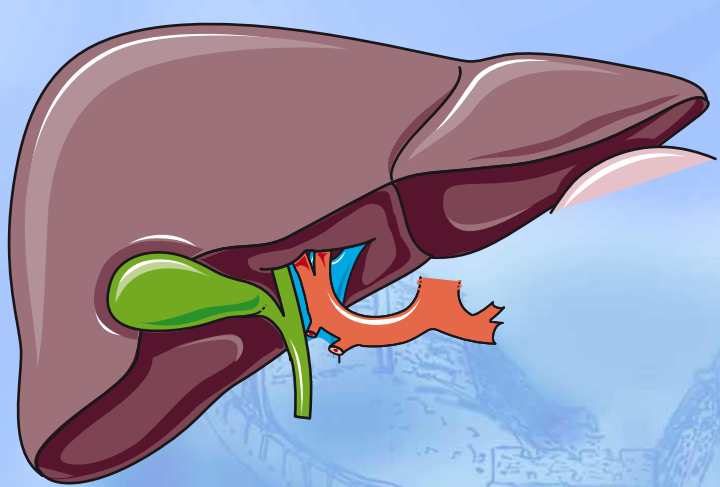




Патофизиология печени

Структура печеночной долики

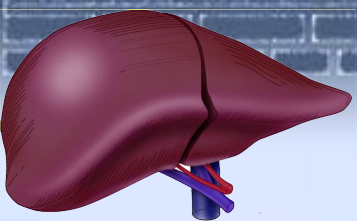


Секреция желчи



Функции печени

- ♣ **Метаболическая** – углеводы, жиры, белки
- ♣ **Внешнесекреторная** – желчь, желчные кислоты, пигменты
- ♣ **Экскреторная** – билирубин, лекарства, токсины
- ♣ **Синтез** – альбумин, факторы свертывания
- ♣ **Аккумуляция** – витамины, углеводы etc.
- ♣ **Антитоксическая** – токсины, аммиак , etc.



Нарушение метаболической функции печени

Белковый обмен

- ♣ Нарушение синтеза структурных белков (дистрофия, атрофия)
- ♣ Гипоальбуминемия
- ♣ Уменьшение синтеза прокоагулянтов
- ♣ Уменьшение синтеза транспортных белков
- ♣ Нарушение синтеза ферментов, участвующих в межуточном обмене
- ♣ Нарушение межуточного обмена аминокислот
- ♣ Нарушение конечной стадии обмена белка

Общий белок = альбумин + глобулины-

Альбумин: ~2/3 от белка сыворотки

транспортный белок для:

- гормонов: T4, T3

- метаболитов:

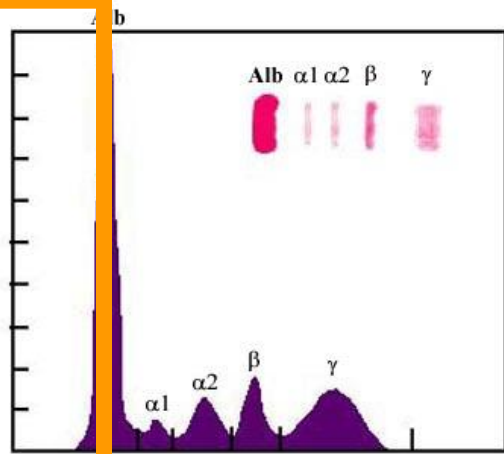
- несвязанного
билирубина, свободных жирных
кислот

