

Патобиохимия печени

Функции печени

- **Обмен углеводов**

- *синтез гликогена*

- *распад гликогена*

- *глюконеогенез*

Функции печени

- **Обмен липидов**

- *распад жирных кислот*
- *синтез кетоновых тел*
- *синтез жирных кислот*
- *синтез триглицеридов*
- *синтез фосфолипидов*
- *синтез холестерина*
- *образование ЛПОНП и ЛПВП*

Функции печени

- **Обмен белков**

- *синтез белков плазмы крови*

- *синтез факторов свертывания крови*

- *распад аминокислот*

Функции печени

- **Депонирование**

- *гликоген*

- *железо*

- *витамин B_{12}*

- *витамин А*

Функции печени

- **Инактивация гормонов**

- гидролиз пептидных гормонов
- дейодирование тироксина
- окисление и конъюгация стероидов

Функции печени

- **Метаболизм
ксенобиотиков**

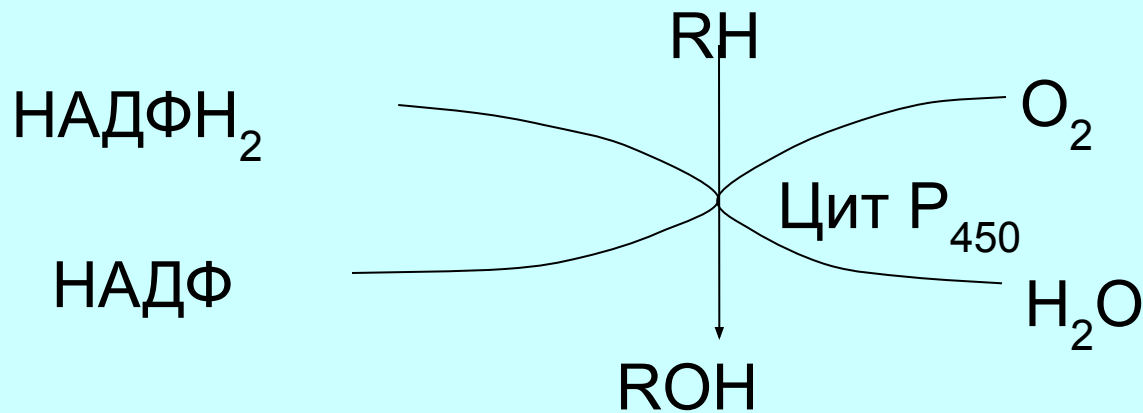
- *гидролиз*

- *восстановление*

- *митохондриальное окисление*

Функции печени

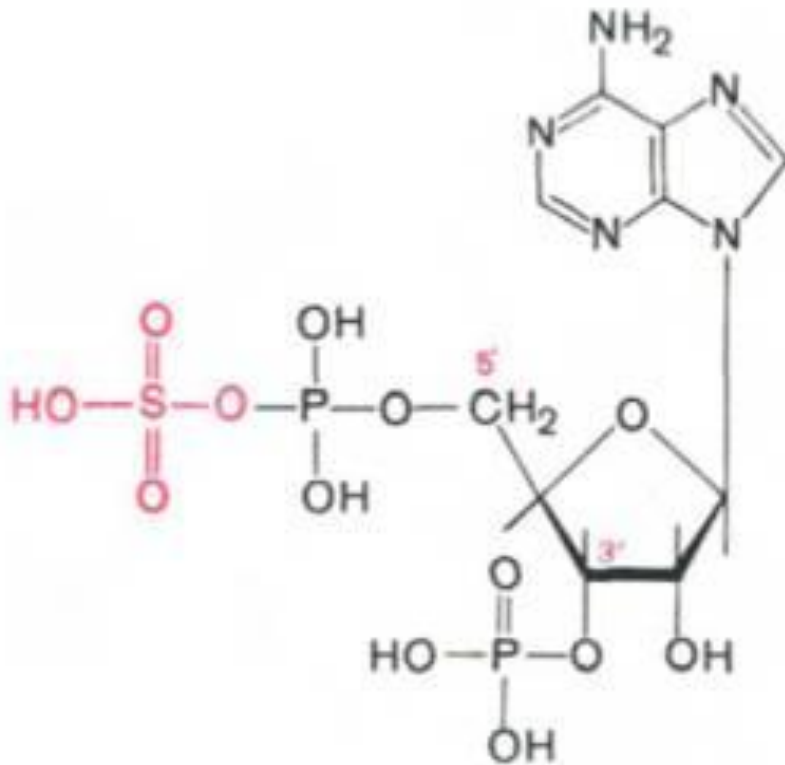
- **Метаболизм ксенобиотиков**
- *- микросомальное окисление*



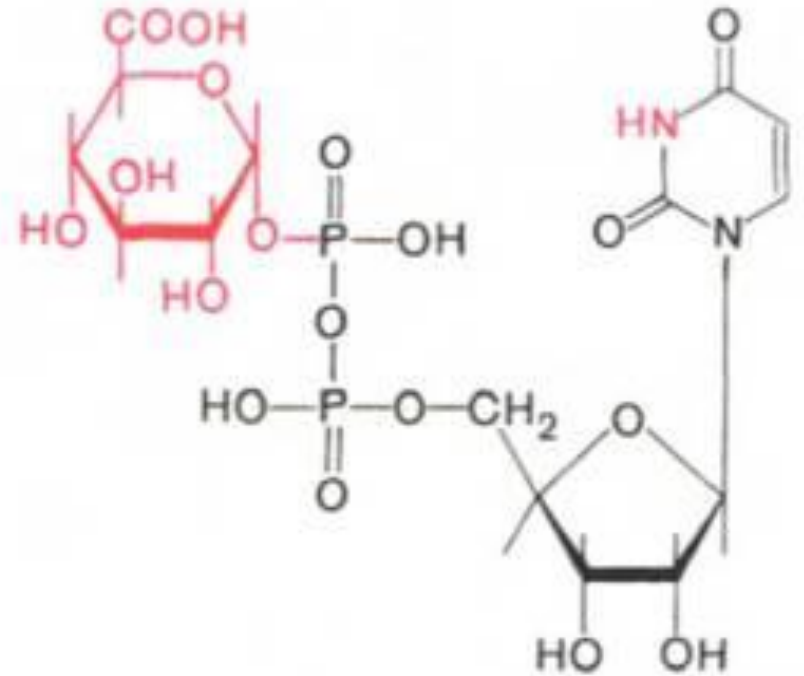
Функции печени

- **Метаболизм ксенобиотиков**
- **Реакции конъюгации**
 - *с глюкуроновой кислотой*
 - *с серной кислотой*
 - *с ацетил-КоА*
 - *с метионином*
 - *с глицином*
 - *с глутаматом*

Молекулы, участвующие в реакциях конъюгации



3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфат
(ФАФС)



