

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

К. Н. Грищенко, Ф. И. Висмонт

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.36-002-092 (075.8)

ББК 54.13 я 73
Г 85

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 17.02.2010 г., протокол № 6

Р е ц е н з е н т ы: гл. внештат. гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Беларусь д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. Н. Силивончик; гл. внештат. инфекционист Министерства здравоохранения Республики Беларусь, зав. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета д-р мед. наук, проф. И. А. Карпов

Грищенко, К. Н.

Г 85 Патологическая физиология печени : учеб.-метод. пособие / К. Н. Грищенко, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2010. – 23 с.

ISBN 978-985-528-135-2.

Освещаются ключевые вопросы этиологии и патогенеза основных видов патологии печени. Особое внимание уделяется общим закономерностям нарушений функций печени и их компенсации. С современных позиций дана патофизиологическая характеристика основных синдромов патологии печени, их клинических проявлений. Приведены задания и тесты для самоконтроля.

Предназначено для студентов 3-го курса всех факультетов.

УДК 616.36-002-092 (075.8)
ББК 54.13 я 73

ISBN 978-985-528-135-2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Мотивационная характеристика темы

Общее время занятий: 3 академических часа для студентов лечебного, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов; 2 академических часа для студентов стоматологического факультета.

Печень представляет собой важнейший железистый орган, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма. Она была названа «большой химической лабораторией» (К. Людвиг). Это уникальный и сложно функционирующий орган, являющийся центральным в метаболизме белков, углеводов, жиров и играющий важную роль в пищеварении, кроветворении, гемокоагуляции, процессах детоксикации. Патология печени сложна и многообразна, нередко сопутствует патологии других органов. С ней часто сталкиваются врачи разных специальностей, и для клинициста знание этой патологии имеет существенное значение.

Издание содержит современные сведения об этиологии и патогенезе печеночной патологии. Патологические процессы в печени рассматриваются с учетом сложности ее структурно-функциональной организации, в том числе особенностей нервно-гуморальной. Описаны основные симптомы и синдромы патологии печени, дается их патофизиологическая оценка. Приводятся современные классификации желтух, гепатитов, печеночной недостаточности.

Необходимость издания учебно-методического пособия обусловлена стремлением авторов преподнести студентам в наиболее доступной и систематизированной форме обширный материал, в котором учтены достижения медицинской и биологической наук.

Цель занятия: изучить причины и механизмы основных патологических процессов в печени, синдромов ее патологии, их клинические проявления; дать им патофизиологическую характеристику.

Задачи занятия:

1. Изучить:

- определения понятий «гепатит», «желтуха», «цирроз печени», «печеночная недостаточность», «печеночная кома», «портальная гипертензия»;
- общую этиологию и патогенез основных патологических процессов в печени;
- механизмы возникновения и клинические проявления основных синдромов патологии печени;
- виды печеночной недостаточности по происхождению, скорости возникновения и развития, масштабу и обратимости повреждения;
- патогенез холестатической, печеночно-клеточной, сосудистой и смешанной печеночной недостаточности;

- основные проявления нарушений углеводного, белкового, липидного, водно-электролитного обмена, гормональной регуляции состава и физико-химических свойств крови при печеночной недостаточности;
- патогенез печеночных ком;
- механизмы формирования портальной гипертензии, ее основные проявления (асцит, гепатолиенальный, гепаторенальный синдромы, «caput medusae»);
- механизмы компенсации портальной гипертензии;
- этиологию и патогенез вирусных, аутоиммунных и токсических гепатитов.

2. Научиться:

- самостоятельно формулировать выводы о наличии и виде типовой патологии печени;
- грамотно трактовать роль компенсаторных реакций организма при различных видах патологии печени;
- обосновывать заключение о причинах и механизмах нарушений метаболизма при печеночной недостаточности, их клинических проявлениях;
- трактовать диагностическую значимость изменений основных показателей печеночного метаболизма по биохимическому анализу крови;
- решать ситуационные задачи по патологической физиологии печени.

3. Ознакомиться:

- с особенностями патогенеза некоторых наследственных заболеваний печени (гемахроматоз, синдромы Жильбера, Ротора, Дабина–Джонсона, Криглера–Найяра);
- клиническими проявлениями нарушенных функций печени;
- принципами диагностики заболеваний печени.

Требования к исходному уровню знаний. Студент должен знать морфологию и физиологию гепатобилиарной системы, биохимические процессы, протекающие в печени, их особенности.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение и функции печени и желчных путей.
2. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения органов брюшной полости и малого таза.
3. Обмен билирубина.
4. Биохимические аспекты метаболизма белков, липидов, углеводов, витаминов и гормонов в печени.
5. Механизмы гемостаза. Свертывающая и противосвертывающая системы.
6. Биохимические аспекты печеночной детоксикации.