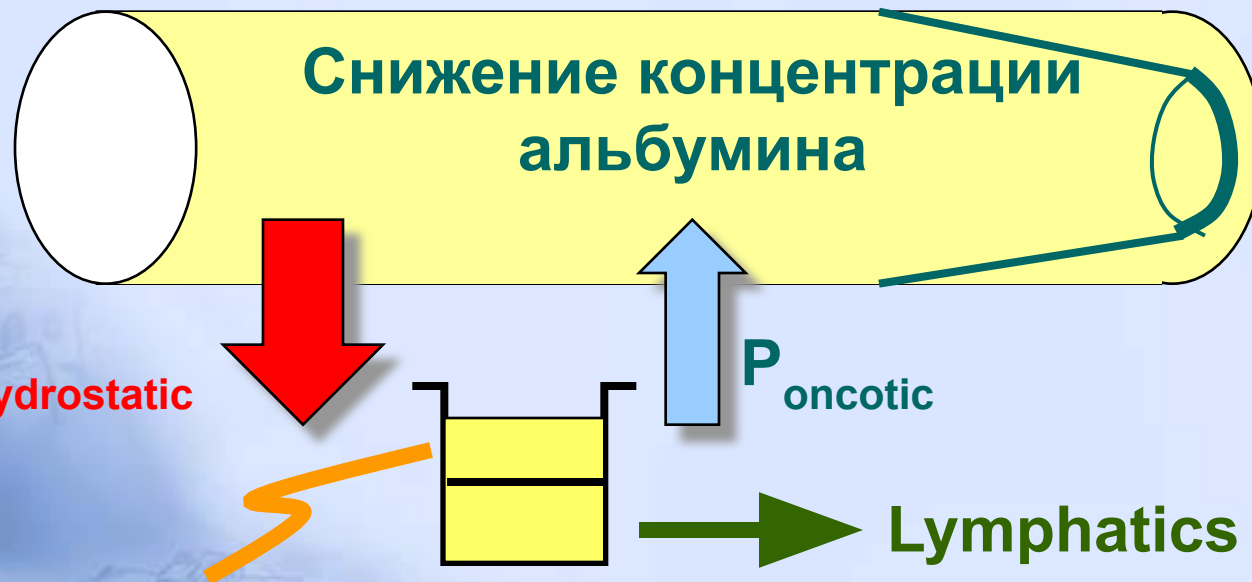
- лекарств

**Обеспечение онкотического
давления:**

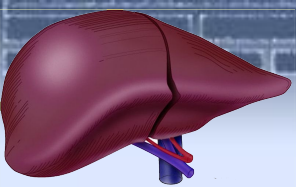
- обмен между
интерстициальной
и внутрисосудистой жидкостью

Источник аминокислот





Причины отеков: Снижение онкотического давления
Лимфостаз



Нарушение метаболической функции печени

Углеводный обмен

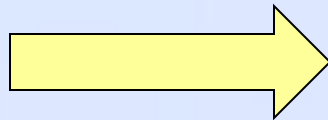
- ♣ Уменьшение синтеза гликогена и усиление гликогенолиза
- ♣ Торможение глюконеогенеза

Жировой обмен

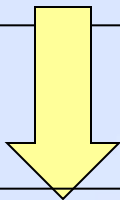
- ♣ Нарушение синтеза фосфолипидов, холестерина
- ♣ Уменьшение образования эфиров холестерина
- ♣ Увеличение образования кетоновых тел (кетоз)