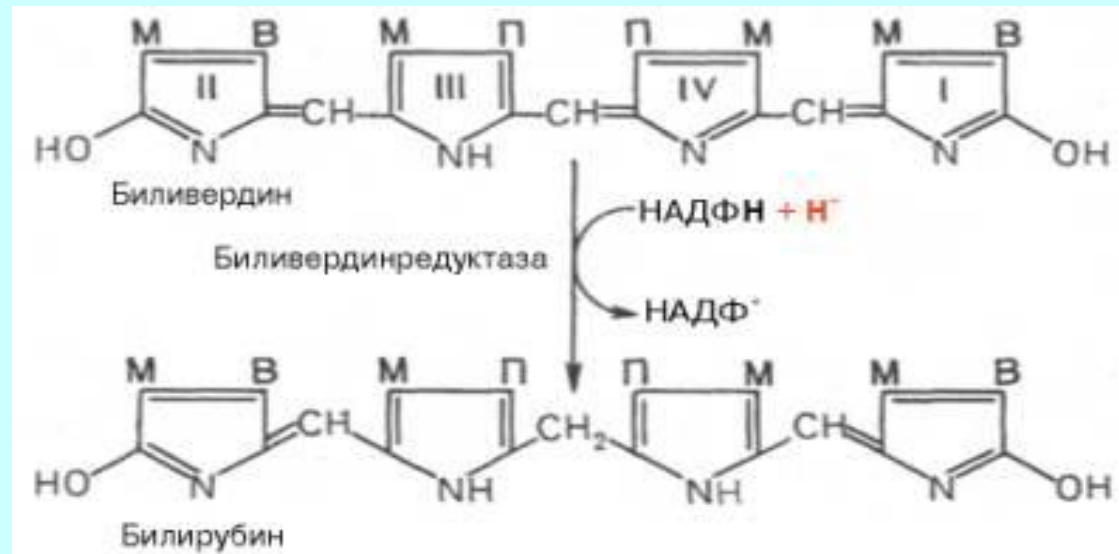
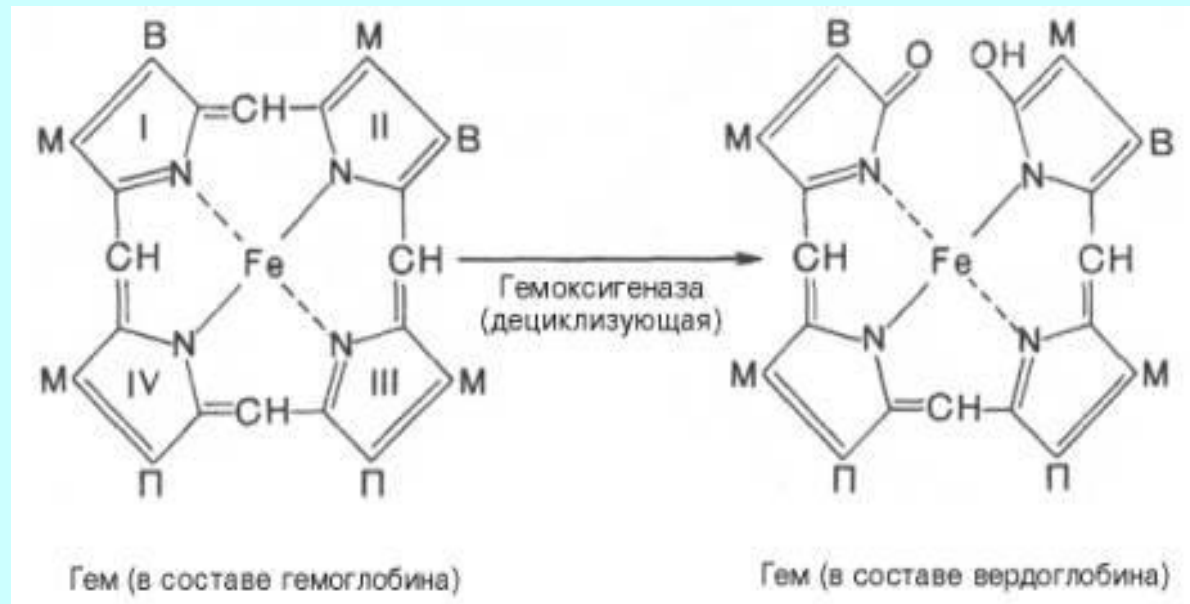
Уридиндифосфатглюкуроновая
кислота (УДФГК)

