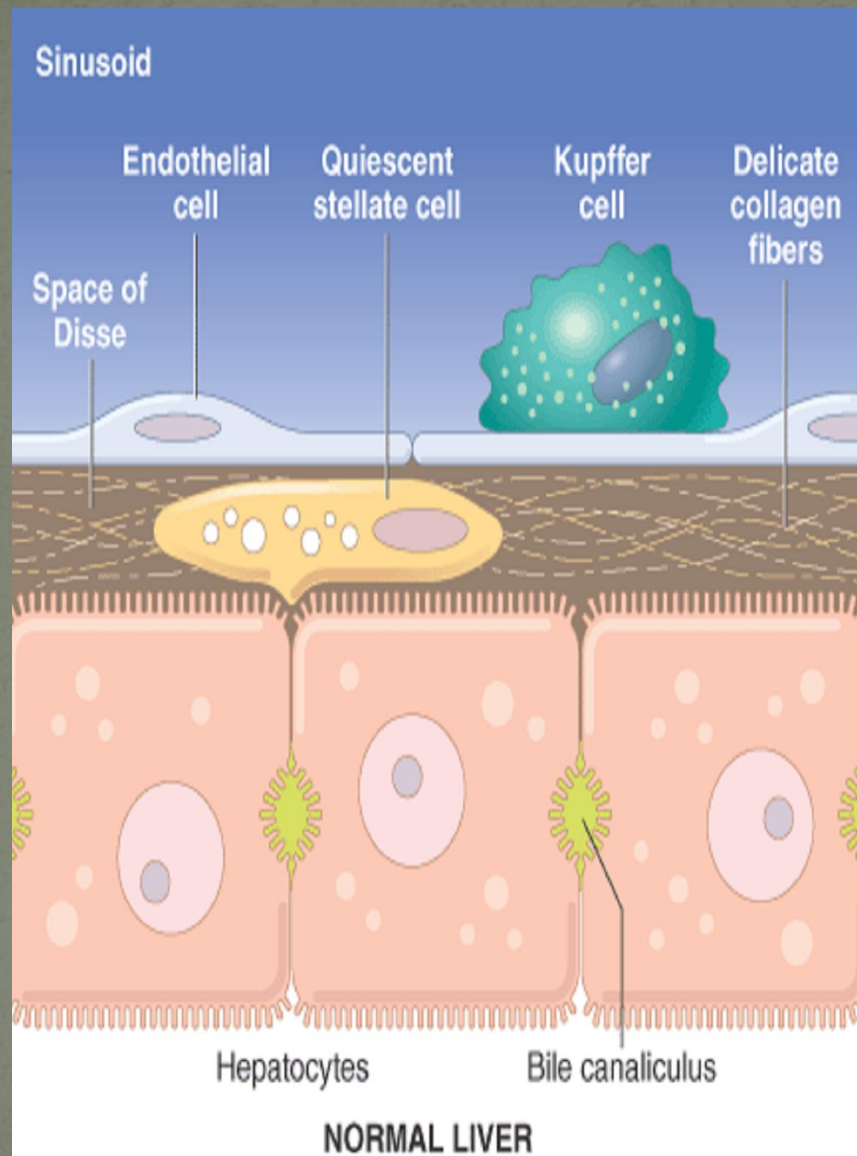
- следствие вирусных гепатитов
- хронический алкоголизм
- аутоиммунные гепатиты
- нарушение метаболизма (гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина, гликогенозы)
- заболевания внутри- и внепеченочных желчных путей (первичные и вторичные билиарные циррозы)