Нарушения водно-электролитного баланса

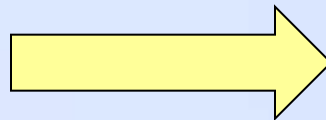
**Вторичный
гиперальдо-
стеронизм**



**Задержка воды и
натрия**

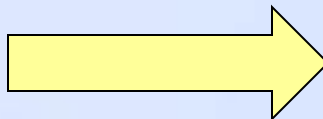


гипокалиемия

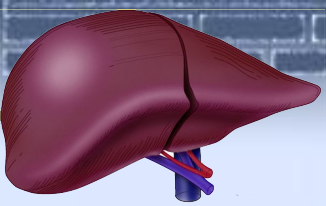


**Метаболический
алкалоз**

гипераммониемия



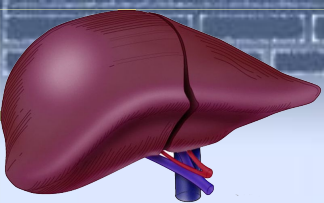
**Респираторный
алкалоз**



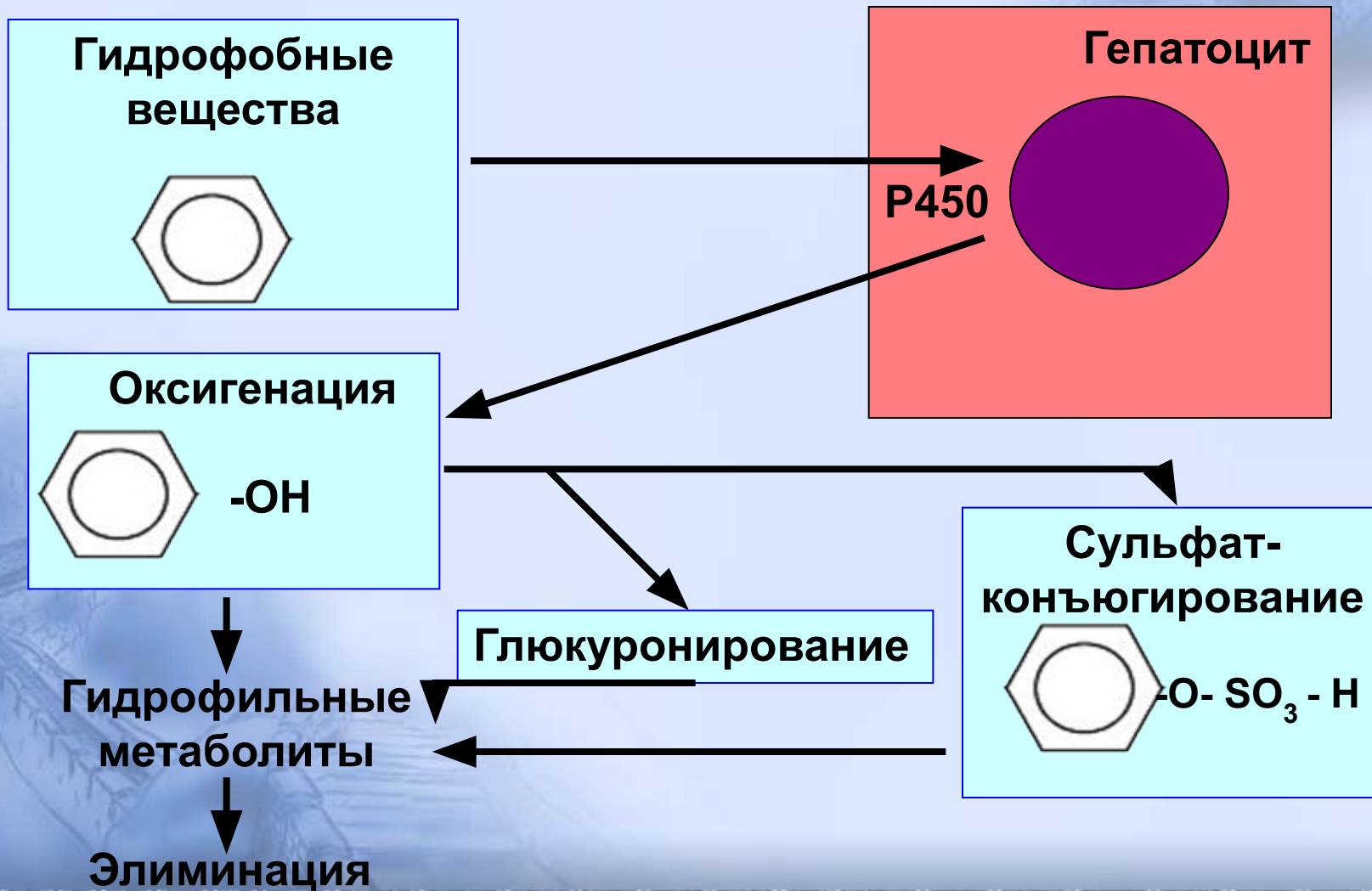
Антитоксическая функция печени

**Механизмы детоксикации метаболитов,
ксенобиотиков, микроорганизмов и их токсинов:**