7. Общие механизмы регуляции функций печени.
8. Микробиология вирусов гепатита, биология паразитарных поражений печени.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Общая этиология и патогенез патологических процессов в печени.
2. Основные синдромы при патологии печени и желчных путей.
3. Определение понятия «желтуха», этиология и патогенез механических, паренхиматозных и гемолитических желтух.
4. Обмен билирубина при различных видах желтух.
5. Определение понятия и основные проявления синдромов холемии, ахолии и гиперхолии при желтухах различных видов.
6. Нарушения барьерной и дезинтоксикационной функций печени.
7. Гепатиты и цирроз печени. Аутоиммунный гепатит. Определение, этиология, патогенез, принципы диагностики.
8. Синдром портальной гипертензии. Определение, клинические симптомы.
9. Патогенетическая оценка коллатерального кровообращения при портальной гипертензии.
10. Патогенез асцита при портальной гипертензии.
11. Печеночная недостаточность. Определение, этиология, патогенез, лабораторные и клинические проявления.
12. Печеночная кома. Определение, виды. Патогенез.

Основные понятия темы

Гепатит — воспаление печени, которое обычно возникает в результате вирусной инфекции или интоксикации.

Цирроз печени — диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, что приводит к образованию структурно аномальных узлов.

Печеночная недостаточность — состояние, возникающее вследствие стойкого снижения или полной потери одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Печеночная кома — экстремальное состояние организма, возникающее как исход печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии, характеризующееся потерей сознания, отсутствием рефлексов и нарушением основных функций органов.

Желтушный синдром характеризуется избыточным содержанием в крови и интерстициальной жидкости компонентов желчи (включая желчные пигменты), а также окрашиванием в желтый цвет кожи, слизистых оболочек и мочи.

Гемохроматоз — HLA-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное дефектом гена HFE шестой хромосомы и связанное с необычно высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой, что приводит к патологической депозиции избытка железа в печени, сердце, поджелудочной железе и других органах.

Общая этиология патологических процессов в печени

Наиболее частыми причинами повреждения печени являются:

- а) вирусы гепатита А, В, С, D, G и TTV, а также вирусы желтой лихорадки, герпеса и др.;
- б) микроорганизмы (пневмококки, стрептококки, риккетсии и спирохеты);
- в) паразитарные поражения (шистосомоз, клонорхоз, описторхоз, фасциолез и др.);
- г) токсические поражения:
 - алкоголем;
 - лекарствами (после применения антибиотиков, сульфаниламидов, наркотических анальгетиков, цитостатиков, противотуберкулезных препаратов и др.);
 - промышленными ядами (четырехлористый углерод, бензол, толуол, фосфорорганические соединения, хлороформ, нитрокрашки, кислоты, щелочи, свинец, мышьяк);
 - грибными ядами (афлатоксины плесневых грибов, фаллоин и фаллоидин бледной поганки);
- д) метаболические расстройства (гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, гликогенозы, галактоземия, врожденный тирозиноз);
- е) гипоксия (циркуляторная, тканевая, субстратная);
- ж) неоплазмы;
- з) холестаза;
- и) обструкция печеночных вен (веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда–Киари);
- к) аутоиммунные поражения (аутоиммунный гепатит);
- л) наследственная патология печени (гемохроматоз и др.);
- м) эндокринопатии (гипокортицизм, патология паращитовидных желез);
- н) гипо- и дисвитаминозы (особенно E, D, A).

Общие механизмы повреждения гепатоцитов

Воздействие этиологических факторов на клетки печени приводит к следующему:

- а) повреждение мембран гепатоцитов;
- б) активация свободнорадикальных реакций и процессов перекисного окисления липидов;
- в) индукция ферментных систем мембран и лизосомальных гидролаз;
- г) активация иммунопатологических процессов;
- д) развитие воспаления.

Перечисленные механизмы индуцируют разрушение клеток печени, способствуют выходу их содержимого в интерстиций, в том числе различных гидролитических ферментов, что в свою очередь дополнительно потенцирует воспалительные, иммунопатологические и свободнорадикальные реакции. При массивном поражении клеток печени развивается *печеночная недостаточность*.

Основные синдромы патологии печени

Синдром нарушенного питания (ухудшение аппетита, тошнота, боли в животе, неустойчивый стул, похудение, появление анемии). В основе этого синдрома лежат нарушения обменных процессов. Часто имеет место специфический «печеночный» запах изо рта *«foetor hepaticum»*, который связан с выделением метилмеркаптана. Это вещество образуется при нарушении в печени процессов деметилирования метионина и может содержаться в выдыхаемом воздухе.

Геморрагический синдром. Вследствие снижения активности синтеза в печени белков свертывающей системы крови (фибриногена и др.) и патологии сосудистой стенки возникают «печеночные звездочки», часто кровотечения, возможно развитие ДВС-синдрома.

Синдром эндокринных расстройств. Наблюдается снижение либидо, бесплодие, гинекомастия, атрофия яичек, молочных желез, матки, нарушение менструального цикла, что обусловлено накоплением эстрогенов или снижением их инактивации, нарушением функций гипофиза, накоплением в организме вазоактивных веществ. Возможно развитие сахарного диабета и вторичного альдостеронизма.

Синдром нарушенной гемодинамики. Накопление гистаминоподобных и других вазоактивных веществ (глюкагон, вазоинтестинальный пептид, субстанция P, монооксид азота и др.) приводит к вазодилатации (компенсаторное повышение сердечного выброса в сочетании с гипотензией) и обуславливает отечно-асцитический синдром.