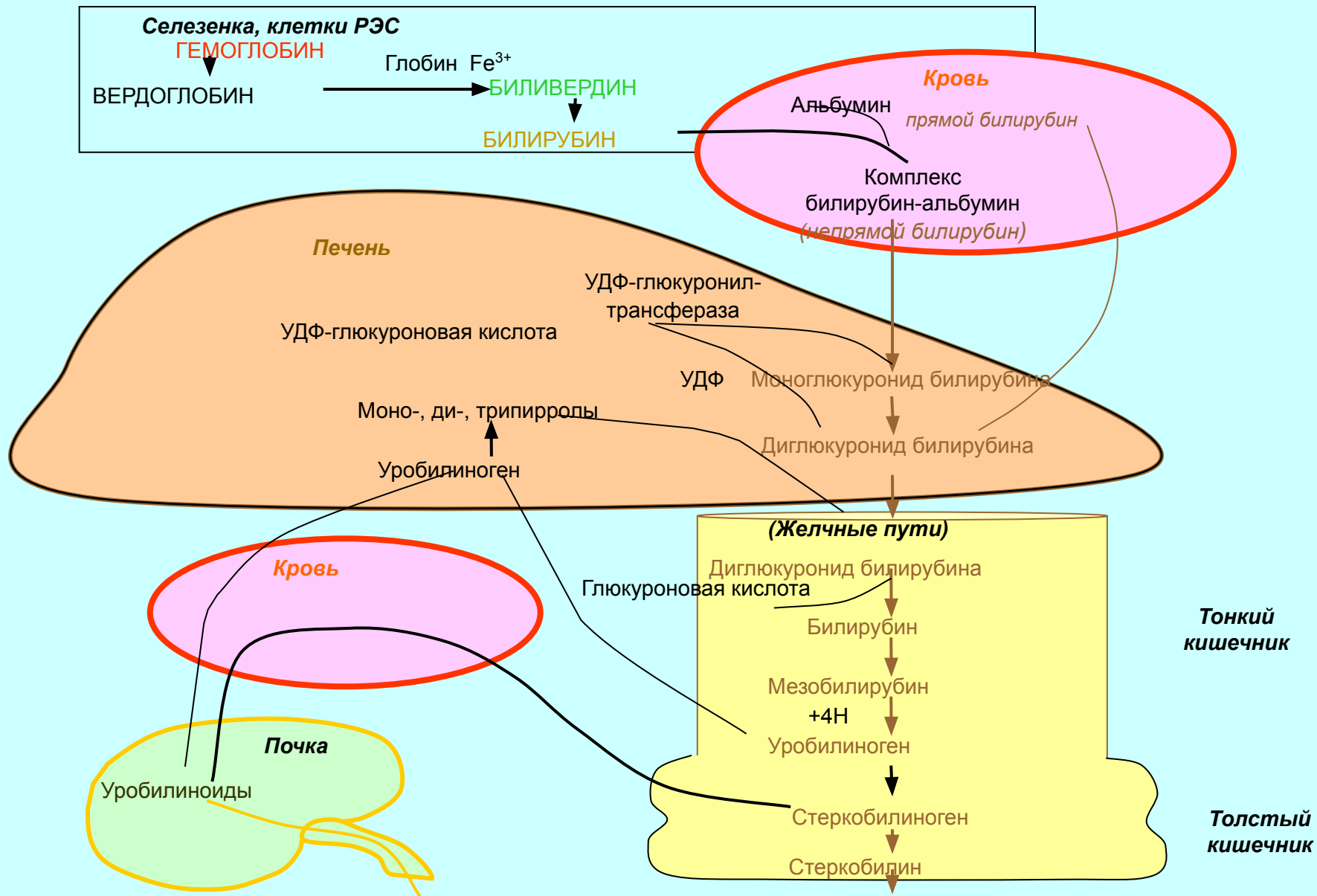


Функции печени

- **Обезвреживание** токсических соединений
 - аммиака
 - продуктов «гниения» аминокислот в кишечнике
 - билирубина

РАСПАД ГЕМОГЛОБИНА



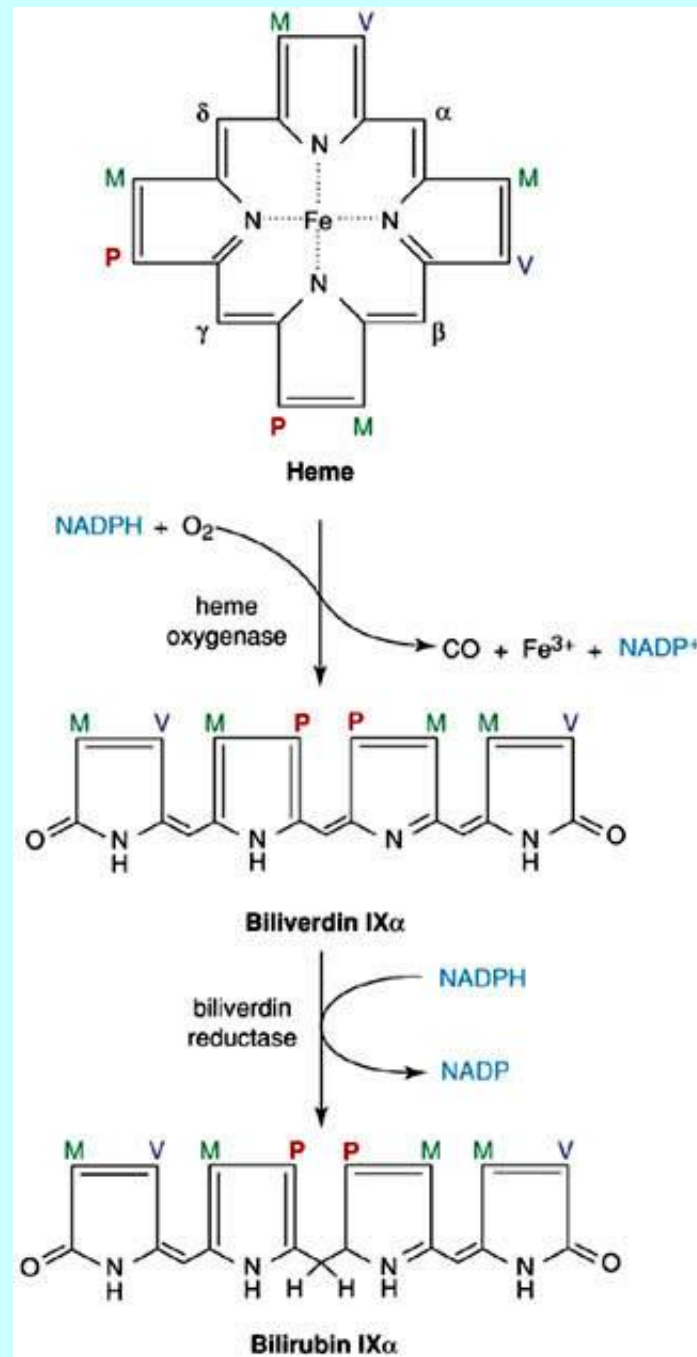


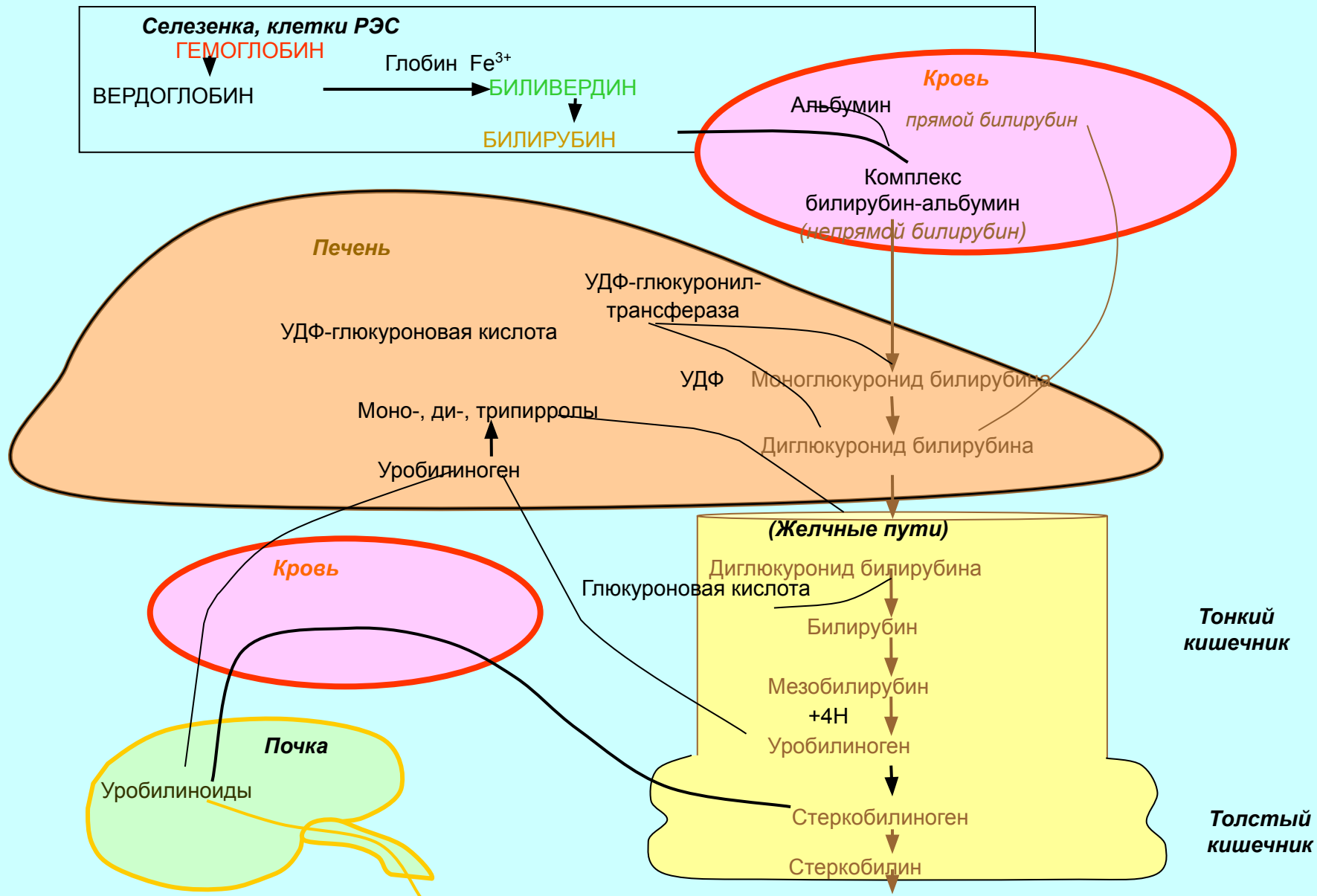
Обезвреживание свободного билирубина, его конъюгатов в печени и превращение желчных пигментов в кишечнике