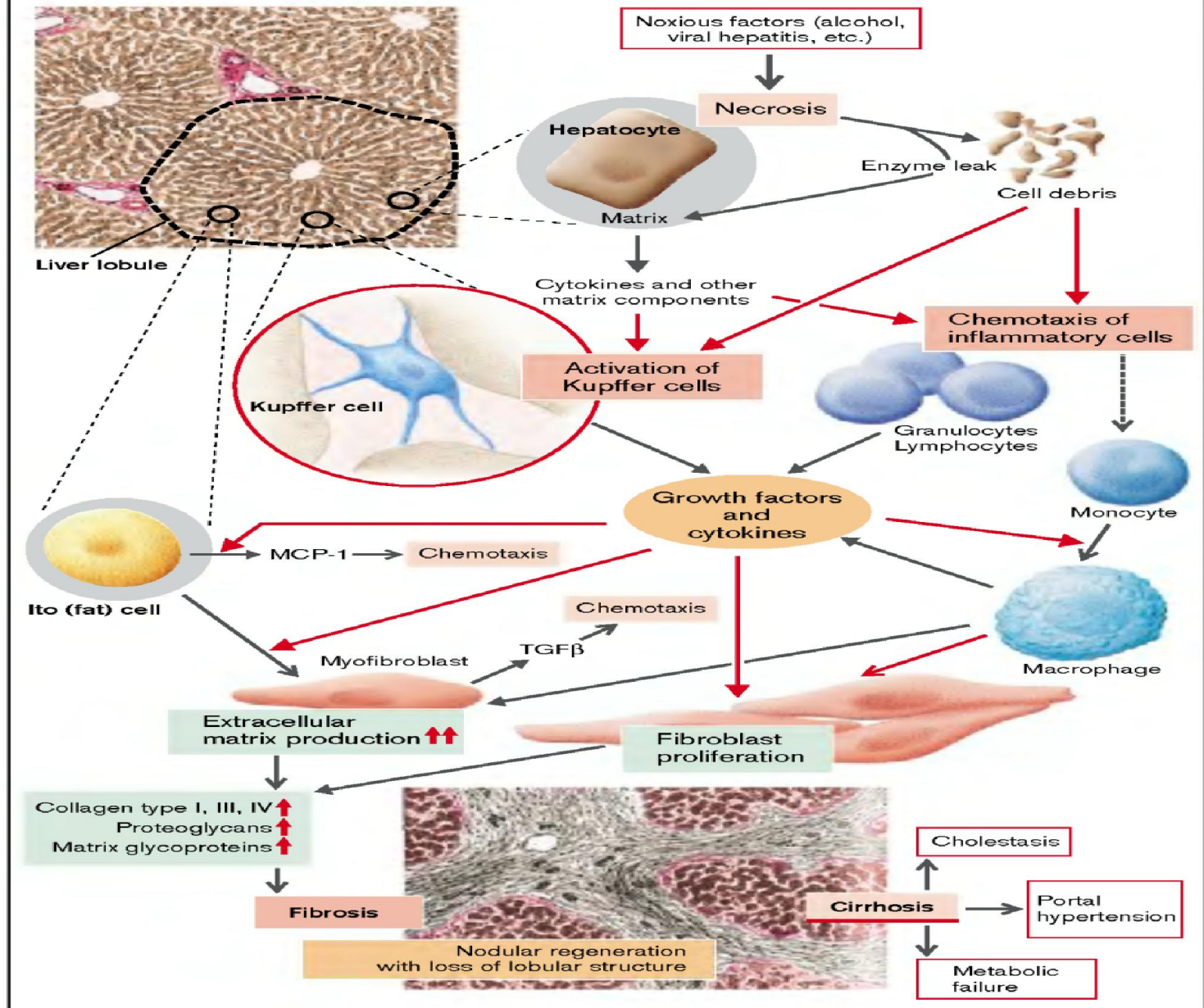
Так выглядит здоровая печень

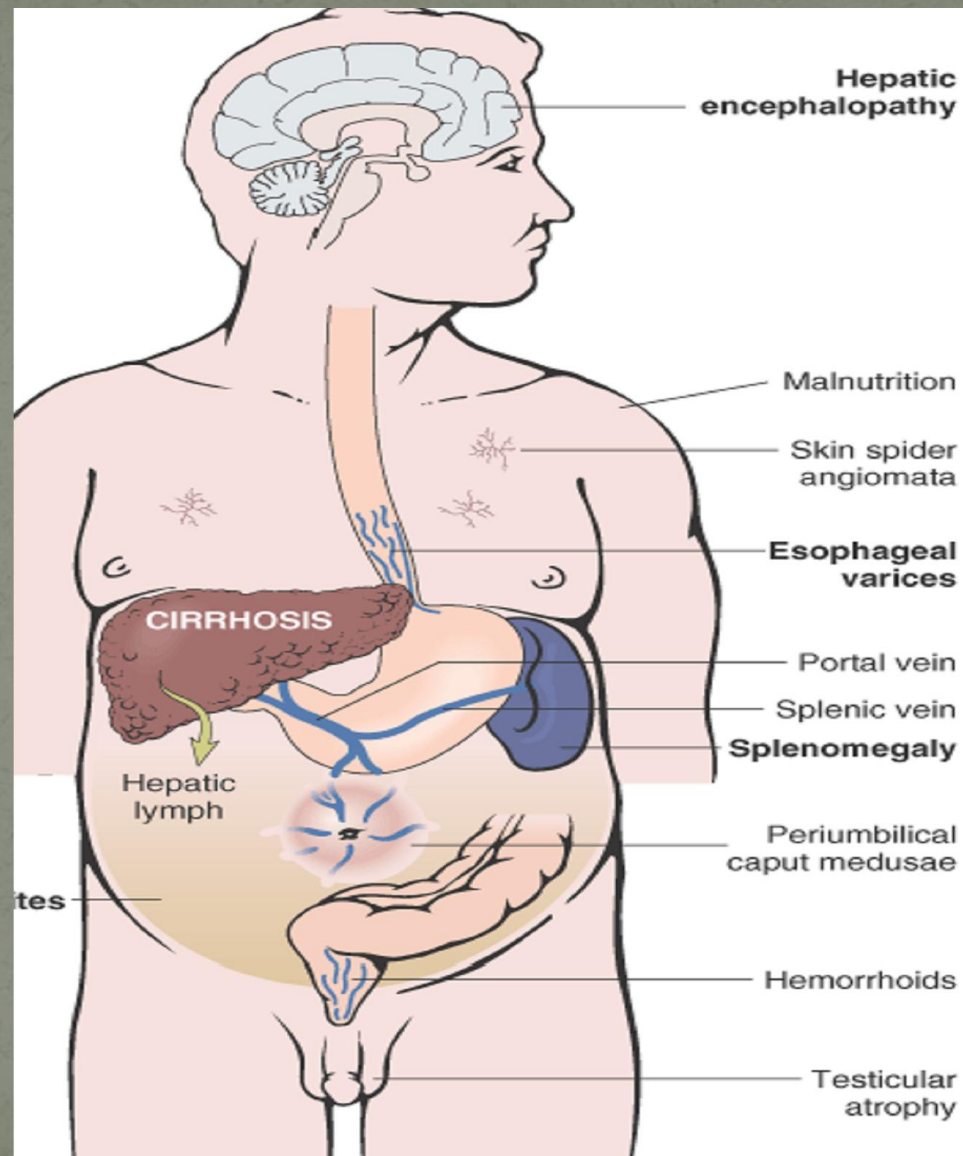


Так выглядит печень при циррозе



A. Fibrosis and Cirrhosis of the Liver





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 лифоциркуляции
- с возможным дефицитом натрийуретического гормона, вырабатываемого печенью.



Проявления цирроза

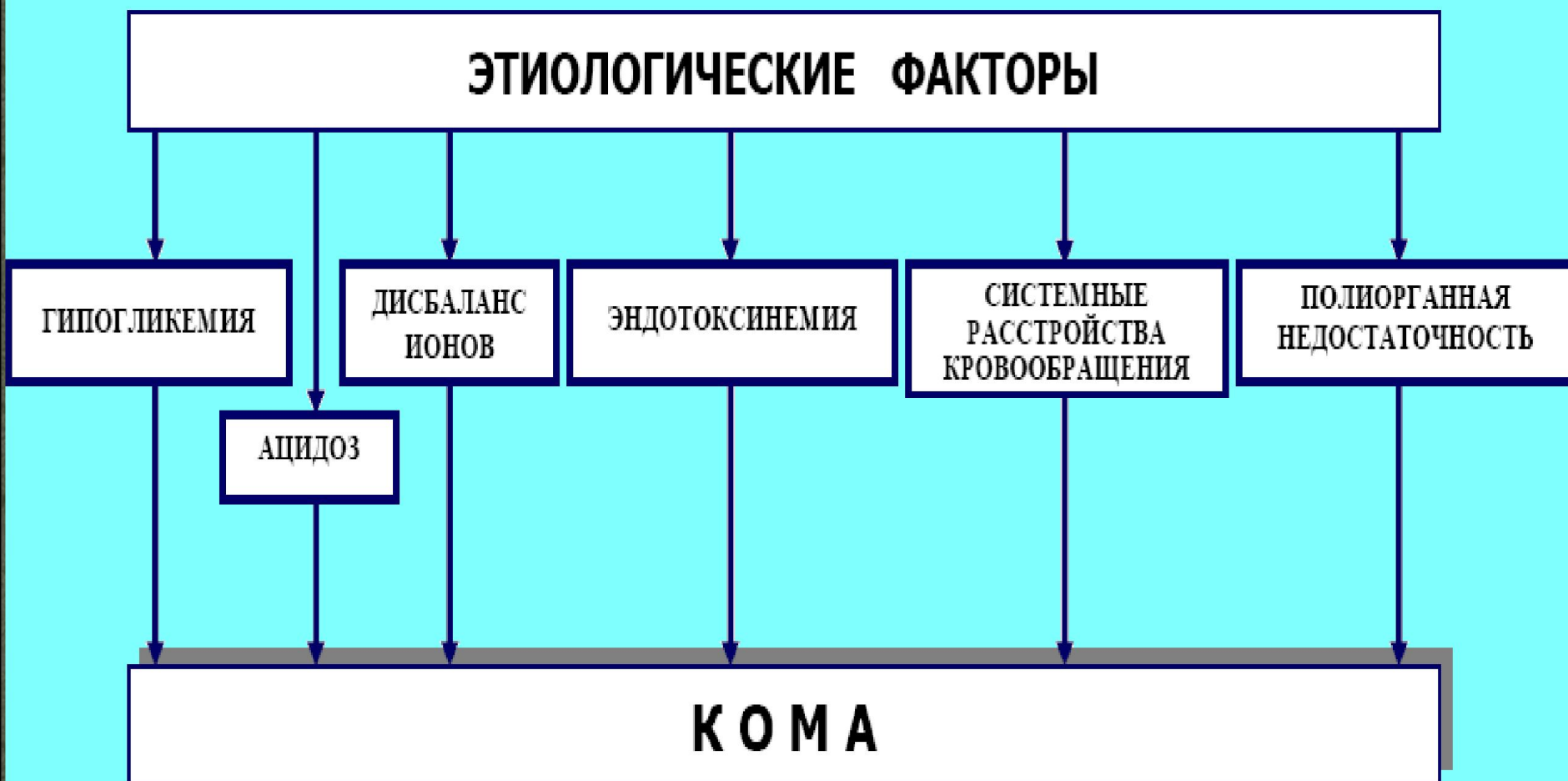
- ☞ Паренхиматозная желтуха и геморрагический диатез (кровоточивость слизистой носа и десен, подкожные петехии и кровоизлияния).
- ☞ Диспротеинемия (гипоальбуминемия, гипер-γ-глобулинемия), повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации прямого билирубина в крови, ↑ СОЭ.
- ☞ Гипернатриемия, 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