Отечно-асцитический синдром при прогрессировании печеночной недостаточности, возникающий вследствие снижения синтеза альбуминов и падения онкотического давления, а также развития вторичного гиперальдостеронизма, приводит к значительному уменьшению объема циркулирующей крови с последующим снижением венозного возврата к сердцу и развитию недостаточности кровообращения. Последнее приводит к дефициту перфузии ряда внутренних органов, в том числе почек, где в условиях ишемии, ацидоза активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система с развитием в последующем **гепаторенального синдрома**. Этот синдром проявляется симптомами артериальной гипертензии, отеками, олигурией и прогрессирующей энцефалопатией.

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия — клинический синдром, который гемодинамически определяется как патологическое повышение градиента портального давления (разница давления между портальной веной и системно циркулирующей или нижней полой веной) и характеризуется формированием портосистемных коллатералей, которые шунтируют портальный венозный ток крови и отводят его в системный кровоток в обход печени. Наиболее частыми причинами портальной гипертензии являются цирроз печени, шистосомоз, туберкулез печени, опухоли печени, лейкозы и гемохроматоз. Длительно текущая портальная гипертензия нередко приводит к дистрофии печени и ее недостаточности.

Главным звеном в патогенезе портальной гипертензии является застой крови в системе воротной вены. Компенсаторное развитие коллатерального кровообращения частично обеспечивает отток крови через анастомозы воротной вены с полыми венами, печеночной артерией и через новообразованные сосуды с печеночными венами. Различают три группы анастомозов: верхняя — в области кардии пищевода, средняя — на передней брюшной стенке и нижняя — в области ампулы прямой кишки. При прогрессировании процесса вены в области анастомоза варикозно расширяются, что приводит к кровотечениям. Застой крови в органах брюшной полости обуславливает изменение их функций, нарушение общей гемодинамики и асцит (скопление жидкости в брюшной полости). Как правило, наблюдается увеличение размеров селезенки (*гепатолиенальный синдром, гиперспленизм*), как следствие повышения давления в селезеночных венах, как и во всей системе воротной вены. Гиперспленизм проявляется усилением кроворазрушения, что приводит к укорочению срока жизни форменных элементов и развитию анемии.

Желтушный синдром

Желтуха связана с патологией печени и желчных путей или с усиленным гемолизом эритроцитов. Видимая желтуха появляется при гипер-

билирубинемии более 35 мкмоль/л. Принято различать билирубинофильные и билирубинофобные ткани. Кожа, слизистые оболочки и внутренняя стенка кровеносных сосудов окрашиваются наиболее сильно. Роговица глаза, хрящ, нервная ткань обычно окрашиваются слабо. Слюна, желудочный сок, слезная жидкость, как правило, не бывают желтыми.

Для развития желтухи основными являются следующие факторы:

- 1) избыточное накопление билирубина в гепатоцитах;
- 2) нарушение захвата и транспорта билирубина в гепатоцитах;
- 3) дефект каналикулярной экскреции билирубина в желчь или обструкция основных желчных протоков, препятствующая его поступлению в кишечник.

Различают три типа желтухи: надпеченочную, печеночную и подпеченочную (табл. 1). Во всех трех случаях отмечается гипербилирубинемия.

Надпеченочная желтуха, не связанная с поражением печени, возникает в связи с повышенным гемолизом эритроцитов и нарушением метаболизма билирубина. При усиленном разрушении эритроцитов отмечается повышенная выработка непрямого билирубина. При этом печень не справляется ни с процессом конъюгации, ни с транспортом образующегося в избытке билирубина, что может привести к увеличению его концентрации в крови. Речь идет также и об увеличении содержания и конъюгированной фракции в крови, так как при повышенном поступлении непрямого билирубина компенсаторно усиливается конъюгация его в клетках печени, увеличивается транспорт связанного билирубина в кровь. Накопление в крови желчных кислот и пигментов не происходит, так как отток желчи свободен. В некоторых случаях (цирроз, опухоли, инфекции) одновременно могут определяться как повышенный гемолиз эритроцитов, так и нарушения функций печени.

Причины надпеченочной желтухи:

- наследственные энзимопатии (синдромы Жильбера и Криглера–Найяра);
- гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия);
- аутоиммунное повреждение эритроцитов;
- инфекции, сопровождающиеся гемолизом (сепсис);
- интоксикации организма (отравления мышьяком, свинцом и др.);
- действие змеиного яда;
- побочные эффекты ряда лекарственных препаратов (новобиоцин, йодсодержащие контрасты для проведения холецистографии);
- нарушение конъюгации и экскреции билирубина в печени (желтуха новорожденных).