РАСПАД ГЕМОГЛОБИНА

Зеленый
пигмент

Желтый
пигмент





Обезвреживание свободного билирубина, его конъюгатов в печени и превращение желчных пигментов в кишечнике

Ежедневно образуется 300 мг билирубина

Источники В_i :

- В 85% случаях - **гемоглобин** (образуется при разрушении эритроцитов в клетках РЭС)
- 15-20% - другие **гемсодержащие белки** (цитохром, эритробласты, миоглобин, каталазы, незрелые ретикулоциты)

Особенности регуляции билирубинового обмена у новорожденных

1. Повышена скорость образования билирубина

- ❖ Физиологическая полицитемия.
- ❖ Короткая продолжительность жизни эритроцитов, содержащих HbF (потеря 30-40% эритроцитов).
- ❖ Катаболическая направленность обмена веществ, приводящая к образованию Vi из неэритроцитарных источников (миоглобин, печеночный цитохром).

Особенности регуляции билирубинового обмена у новорожденных

2. Снижена функциональная способность печени по выведению билирубина

- ❖ Снижен захват V_i гепатоцитом
- ❖ Снижена экскреция V_i
- ❖ Снижена активность *глюкуронилтрансферазы (ГТФ)* и других ферментных систем гепатоцитов



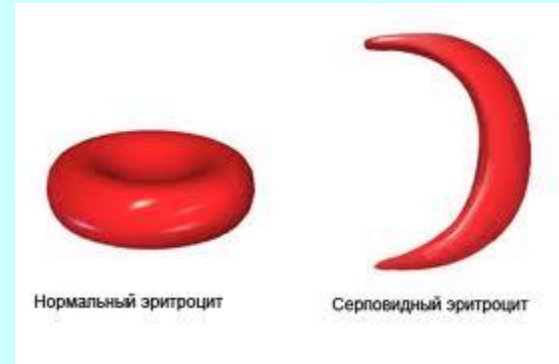
Физиологическая желтуха новорожденных

- Причины:
- *Усиление гемолиза эритроцитов*
- *Высокий уровень эстрогенов*
- *Сниженная активность УДФ-глюкуронилтрансферазы*



Гемолитическая желтуха

- **Причины:**
- *Переливание несовместимой крови*
- *Отравление гемолитическими ядами*
- *Несостоятельность эритроцитарных мембран*