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

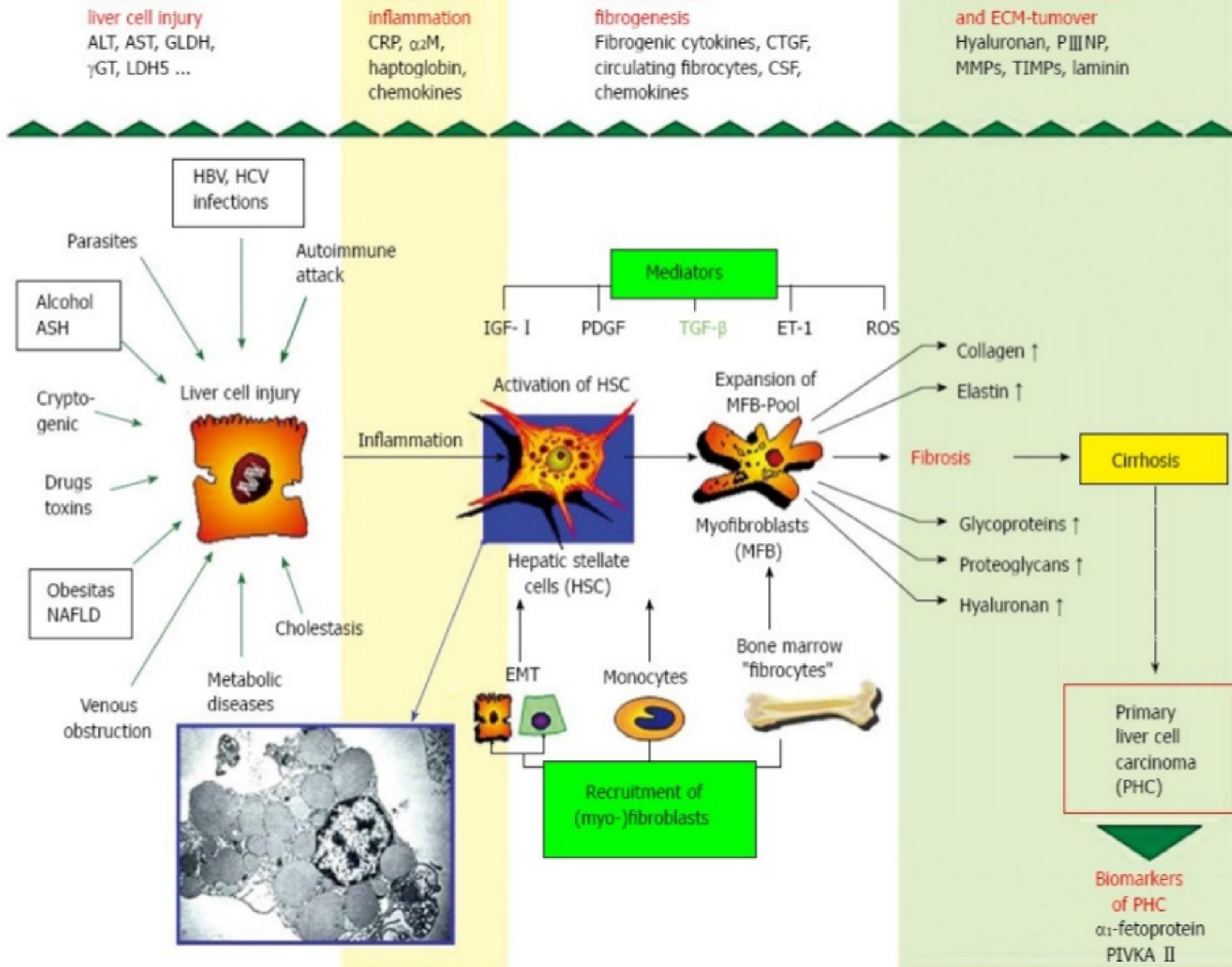
- аммиак
- белковые метаболиты
- жирные кислоты с короткой цепью –бутират, валерат
- производные пировиноградной и молочной кислоты
- аминокислоты
- ложные нейромедиаторы - тирамин, октопамин,