**Типы желтух по патогенезу и их характеристики
(по А. Ф. Блюгеру)**

Тип желтухи	Характеристика основного патологического процесса	Ведущий механизм разви- тия	Нозологические формы и синдромы
Надпеченочная	Повышенный распад эритроцитов	Повышенное образование несвязанного билирубина, недостаточность функции его захвата печенью	Гемолитическая желтуха, гематомы, инфаркты
Печеночная	Поражение гепатоцитов (и холангиол)	Нарушение экскреции и захвата билирубина, регургитация билирубина	Печеночно-клеточная желтуха при остром и хроническом гепатитах, циррозе
		Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Холестатическая желтуха при холестатическом гепатозе, первичном билиарном циррозе, печеночно-клеточном поражении
		Нарушение конъюгации и захвата билирубина	Энзимопатическая желтуха при синдромах Жильбера и Криглера–Найяра, физиологической и других желтухах новорожденных
		Нарушение экскреции билирубина	Синдромы Дабина–Джонсона и Ротора
Подпеченочная	Нарушение проходимости желчных протоков	Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Интраканаликулярная закупорка камнем, опухолью, паразитами, воспалительным экссудатом. Экстраканаликулярная закупорка опухолью, эхинококком и др.

Печеночная желтуха (паренхиматозная, гепатоцеллюлярная) развивается при острых и хронических заболеваниях печени любой этиологии (вирусной, алкогольной, аутоиммунной), а также при тяжело протекающих инфекциях (тифы, малярия, острая пневмония), сепсисе, отравлениях грибами, фосфором, хлороформом и другими ядами. Она возникает в результате поражения гепатоцитов. При этом клетки печени выделяют желчь в кровеносные и лимфатические сосуды. Возможно и обратное всасывание в кровь желчи из желчных протоков. В крови отмечается гипербилирубинемия за счет как связанного, так и несвязанного билирубина, что обусловлено снижением активности глюкуронилтрансферазы в поврежденных клетках и нарушением образования глюкуронидов билируби-

на. Моча становится темного цвета, что связано с билирубинемией (за счет прямого билирубина) и уробилирубинурией (нарушено превращение уробилирубиногена, всасывающегося в кровь из тонкой кишки и поступающего в печень). В моче также обнаруживаются следы стеркобилина и желчные кислоты.

В результате лекарственных поражений печени, развития вирусного или алкогольного гепатитов может возникнуть холестатический гепатит. Также способствует возникновению внутрипеченочного холестаза прием таких препаратов, как аллопуринол и сульфаниламиды, гиперэстрогемия (например, при беременности или приеме оральных контрацептивов). Для синдрома внутрипеченочного холестаза характерны желтуха, потемнение мочи, светлый кал, кожный зуд. Изредка обнаруживаются гепато- и спленомегалия. Состояние сопровождается повышением в крови активности щелочной фосфатазы, увеличением уровня конъюгированного билирубина, холестерина, фосфолипидов, α -, β - и γ -глобулинов. Прием стероидных гормонов (преднизолон) в течение 5 дней приводит к выраженному снижению билирубинемии и улучшению состояния пациентов, чего не бывает при подпеченочной желтухе.

Подпеченочная желтуха (механическая, обструктивная) развивается при возникновении препятствия току желчи по внепеченочным желчным протокам. Причины такой желтухи следующие:

- нарушение желчевыделения в результате расстройств нервной и гуморальной регуляции;
- обтурация либо печеночного, либо общего желчного протоков, большого дуоденального сосочка камнями, паразитами, экзофитной опухолью; сдавление протоков опухолью или спайками;
- сдавление желчных протоков опухолью других органов, кистами, увеличенными лимфоузлами;
- атрезия (гипоплазия) желчных путей.

Механическое препятствие оттоку желчи приводит к ее застою, разрыву желчных капилляров и поступлению желчи в кровь, что обуславливает гипербилирубинемия (свыше 20,5 мкмоль/л прямого билирубина, может быть 850 мкмоль/л и более), желтушность кожи и слизистых оболочек, повышение в крови уровня желчных кислот, обладающих токсическими свойствами (холалемия), выделение значительных количеств желчных кислот и билирубина с мочой (холалурия и билирубиноурия), нарастающую гиперхолестеринемия с отложениями холестерина в коже (формирование ксантом). Моча становится темного цвета (цвета пива). В целом симптомы сходны с таковыми при внутрипеченочном холестаза, но доминирует триада клинических признаков: боль, желтуха и лихорадка.

Холалемия лежит в основе развития *холемического синдрома*. К его проявлениям относятся: брадикардия и гипотензия (вследствие вагото-

нии), астения, раздражительность, депрессии, кожный зуд, лизис эритроцитов и лейкоцитов, снижение свертываемости крови, воспалительные изменения в тканях.

Полная обтурация просвета желчевыводящих путей приводит к *ахолическому синдрому* (ахолия — непоступление желчи в кишечник). Из-за отсутствия в составе кишечного сока желчных кислот нарушается активация липазы, не эмульгируются жиры, не образуются растворимые комплексы желчных кислот с жирными кислотами, в связи с чем 2/3 всех жиров не переваривается, не всасывается и удаляется из организма с калом (стеаторея). Параллельно развиваются авитаминозы из-за нарушения всасывания таких витаминов, как ретинол, токоферол, витамин К. Без последнего не образуется протромбин (удлиняется протромбиновое время (ПВ) и индекс (ПТИ)) и снижается свертываемость крови, что ведет к повышенной кровоточивости. В условиях ухудшения поступления желчи в кишечник нарушается его моторная функция, что проявляется сначала в запорах, а после в поносах, когда из-за снижения бактерицидных свойств кишечного сока усиливаются процессы гниения и брожения в кишечнике. Кал обесцвечен, так как желчные пигменты не поступают в кишечник.