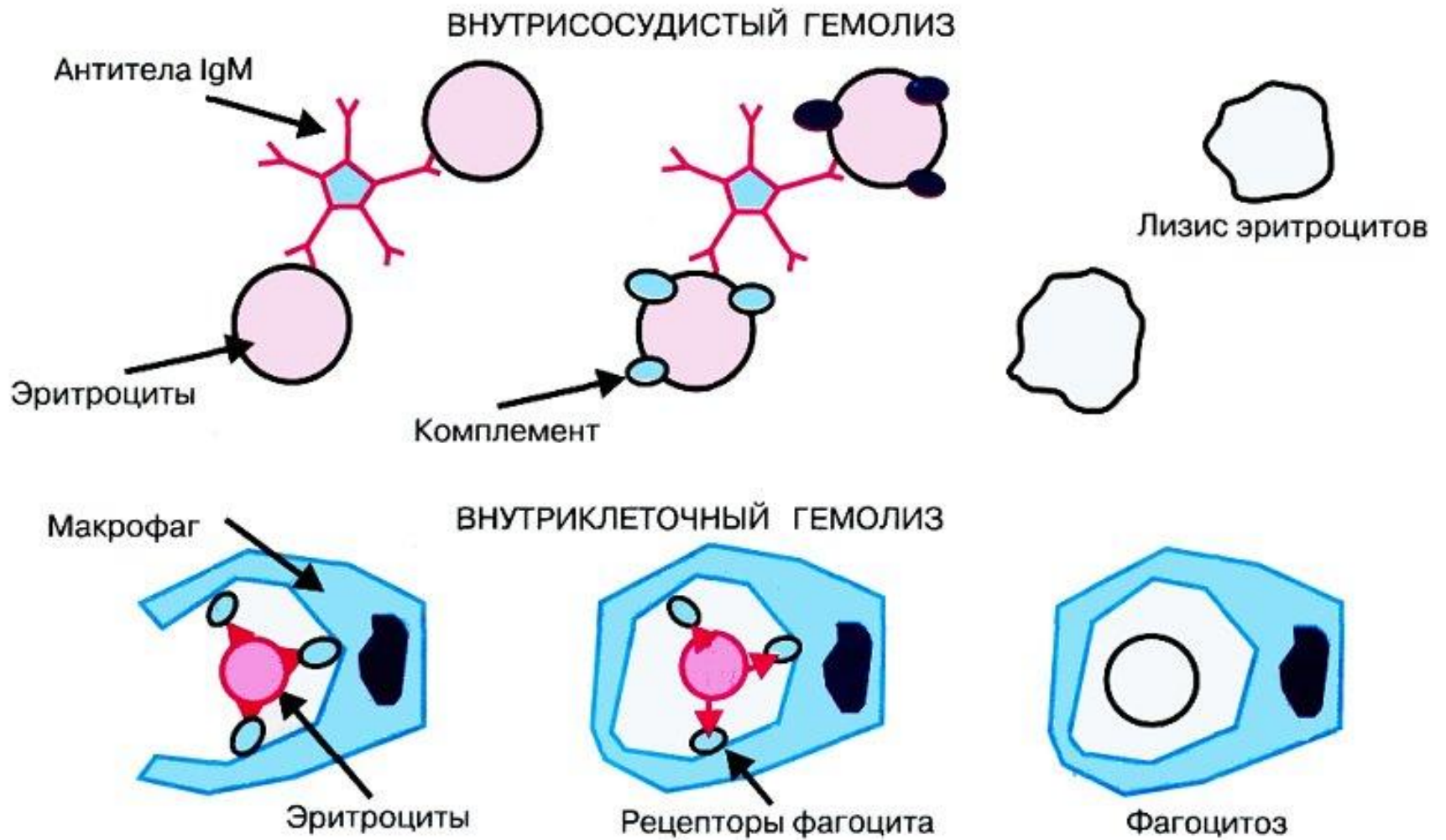
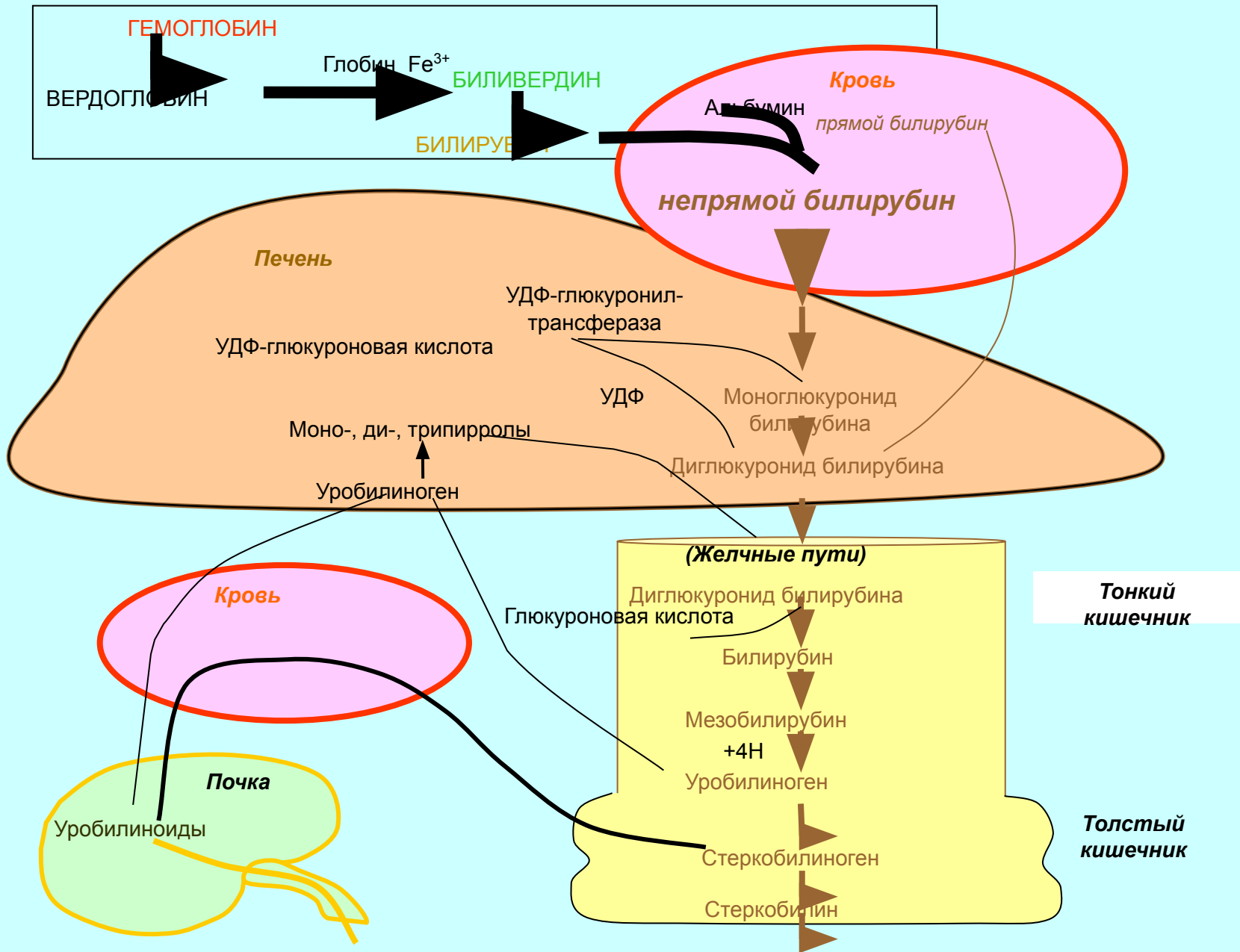


Рис. 47. **Внутрисосудистый и внутриклеточный гемолиз.** Внутрисосудистый гемолиз является быстрой реакцией, связанной, как правило, с абсорбцией на мембране эритроцита антител класса IgM и активацией системы комплемента. Внутриклеточный гемолиз – процесс достаточно медленный, сопровождается сначала адгезией на эритроцитарной мембране IgG, затем фагоцитозом «маркированных клеток».



Обмен билирубина при гемолитической желтухе

Гемолитическая болезнь новорожденных

- Причина – несовместимость крови матери и плода по различным антигенам, имеющимся в крови у последнего (наследуется от отца) и отсутствующим в крови матери
- Чаще всего заболевание развивается при несовместимости крови матери и плода по резус-антигену (1 случай на 200-250 родов). Причиной гемолитической болезни может быть и несовместимость по антигенам системы АВО.
- Гемолитическая болезнь новорожденных возможна при несоответствии крови матери и плода и по другим антигенам: М, N, S, P

Гемолитическая болезнь новорожденных

- Токсичность билирубина – снижение способности билирубина связываться с белками – легко проникает в ткани
- **Опасность поражения ЦНС –**
содержание билирубина у доношенных детей – 306-340 мкмоль/л, у недоношенных – 170-204 мкмоль/л