может развиваться на фоне:

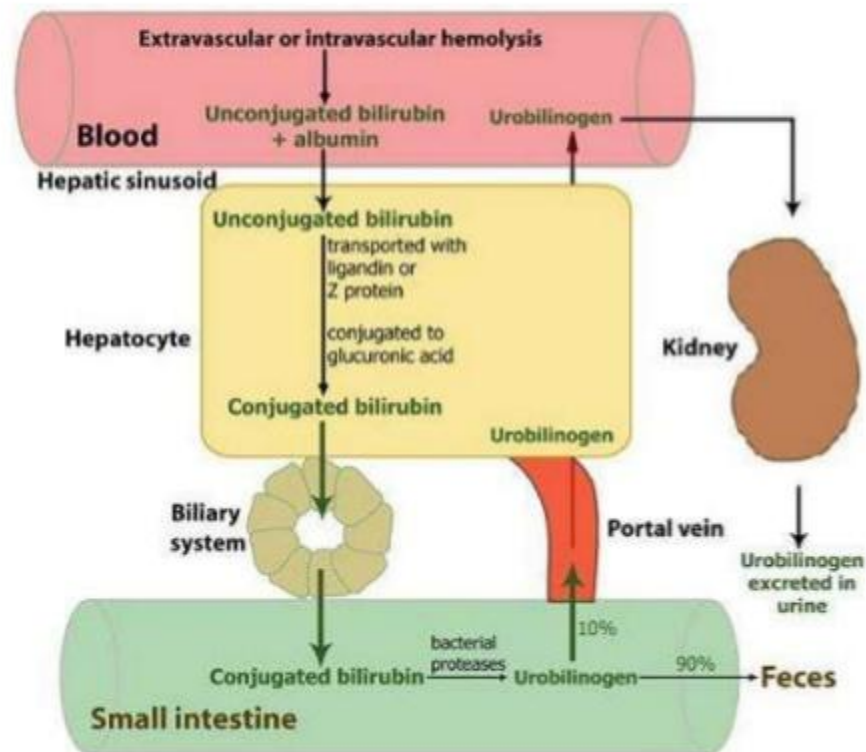
- тяжелого вирусного гепатита
- токсической дистрофии
- циррозе печени
- при остром нарушении печеночного кровообращения
- при травмах печени

- 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



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 $> 30\text{-}35$ мкмоль/л.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ

Надпеченочная

Подпеченочная

Печеночная

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ

Жильбера

Криглера-Найяра

Дабина-Джонсона

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ МЕТАБОЛИЗМА БИЛИРУБИНА

ГЕМОГЛОБИН, МИОГЛОБИН, ЦИТОХРОМЫ КЛЕТОК

Г Е М

гемоксидаза

БИЛИВЕРДИН

биливердинредуктаза

БИЛИРУБИН НЕКОНЬЮГИРОВАННЫЙ

БИЛИРУБИН + АЛЬБУМИНЫ

БИЛИРУБИН

глюкоронилтрансфераза

БИЛИРУБИН - МОНОГЛЮКУРОНИД

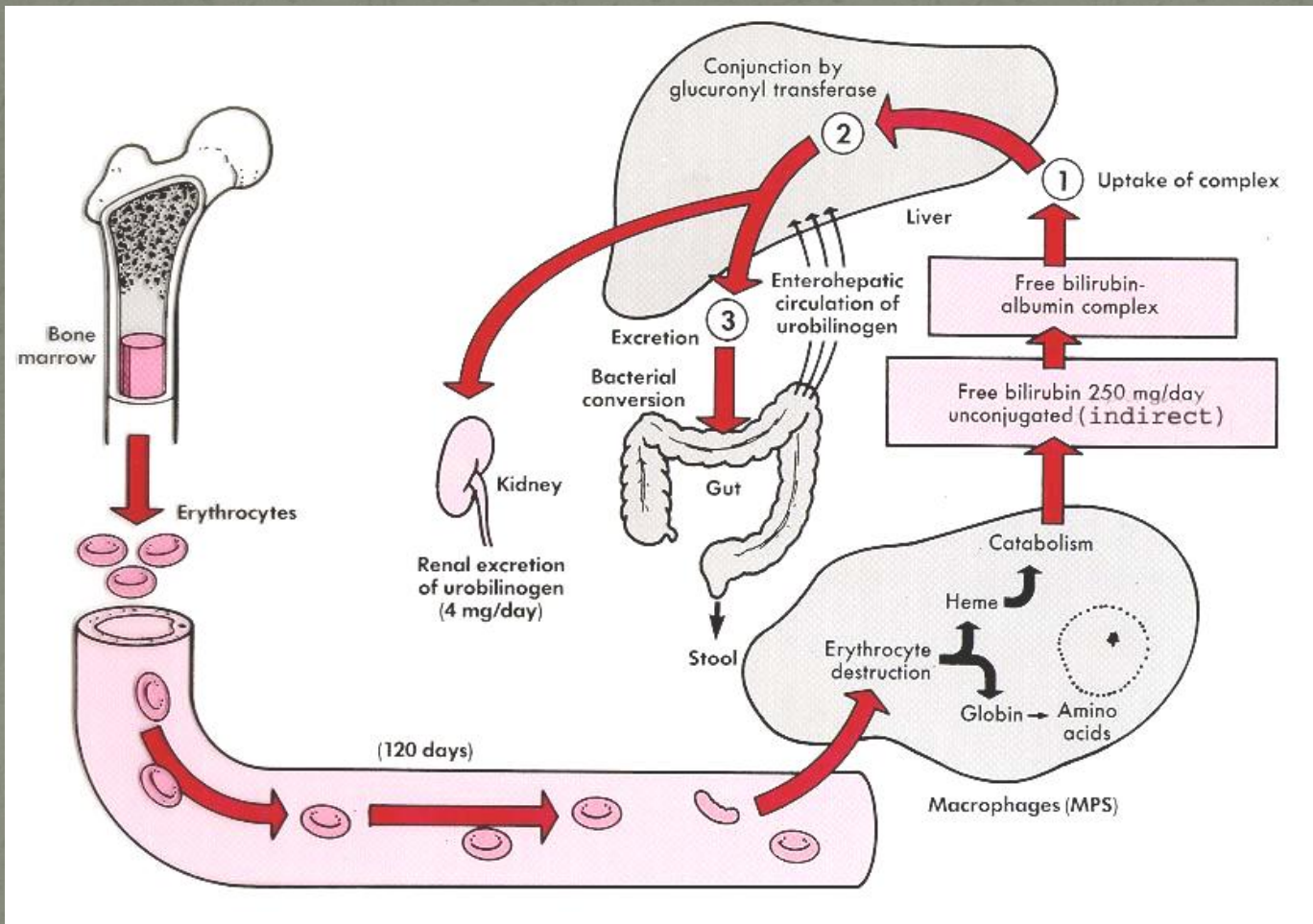
БИЛИРУБИН - ДИГЛЮКУРОНИД

ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИЕ ПУТИ

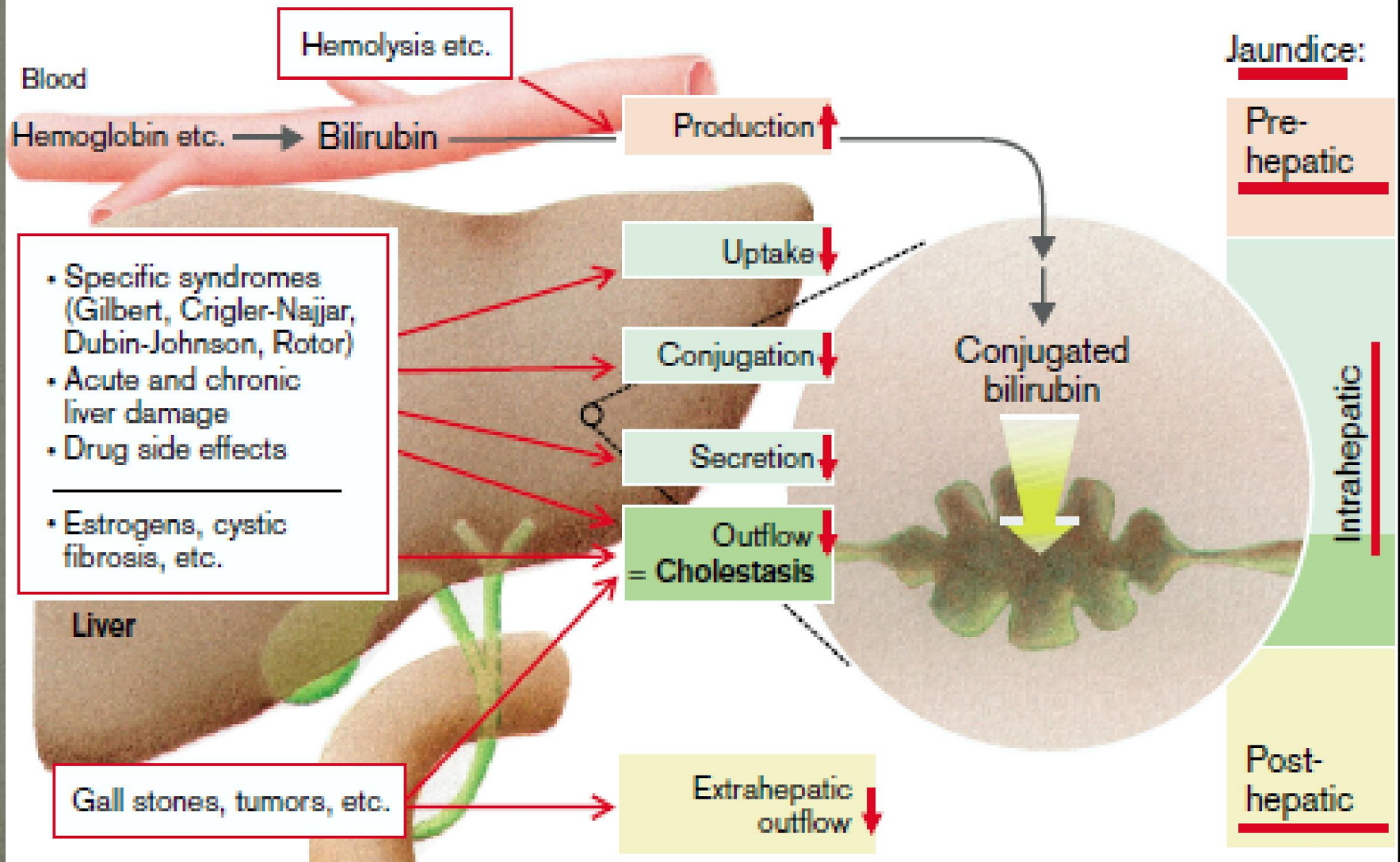
КЛЕТКИ СИСТЕМЫ
МОНОНУКЛЕАРНЫХ
ФАГОЦИТОВ

ПЛАЗМА КРОВИ

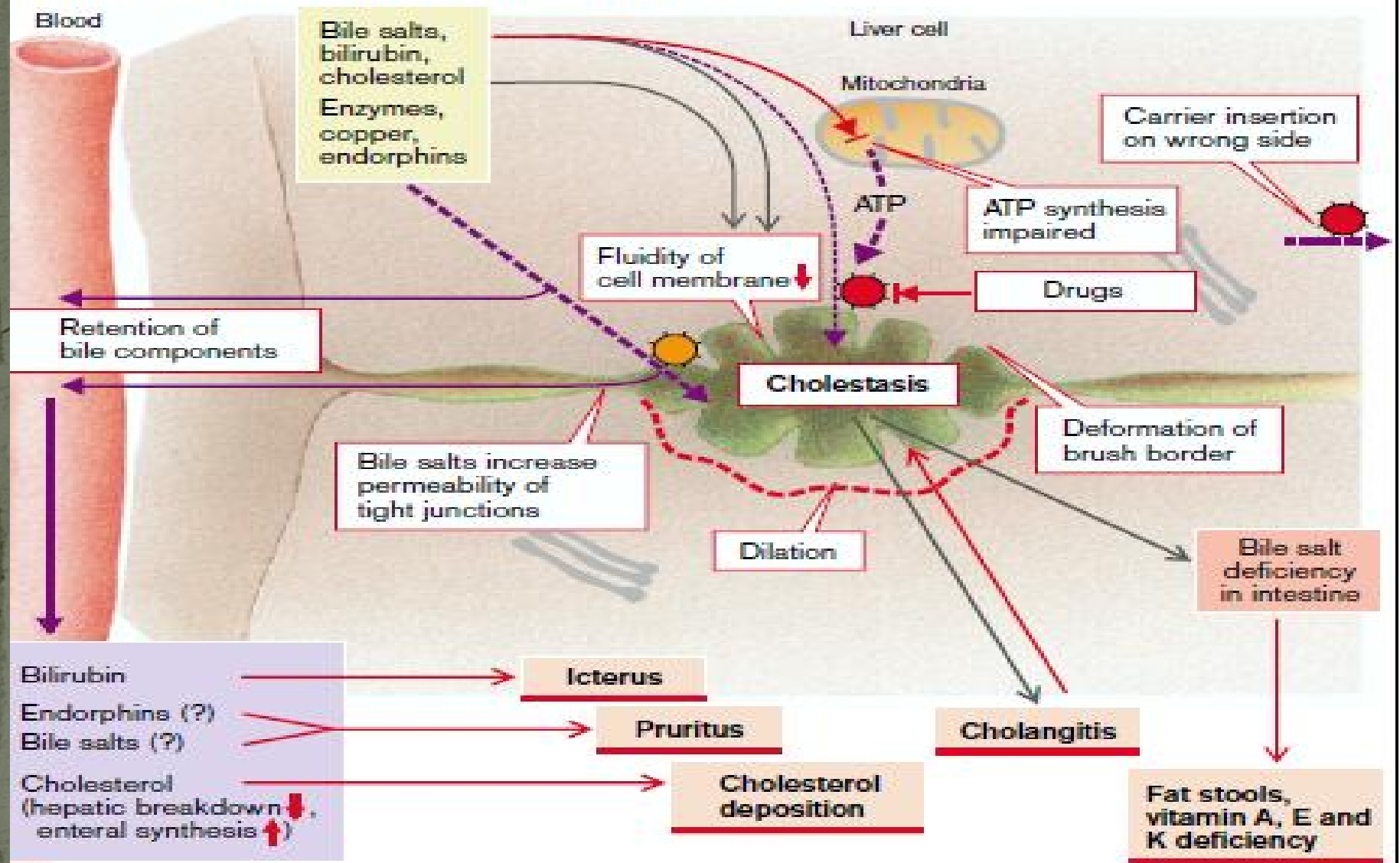
ГЕПАТОЦИТЫ



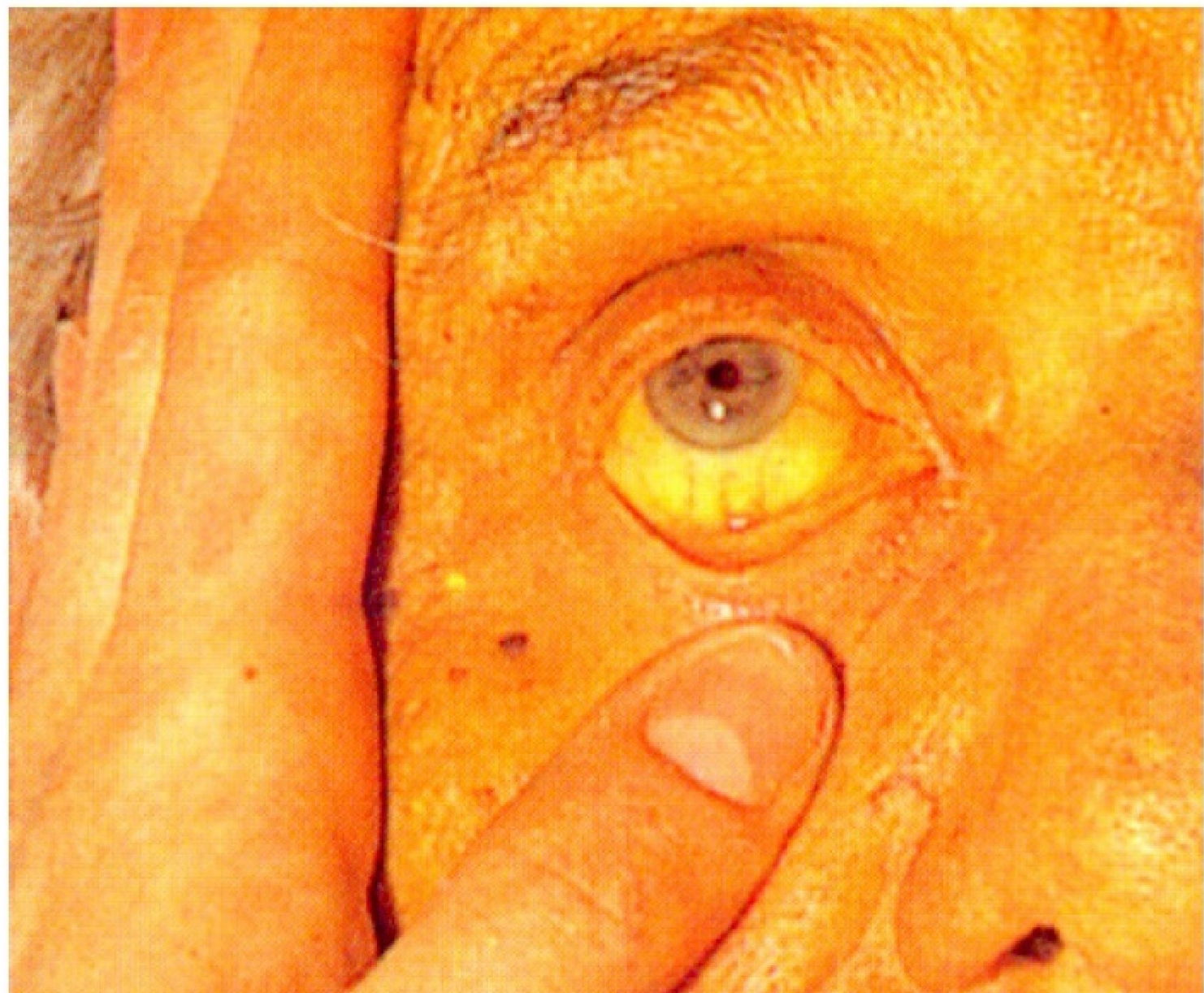
A. Types of Jaundice



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), сопровождающегося 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

ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

УРОБИЛИНОГЕНЕМИЯ,
-УРИЯ

ПОВЫШЕНИЕ В КРОВИ
УРОВНЯ
НЕКОНЬЮГИРОВАННОГО
БИЛИРУБИНА

УВЕЛИЧЕНИЕ
УРОВНЯ
СТЕРКОБИЛИНА В
КРОВИ, МОЧЕ,
КАЛЕ

ГЕМИЧЕСКАЯ
ГИПОКСИЯ

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.