При прогрессировании обтурационной желтухи к ней может присоединиться и печеночная вследствие повреждения гепатоцитов при регургитации желчи, развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность.

Печеночная недостаточность

По **происхождению** различают следующие виды печеночной недостаточности: холестатическая, печеночно-клеточная, сосудистая и смешанная.

Холестатическая связана с длительным нарушением оттока и регургитацией желчи. При этом наблюдается нарушение ее секреции в кишечник. Поражение печени связано с ретроградным давлением скопившейся в желчных протоках желчи, что приводит к их разрыву и прямому токсическому действию желчи.

Печеночно-клеточный вид является результатом первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции. Часто сопровождается повреждением или гибелью значительного количества гепатоцитов. В результате нарушаются в различной степени все функции печени.

Сосудистая печеночная недостаточность имеет место при сниженном, неадекватном кровотоке печени и сопровождается часто интоксикацией организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме — обезвреживающимися клетками печени.

Сосудистая форма моделируется наложением фистул Экка, Экка-Павлова, перевязкой печеночной артерии, воротной и печеночной вен.

Прямая фистула Экка накладывается между воротной и нижней полой венами с последующей перевязкой первой выше соустья. В результате прекращается поступление крови в печень по сосудам системы воротной вены, нарушаются все функции печени.

При наложении *обратной фистулы Экка–Павлова*, в отличие от фистулы Экка, лигируется не воротная вена, а нижняя полая, после чего активно развиваются коллатерали между сосудами систем воротной и полой вен. Необезвреженная кровь, поступающая из кишечника, напрямую проникает в системный кровоток, минуя печень. В последующем часто проводится экстирпация печени.

При перевязке печеночной артерии может развиваться инфаркт печени, что создает условия для инфицирования ее ткани кишечной микрофлорой и для прогрессирования печеночной недостаточности.

Перевязка всех афферентных сосудов (деваскуляризация печени) приводит к развитию фульминантной печеночной недостаточности и последующей гибели организма.

По скорости возникновения и развития печеночная недостаточность может быть молниеносной, острой, хронической.

Молниеносная, или фульминантная, печеночная недостаточность — клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени с коагулопатией, развитием печеночной энцефалопатии в течение двух недель со времени появления желтухи.

Острая развивается на протяжении нескольких суток (до 28) после возникновения желтухи.

Хроническая формируется в течение нескольких месяцев или лет.

По масштабу повреждения выделяют парциальную и тотальную печеночную недостаточность.

По обратимости повреждения гепатоцитов печеночная недостаточность бывает обратимая и необратимая.

Обратимая наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия.

Необратимая (прогрессирующая) развивается в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им. Нередко приводит к гибели пациента.

Печеночная недостаточность характеризуется признаками расстройств обмена веществ и функций печени.

Нарушение обмена белков. Нарушение синтеза гепатоцитами альбуминов проявляется диспротеинемией и гипоальбуминемией. Последняя способствует развитию отеков и формированию асцита (в условиях повышения давления крови в сосудах воротной вены).

Торможение синтеза белков системы гемостаза (фибриногена, проконвертина, проакцелерина, протромбина, факторов Кристмаса и Стюар-

та–Прауэр, антикоагулянтных белков С и S) приводит к гипокоагуляции, способствует развитию геморрагического синдрома (кровоизлияний в ткани, кровотечениям).

Нарушение углеводного обмена заключается в снижении активности процессов синтеза и расщепления гликогена, а также глюконеогенеза, что приводит к развитию гепатогенной гипогликемии. Это может быть следствием различных ферментопатий, вызванных патологическими процессами в печени или повышением деградации ферментов, например, при белковом голодании, при изменении нейрогуморальной регуляции ферментативных процессов.

Уменьшение содержания гликогена приводит к недостаточной выработке из него глюкуроновой кислоты и, как следствие, к недостаточности обезвреживающей функции печени. При многих наследственных ферментопатиях, напротив, наблюдается повышенное отложение гликогена в ткани печени, разрастание соединительной ткани и формирование гликогеноза.

Нарушение обмена липидов при поражении печени проявляется в расстройстве процессов синтеза и распада жирных кислот, нейтральных жиров, фосфолипидов, холестерина и его эфиров. Сниженное образование фосфолипидов, ослабленное окисление жирных кислот и повышенное поступление эндогенных липидов в печень приводят к жировой инфильтрации печени (жировая дистрофия, жировой гепатоз), что наблюдается, например, при отравлении некоторыми промышленными ядами, лекарственными препаратами, алкоголем. Патология печени сопровождается также усиленным образованием кетоновых тел. Нарушение синтеза в печеночных клетках липопротеинов низкой и очень низкой плотности (обладающих атерогенными свойствами), а также высокой плотности (оказывающих антиатерогенное действие) может сопровождаться развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза).