Определение почасового прироста

$$B_t = \frac{B_{n_2} - B_{n_1}}{n_2 - n_1} \text{ мкмоль/л,}$$

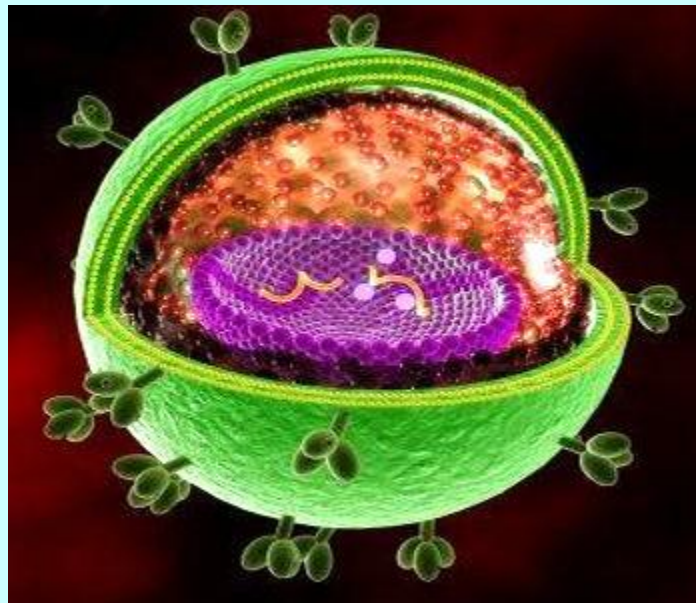
Паренхиматозный гепатит

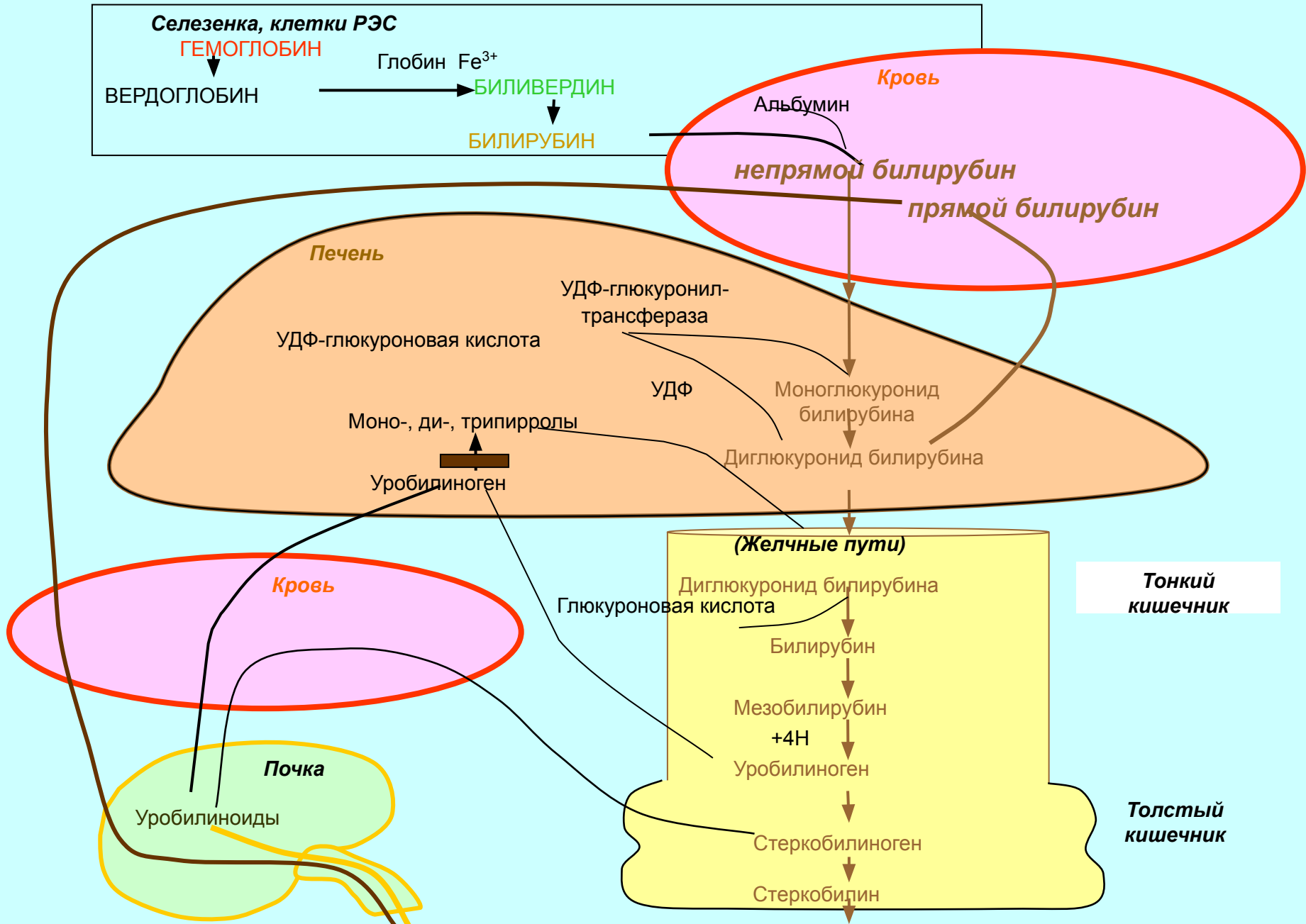


Печень пораженная алкоголем

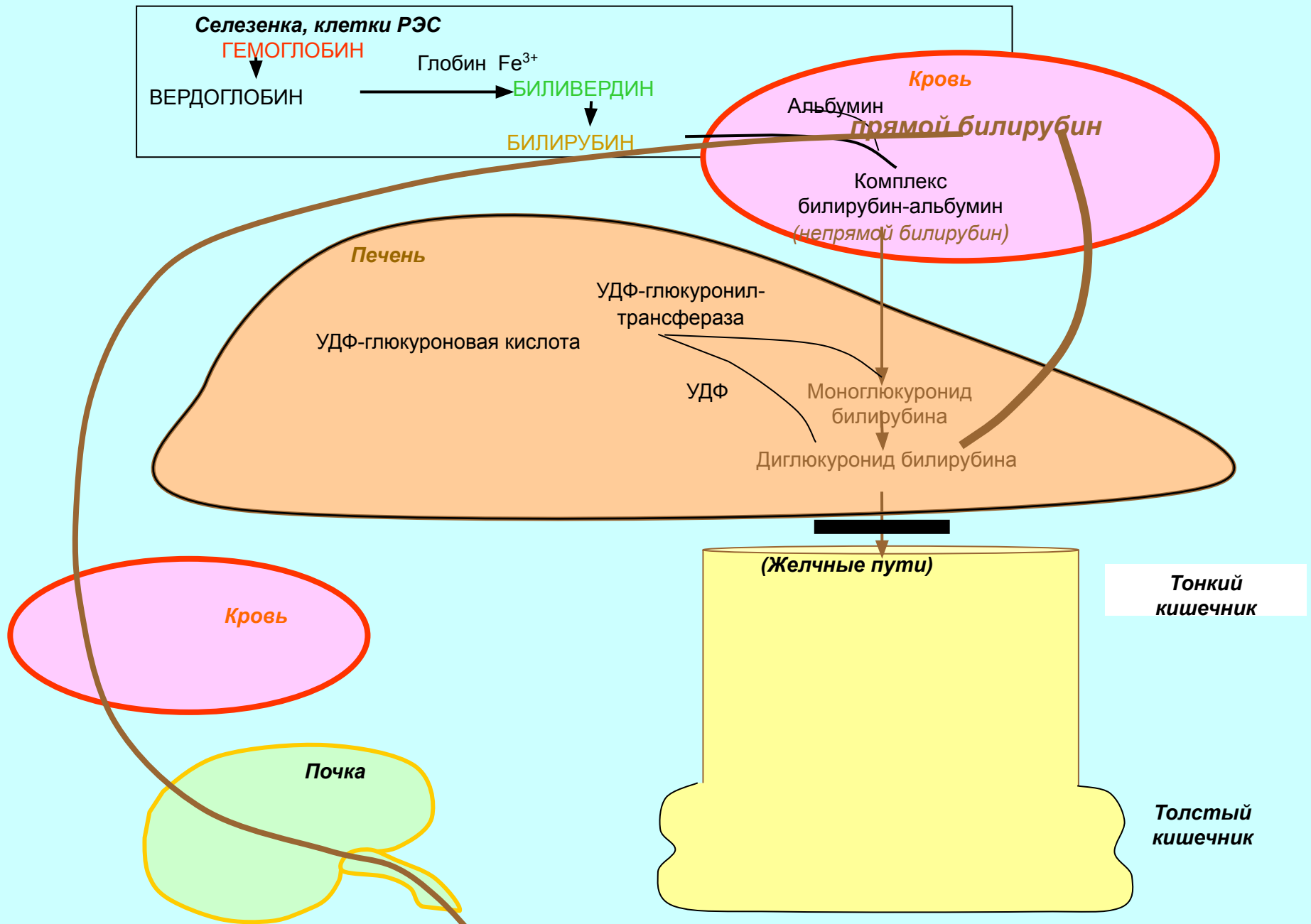


Здоровая печень





Уробилиноген, желчные пигмент.
Обмен билирубина при паренхиматозной желтухе



Обезвреживание свободного билирубина, его конъюгатов в печени и превращение желчных пигментов в кишечнике

функциональные гипербилирубинемии

синдром Криглера-Найяра 1 и 2 типов;
синдром Жильбера;
синдром Мейленграхта;
синдром Дабина-Джонсона;
синдром Ротора;
синдром Люси-Дрисколл;
синдром Аагенеса;
синдром Байлера;
первичную гипербилирубинемиию.

Синдром Криглера-Найяра I типа

Патогенез — отсутствие активности УДФГТ.

Содержание неконъюгированного билирубина в крови выше 200 мкмоль/л. Накопление билирубина в ядрах серого вещества головного мозга (судороги, опистотонус, нистагм и т.д). Манифестация наступает в первые часы жизни, причем больные чаще погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи. Изменений печени (биохимических, гистологических) не обнаруживают. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента при данном синдроме препарат не имеет точки приложения). Применяют фототерапию, кровопускания, обменные переливания крови, альбумина, плазмаферез, трансплантацию печени, генную инженерию. Фототерапия (до 16 часов в сутки) способствует разрушению билирубина в тканях. Однако даже при хорошем эффекте фототерапии в течение первых двух десятилетий жизни может развиваться ядерная желтуха. Трансплантация печени принципиально улучшает прогноз заболевания, т.к. способствует нормализации обмена билирубина.

Синдром Криглера-Найяра II типа

Патогенез — снижение активности УДФГТ.

- При синдроме Криглера-Найяра 2 типа манифестация наступает несколько позже — в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом 1 типа, но менее тяжелые, т.к. УДФГТ присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. Достаточно эффективны фенобарбитал и фототерапия.

Синдром Жильбера

- При синдроме Жильбера нарушены захват, транспорт и конъюгация билирубина.
- недостаточность билирубинурической трансферазы, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит;
- дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам;
- дефицит УДФГТ, обеспечивающий перенос глюкуроновой кислоты к билирубину.
- Различают «врожденный» вариант синдрома Жильбера, когда клинические проявления развиваются в возрасте 12-30 лет без предшествующего острого вирусного гепатита, и синдром Жильбера, клинические проявления которого манифестируются после перенесенного острого вирусного гепатита - постгепатитная гипербилирубинемия. Причем, она может быть связана не только с инициацией клинических проявлений генетического дефекта (с истинным синдромом Жильбера), но и с развитием хронического вирусного гепатита, т.е. больные с постгепатитной гипербилирубинемией требуют тщательного наблюдения и проведения дифференциальной диагностики между синдромом Жильбера и хроническим вирусным гепатитом

Синдром Жильбера