- ♣ Биотрансформация**
- ♣ Фагоцитоз (клетки Купфера)**
- ♣ Выведение с желчью**

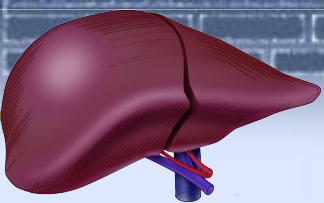


Механизмы биотрансформации

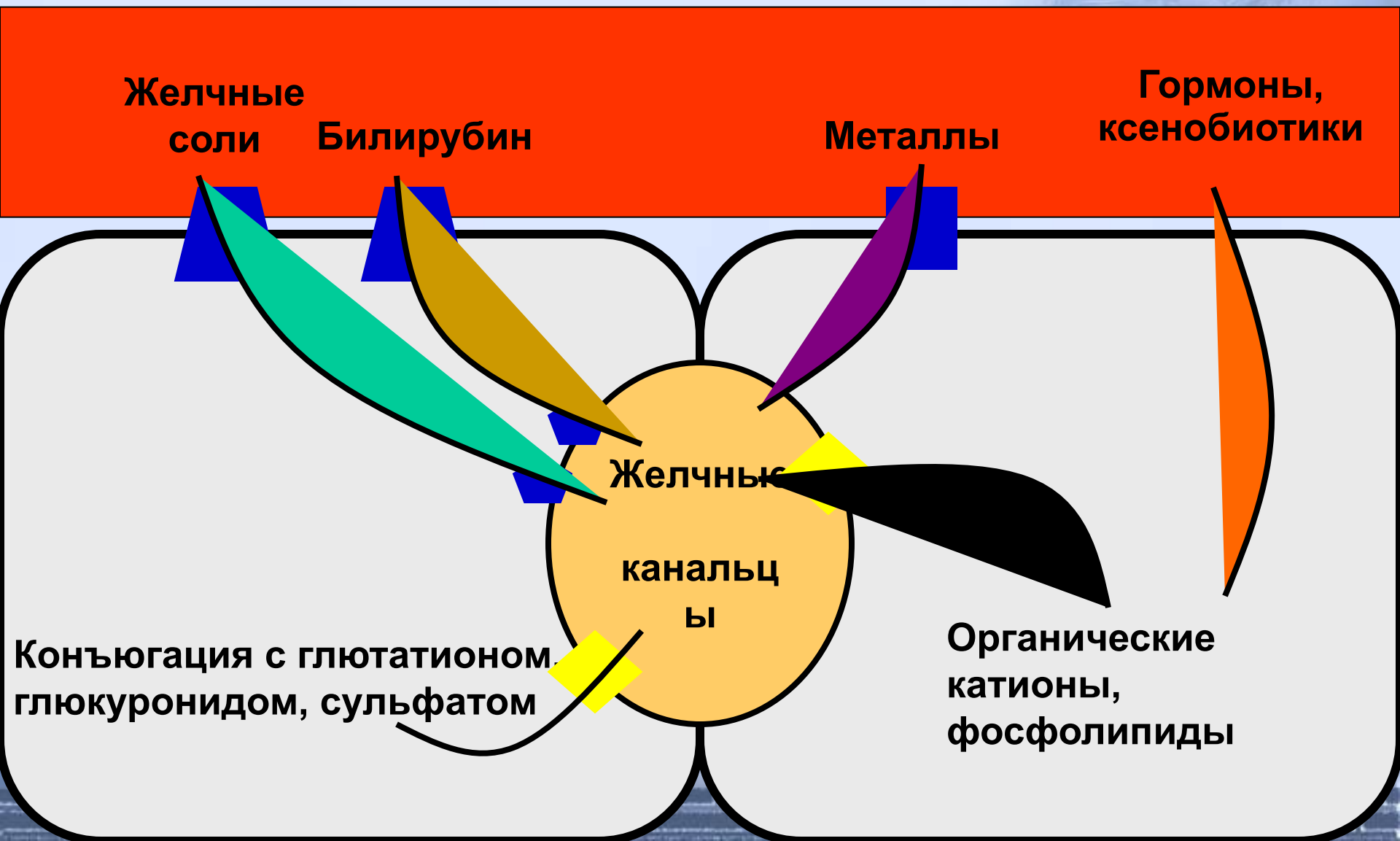


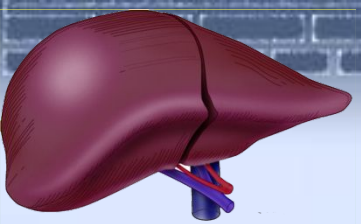
Основные компоненты желчи включают:

- Воду 97,4%
- Плотные вещества 2,6%, в которые входят:
 - желчные кислоты 1,03%
 - холестерин 0,06%
 - пигменты и муцин (слизь, белок) 0,53%
- неорганические соли (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , CO_3^{2-} и др.)