Нарушение обмена гормонов и биологически активных веществ. Изменяется синтез гормонов и их транспортных белков, процессы инактивации гормонов и биологически активных веществ (дезаминирование серотонина и гистамина). Так, нарушение образования тирозина из фенилаланина в печени приводит к уменьшению выработки в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы и катехоламинов. Изменение образования транспортного белка транскортина ведет к формированию относительной недостаточности глюкокортикоидов. Патологические процессы в печени, при которых нарушается инактивация таких гормонов, как тироксин, инсулин, кортикостероиды, половые гормоны, ведут к изменению их содержания в крови и развитию соответствующей эндокринной патологии.

Нарушение водно-электролитного обмена. В крови нарастает гиперкалиемия, сопровождающаяся метаболическим, позже смешанным ацидозом, а в клетках увеличивается содержание ионов натрия, кальция и водорода (внутриклеточный ацидоз).

При ряде заболеваний печени, особенно при циррозах, ее *обезвреживающая функция*, как правило, угнетается. Выпадает функция ретикулоэндотелиальной системы, звездчатых макрофагов печени (в частности, «блокада» фагоцитоза продуктами распада клеток), появляются гемодинамические изменения (портокавальные анастомозы, сниженное кровоснабжение печени). Результаты этих нарушений сравнивают с последствиями портокавального шунтирования, когда системный кровоток наполняется продуктами, поступившими из кишечника по воротной вене. Это приводит к эндотоксемии: возникают лихорадка, лейкоцитоз, гемолиз эритроцитов, почечная недостаточность, что особенно выражено при печеночной коме.

Острая и молниеносная печеночная недостаточность представляют собой клинические синдромы патологии печени, характеризующиеся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени у здорового человека. Эти синдромы обычно сопровождаются энцефалопатией, выраженной коагулопатией и другими метаболическими расстройствами. У больных с острой печеночной недостаточностью может развиваться сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная недостаточности. В большинстве случаев острая печеночная недостаточность возникает вследствие острого поражения печени (вирусного или лекарственного), однако может быть первым проявлением болезни Вильсона, аутоиммунного хронического гепатита или суперинфекции HDV больного хроническим гепатитом В.

Прогноз при острой печеночной недостаточности намного хуже, чем при хронической, однако острое поражение печени может быть обратимым, выжившие больные могут полностью выздороветь. Осложнения, опасные для жизни пациентов с печеночной недостаточностью, — бактериальные и грибковые инфекции, отек головного мозга, сердечно-сосудистая, почечная и дыхательная недостаточности, расстройства электролитного обмена и кислотно-основного равновесия, коагулопатия.

Печеночная кома представляет собой наиболее тяжелое проявление функциональной печеночно-клеточной и/или сосудистой недостаточности печени, характеризующееся токсическим поражением центральной нервной системы с глубокими нервно-психическими нарушениями, судорогами, потерей сознания и расстройством жизнедеятельности организма, относится к экстремальным его состояниям. Наиболее часто печеночная кома возникает при вирусном гепатите, токсической дистрофии печени, циррозе, остром расстройстве печеночного кровообращения и синдроме портальной гипертензии.

При нарушении антитоксической функции гепатоцитов или при шунтировании крови из воротной в полые вены в ней накапливаются ток-

сические продукты метаболизма, такие как аммиак, фенолы, токсические полипептиды, тирамин и др. Аммиак соединяется в головном мозге с α -кетоглутаровой кислотой, и в итоге образуется глутаминовая кислота. Таким образом аммиак блокирует участие α -кетоглутаровой кислоты в цикле Кребса. Тирамин, попадая в центральную нервную систему, стимулирует образование нейромедиаторов возбуждающего действия (допамина и норадреналина), что усугубляет неврологическую симптоматику. В пораженной печени снижается активность процессов разрушения альдостерона. Это приводит к вторичному гиперальдостеронизму и гипокалиемии.

Нарушения углеводного, липидного и белкового обмена при заболеваниях печени могут вызывать сдвиг кислотно-основного состояния (обычно в кислую сторону при накоплении кислых метаболитов в крови), а также изменения терморегуляции.

Гепатиты

Гепатиты обычно возникают в результате вирусной инфекции или интоксикации. Причиной вирусного гепатита могут быть различные вирусы (например, герпесвирусы, вирусы гепатита, возбудитель желтой лихорадки). Однако развитие тяжелого поражения печени при этих инфекциях либо непостоянно, либо возникает у пациентов с сопутствующими иммунодефицитами.

Трансплацентарное, парентеральное инфицирование (при гемотрансфузиях, гемодиализе, инъекциях, оперативном или стоматологическом лечении в течение последних 6 месяцев), а также половые и тесные бытовые контакты — пути передачи вирусов гепатитов В, С, D, G. Энтерально (фекально-орально) передаются вирусные гепатиты А и Е. Заболевают те, кто контактировал с больным за 15–60 дней до начала заболевания, проживал в эпидемически неблагополучном районе или там, где наблюдалась групповая заболеваемость с формированием эпидемических очагов.

Аутоиммунный гепатит является тяжелой формой хронических гепатитов неизвестной природы, который сочетается с повышенным уровнем циркулирующих антител в сыворотке крови. Данная патология чаще встречается у молодых женщин, хотя может наблюдаться у пациенток любого возраста, особенно после трансплантации печени. Различают два типа аутоиммунных гепатитов.