«печеночная маска» (желтуха),
ксантелазмы век,
периодичность симптомов.

Типично усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинил-эстрадиола, парацетамола, т.е. после приема тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ.

Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты.

Больные чувствительны к холоду, у них легко возникает «гусиная кожа».

Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астено-вегетативные расстройства.

Повышение уровня неконъюгированного билирубина приводило также к перестройке мотивационной сферы, сопровождавшейся повышенным уровнем тревожности, что способствовало развитию астенического синдрома.

снижение осмотической стойкости эритроцитов.

Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях.

Гипербилирубинемия не превышает 80-100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямой фракции.

Возможно небольшое нарушение выведения бромсульфалеина, увеличение содержания в крови кишечной фракции щелочной фосфатазы.

В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса-Данло.

При синдроме Жильбера в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% —

снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях.

Гипербилирубинемия не превышает 80-100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямой фракции.

Возможно небольшое нарушение выведения бромсульфалеина, увеличение содержания в крови кишечной фракции щелочной фосфатазы.

В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса-Данло .

Диагностика синдрома Жильбера

Ограничение калорийности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение двух суток приводят к увеличению показателя свободного билирубина в крови.

Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови.

Прием фенобарбитала 3 мг/кг/сут в течение 5 дней инициирует снижение уровня билирубина в крови, т. к. препарат индуцирует активность УДФГТ.

Применяют также рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается.

Морфологически характерно накопление пылевидного золотисто-коричневого пигмента липофусцина преимущественно в центре долек. Усиленное образование липофусцина считают приспособительным механизмом, т. к. этот пигмент является результатом реакции аутооксидации металлофлавопротеидов и одним из источников энергии в гепатоците. Кроме того, при гистологическом исследовании у 20-24% больных обнаруживают сопутствующую патологию печени различной тяжести.

Синдром Мейленграхта

- Изолированное снижение активности УДФГТ, (а мембрана гепатоцита, в отличие от синдрома Жильбера, активно участвует в захвате билирубина). разные синдромы со сходной клинической картиной.
- Общими для двух синдромов являются снижение уровня билирубина при назначении активаторов микросомальных ферментов печени, возраст манифестации, интермиттирующий характер желтухи, уровень билирубина в крови не более 80-100 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции, клинические проявления в виде иктеричности кожи и слизистых, диспепсии, астении.
- Но при синдроме Мейленграхта имеет место только снижение активности УДФГТ. Лечение сходно с лечением синдрома Жильбера, эффективен фенобарбитал.