Первый тип — это наиболее частая форма болезни, при которой образуются антинуклеарные и антигладкомышечные антитела. Примерно в 70 % случаев болеют молодые женщины (до 40 лет), треть из которых страдает от аутоиммунной патологии, включая тиреоидит и язвенный колит. Важно отметить, что у четверти таких пациентов встречается цирроз

печени, что указывает на бессимптомное течение заболевания. При этом формируются антитела к различным ферментам цитозоля гепатоцитов, но особенно патогномичным является обнаружение антител к асиалогликопротеиновым рецепторам на поверхности клеток, которые рассматриваются в качестве основной мишени для антителозависимой, но опосредованной клетками цитотоксичности. Вероятность возникновения первого типа аутоиммунного гепатита возрастает при обнаружении гена DRB1.

Второй тип аутоиммунного гепатита встречается исключительно у детей от 2 до 14 лет и распознается по присутствию в сыворотке антител к микросомам клеток печени и почек. Вероятной мишенью для антител служит аутоантиген системы цитохрома P450 (CYP 2D6). Пациенты часто страдают от аутоиммунной патологии, например, сахарного диабета первого типа или тиреоидита. Генетическая предрасположенность к данному типу аутоиммунного гепатита не доказана. У большинства пациентов заболевание начинается постепенно. Обычно наблюдается неспецифическое повышение сывороточных концентраций аминотрансфераз, может возникнуть печеночная недостаточность. У многих больных аутоиммунный гепатит прогрессирует в цирроз печени. Для этой патологии также характерна продолжительная гиперглобулинемия. В отличие от вирусного гепатита, активность аутоиммунного часто снижается после применения кортикостероидов, изредка в комбинации с прочими иммуносупрессивными препаратами. Трансплантация печени показана пациентам, у которых аутоиммунный гепатит прогрессировал в цирроз печени.

Хронический гепатит — клинический и патоморфологический синдром, который характеризуется полиэтиологией, а также различной степенью воспаления и гепатоцеллюлярного некроза длительностью более 6 месяцев. Хронический гепатит проявляется продолжительным повышением уровня содержания аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы и аланин-аминотрансферазы) в сыворотке крови и характерными гистологическими изменениями при биопсии печени. Основными этиологическими факторами хронического гепатита являются: вирусы гепатита В, С, D, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, алкоголь и гепатотоксичные медикаменты.

Показатели и пробы нарушенных функций печений

Некоторые лабораторно-диагностические показатели и пробы нарушенных функций печени приведены в табл. 2.

Таблица 2

Лабораторно-диагностические показатели и пробы нарушенных функций печени

Показатель	Нормальные значения	Диагностическая значимость
Тимоловая проба	1–5 ед.	Повышение ее уровня встречается при вирусном гепатите и циррозе печени, а также при туберкулезе и др.
α-фетопротеин	< 30 мкг/л	Появляется у больных первичной гепатомой, гепатоцеллюлярной карциномой, а также при вирусных гепатитах, эмбриональных опухолях яичников, яичек и эмбриональной гепатобластоме
Аспаратамино-трансфераза (АсАТ) и аланин-аминотрансфераза (АлАТ)	11–47 МЕ/л (АсАТ); 7–53 МЕ/л (АлАТ); АсАТ/АлАТ (коэффициент де Ритиса) равен 1,33	Их повышение является маркером цитолиза и печеночно-клеточных некрозов, особенно АлАТ. Коэффициент де Ритиса при остром вирусном гепатите менее 1,0, но повышается при остром алкогольном гепатите
Щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ-глутамил-транспептидаза (ГГТП)	38–126 МЕ/л (ЩФ); 30–220 МЕ/л (м), 12–54 МЕ/л (ж) (ГГТП)	Значительное повышение активности щелочной фосфатазы может указывать на холестаз при подпеченочной желтухе и билиарном циррозе, на опухолевую природу обструкции
Мочевая кислота	179–476 мкмоль/л	Концентрация возрастает при острой алкогольной интоксикации («вторичная подагра алкоголика»)
Гаптоглобин	0,44–3,03 г/л	Низкий его уровень отмечается при хронических заболеваниях печени, а также при гемолитическом кризе
Трансферрин	2,3–4 г/л (м); 3–3,8 г/л (ж)	Уровень его может снижаться при гемохроматозе и циррозах печени
С ₃ -компонент системы комплемента	77–156 мг%	Снижается при тяжелых заболеваниях печени (например, при алкогольном циррозе)
Протромбиновый индекс	11–14 с	Внезапное резкое его снижение у больных с заболеваниями печени свидетельствует о выраженной печеночно-клеточной недостаточности и надвигающейся печеночной коме
Аминный азот	50–80 мг/л	При тяжелых заболеваниях печени уровень в сыворотке возрастает до 300 мг/л

Показатель	Нормальные значения	Диагностическая значимость
Церулоплазмин	1,3–3,3 ммоль/л	Снижение его концентрации наблюдается при болезни Вильсона–Коновалова и декомпенсированных циррозах, реже при гепатитах. Повышение уровня встречается при беременности, лечении эстрогенами, а также при обтурационной желтухе
Альбумины	36–50 г/л	Снижение их содержания в плазме крови встречается при циррозах, особенно в стадии печеночной недостаточности

Определение показателей гликемии и реакции острой фазы являются менее специфичными для печеночной патологии.

Задачи

1. У новорожденного в течение 3 недель сохраняется желтушное окрашивание кожи и склер. В моче обнаружен уробилин. Кал интенсивно окрашен. Выявлена несовместимость крови по резус-принадлежности матери и ребенка. К какому виду относится желтуха?

2. Больная К. поступила в отделение гепатологии с выраженной желтухой, психомоторным возбуждением, жалобами на сильные боли в правом подреберье, зуд, тошноту. Выявлены билирубинемия, холацидемия, билирубинурия, ахоличный стул. Какая форма желтухи у больной?

3. Укажите последовательность звеньев патогенеза отечно-асцитического синдрома при заболеваниях печени:

- 1) нарушается белоксинтезирующая функция гепатоцитов;
- 2) активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система почек;
- 3) возникают и прогрессируют отеки;
- 4) прогрессирует гипоонкия крови;
- 5) появляется вторичный гиперальдостеронизм.

4. Укажите последовательность звеньев патогенеза нарушений кислотно-щелочного равновесия при печеночной коме:

- 1) развивается внутриклеточный ацидоз и внеклеточный алкалоз;
- 2) калий выходит из клеток, а ионы натрия и водорода поступают в клетки;
- 3) снижается метаболизм альдостерона в печени;
- 4) увеличивается реабсорбция натрия в канальцах почек и калий выводится с мочой;
- 5) прогрессирует гипокалиемия.

5. У больного, страдающего раком головки поджелудочной железы, появилось желтушное окрашивание кожи и склер, кожный зуд, в анализах

крови и мочи установлены гипербилирубинемия, холалемия (холацидемия), билирубинурия. Какая форма желтухи развилась у больного?

Ответы: **1** — гемолитическая (надпеченочная) желтуха; **2** — механическая (подпеченочная) желтуха; **3** — 1, 4, 5, 2, 3; **4** — 3, 4, 5, 2, 1; **5** — механическая (подпеченочная) желтуха.

Тесты для самоконтроля

1. К негативным последствиям развития портокавальных анастомозов при портальной гипертензии относят:

- 1) гемодинамическую «разгрузку» бассейна воротной вены;
- 2) угрозу кровотечения из расширенных вен пищевода;
- 3) ишемию и последующую атрофию клеток печени;
- 4) сброс необезвреженной крови из системы воротной вены в общий кровоток;
- 5) артериальную гиперемия печени.

2. При недостаточности печени наблюдаются следующие нарушения жирового обмена:

- 1) снижение образования липопротеидов в печени;
 - 2) увеличение образования липопротеидов в печени;
 - 3) увеличение образования кетоновых тел;
 - 4) уменьшение образования кетоновых тел;
 - 5) понижение окисления жиров в печени.
3. Не характерны для цирроза следующие проявления:
- 1) снижение абсорбции витамина К;
 - 2) повышение уровня альбумина сыворотки крови;
 - 3) ахолия;
 - 4) энцефалопатия;
 - 5) повышение абсорбции витамина К.

4. К основным проявлениям гепаторенального синдрома относят:

- 1) «печеночный» запах изо рта;
- 2) отеки;
- 3) нарушения свертывания крови;
- 4) артериальную гипертензию;
- 5) гематурию.

5. К основным проявлениям гиперспленизма относят:

- 1) усиление кроворазрушения;
- 2) увеличение селезенки;
- 3) портальную гипертензию;
- 4) желтуху;
- 5) угнетение кроворазрушения.

Ответы: **1** — 2, 3, 4; **2** — 1, 3, 5; **3** — 2, 3; **4** — 2, 4; **5** — 1, 2.

Литература

Основная

1. *Патологическая физиология* : учеб. / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. М. : МЕДпресс-информ, 2008. С. 494–515.
2. *Патофизиология* : учеб. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск : Изд-во Том. ун-та, 2001. С. 576–598.
3. *Патофизиология*: учеб. / под ред. П. Ф. Литвицкого. М. : Медицина, 2008. Т. 2. С. 273–291.

Дополнительная

4. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. 864 с.
5. *Силивончик, Н. Н.* Болезни печени в таблицах : справ. врача / Н. Н. Силивончик. Минск : Ковчег, 2009. 234 с.
6. *Pathophysiology. Concepts of Altered Health States* / ed. by C. M. Porth. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 859–882.

Оглавление

Мотивационная характеристика темы.....	3
Основные понятия темы	5
Общая этиология патологических процессов в печени.....	6
Общие механизмы повреждения гепатоцитов	7
Основные синдромы патологии печени	7
Портальная гипертензия	8
Желтушный синдром	8
Печеночная недостаточность	12
Гепатиты	16
Показатели и пробы нарушенных функций печени.....	18
Задачи.....	19
Тесты для самоконтроля	20
Литература.....	21

Учебное издание

Грищенко Кирилл Николаевич
Висмонт Франтишек Иванович

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ф. И. Висмонт
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 18.02.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,18 . Тираж 50 экз. Заказ 155.
Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 10006, Минск.