Синдром Дабина-Джонсона

- **Патогенез – несостоятельность АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (каналъцев)**, в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь. Частота — 0,2-1,0%. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин 20-30 лет.
- Клиника - постоянная желтуха без зуда или (редко) с небольшим зудом, боли в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных коликов, выраженными диспептическими явлениями, утомляемостью, плохим аппетитом, субфебрилитетом, гепатомегалией. Возможна также спленомегалия.
- Диагностика основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счет деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, в моче — билирубинурии. Показатели щелочной фосфатазы обычно не изменены. Характерен подъем уровня бромсульфалеина в крови через 2 часа после введения. При холецистографии тень желчного пузыря отсутствует. Ухудшение, как правило, наступает на фоне беременности или приема пероральных контрацептивов.
- Макроскопически в ткани печени определяются темные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина. Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек.
- Лечение не разработано, прогноз благоприятный.

Синдром Ротора

- **Патогенез - только с нарушение экскреции билирубина (как при синдроме Дабина-Джонсона), но и с нарушение его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов.**
- Чаще развивается у мальчиков в пубертатном периоде. Клиника сходна с синдромом Дабина-Джонсона. В крови определяется гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л (в равной мере повышены показатели прямого и непрямого билирубина). Имеют место билирубинурия; нарушение поглощения бромсульфалеина печенью, но второй пик концентрации в крови, как при синдроме Дабина-Джонсона, отсутствует; при холецистографии желчный пузырь контрастируется. При биопсии печени накопление пигмента обнаруживают редко, более характерна мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов преимущественно по ходу желчных капилляров. Лечение не разработано. Прогноз благоприятный.

Синдром Люси-Дрисколл

- — редкий вариант наследственной гипербилирубинемии. Заболевание манифестирует у детей в первые дни жизни, но лишь у тех, которые находятся на грудном вскармливании. Развивается выраженная гипербилирубинемия, возможна билирубиновая энцефалопатия. Нарушение конъюгации билирубина обусловлено наличием в молоке матери ингибитора УДФГТ, поэтому прекращение грудного вскармливания приводит к выздоровлению

Синдром Аагенеса (норвежский холестаза)

- Проявляется нарушением функций печени вследствие гипоплазии ее лимфатических сосудов с развитием холестаза. Манифестация обычно наступает в неонатальном периоде с возможными рецидивами у взрослых. Возможно интермиттирующее течение желтухи, сопровождающееся дефицитом витамина Е, вследствие которого возникают дегенеративные изменения ЦНС.

Синдром Байлера (злокачественный семейный холестааз)

В патогенезе имеют значение формирование перипортального фиброза и пролиферация желчных протоков, из-за которых развивается холестааз. Крайне редкий вариант генетически обусловленной гипербилирубинемии. Развивается на первой неделе жизни ребенка. Заболевание протекает с тяжелой желтухой (билирубин в крови достигает 300 мкмоль/л за счет прямого), гепато- и спленомегалией. Прогноз неблагоприятный.

Первичная гипербилирубинемия

Причиной считают преждевременное разрушение в костном мозге незрелых предшественников эритроцитов, т.е. неэффективный эритропоэз. Очень редкое заболевание, связанное с избыточным образованием рано меченого билирубина в костном мозге. В периферической крови разрушение эритроцитов происходит с обычной скоростью. Клинически заболевание проявляется компенсированным гемолизом.

Состав желчи

- Секрет гепатоцитов представляет собой золотистую жидкость, почти изотоничную плазме крови, ее рН равен 7,8-8,6. Суточная секреция желчи у человека составляет 0,5-1,0 л. Желчь содержит 97,5% воды и 2,5% сухого остатка.
- Составными ее частями являются желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин, неорганические соли (натрия, калия, кальция, магния, фосфаты, железо и следы меди).
- В желчи содержатся жирные кислоты и нейтральные жиры, лецитин, мыла, мочевины, мочевиная кислота, витамины А, В, С, некоторые ферменты (амилаза, фосфатаза, протеаза, каталаза, оксидаза), аминокислоты, гликопротеиды. Качественное своеобразие желчи определяют ее основные компоненты: желчные кислоты, желчные пигменты и холестерин.

Состав желчи

- В гепатоцитах из холестерина образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты (первичные желчные кислоты). Соединяясь в печени с аминокислотами глицином или таурином, обе эти кислоты выделяются в виде натриевой соли таурохолевой кислоты. В дистальном отделе тонкой кишки около 20% первичных желчных кислот превращаются под действием бактериальной флоры во вторичные желчные кислоты — дезоксихолевую и литохолевую. Здесь же примерно 90-85% желчных кислот активно реабсорбируются, возвращаются по портальным сосудам к печени и включаются в состав желчи. Остальные 10- 15% желчных кислот, связанных, в основном, с непереваренной пищей, выводятся из организма, а их убыль восполняется гепатоцитами.

Состав печеночной и пузырной желчи

Вода	97.5 Г/дл	92 г/дл
Желчные соли	1.1 г/дл	6 г/дл
Билирубин	0.04 г/дл	0.3 г/дл
Холестерол	0.1 г/дл	0.3-0.9 г/дл
Жирные кислоты	0.12 г/дл	0.3-1.2 г/дл
Летицин	0.04 г/дл	0.3 г/дл
Na ⁺	145 ммоль/л	130 ммоль/л
K ⁺	5 ммоль/л	12 ммоль/л
Ca ⁺⁺	5 ммоль/л	23 ммоль/л
a-	100 ммоль/л	25 ммоль/л
hco ₃ ⁻	28 ммоль/л	10 ммоль/л

Желчнокаменная болезнь

- В образовании камней виноваты два основных фактора: застой желчи в желчном пузыре и повышение концентрации солей в желчи из-за нарушения обмена веществ.
- Спровоцировать возникновение желчнокаменной болезни могут:
 - переизбыток, голодание, нерегулярное питание;
 - малоподвижный образ жизни, особенно сидячая работа;
 - беременность;
 - прием гормональных контрацептивов;
 - ожирение;
 - дискинезия желчных путей;
 - заболевания поджелудочной железы.
- **Что происходит?**
- **Образование камней в желчном пузыре происходит в результате осаждения плотных частичек желчи. Большая часть камней состоит из холестерина, билирубина (пигмента желчи) и солей кальция. Они мешают нормальной работе желчного пузыря, служащего резервуаром желчи.**



Методы определения билирубина

- Колориметрически с диазореактивом (для разрушения связи с альбумином – кофеиновый реактив)
- Прямая колориметрия
- Чрезкожный неинвазивный метод

СВАТОВАТО ЗА
БЛИЖИТЕ