Образование желчи



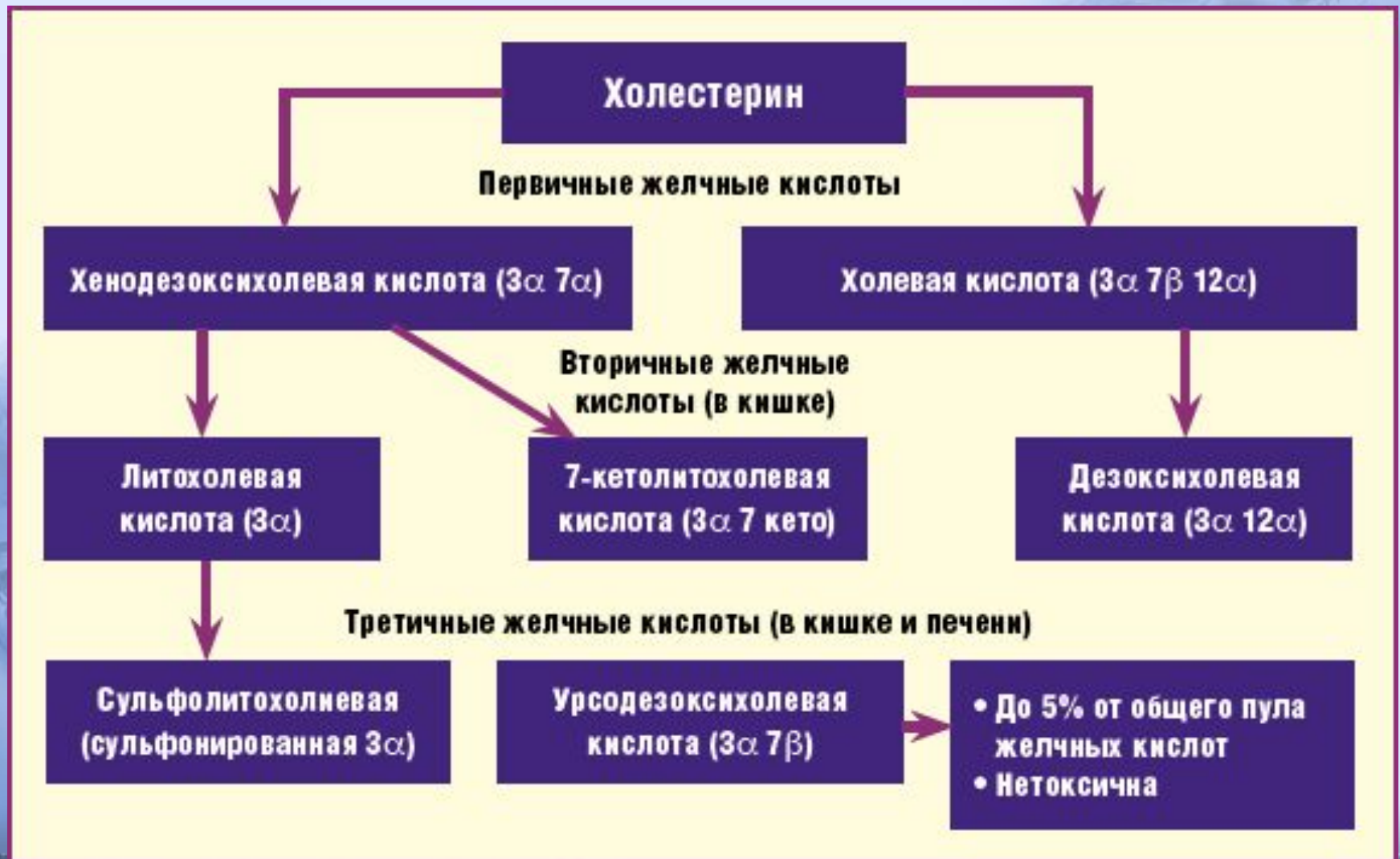


Этапы образования желчи



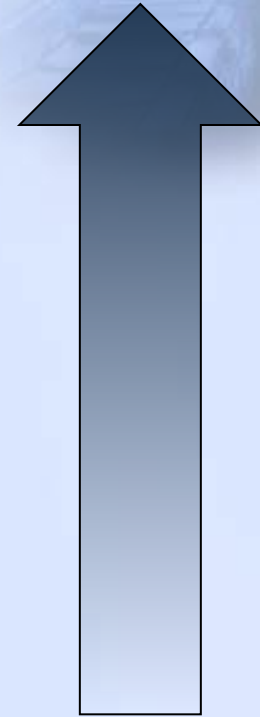
- ♣ **Захват из крови компонентов желчи (желчные кислоты, билирубин, холестерин...) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита**
- ♣ **Синтез и метаболизм новых составляющих желчи и их транспорт в цитозоль гепатоцита**
- ♣ **Выделение компонентов желчи через каналикулярную (билиарную) мембрану гепатоцита в желчные канальцы**

Метаболизм желчных кислот

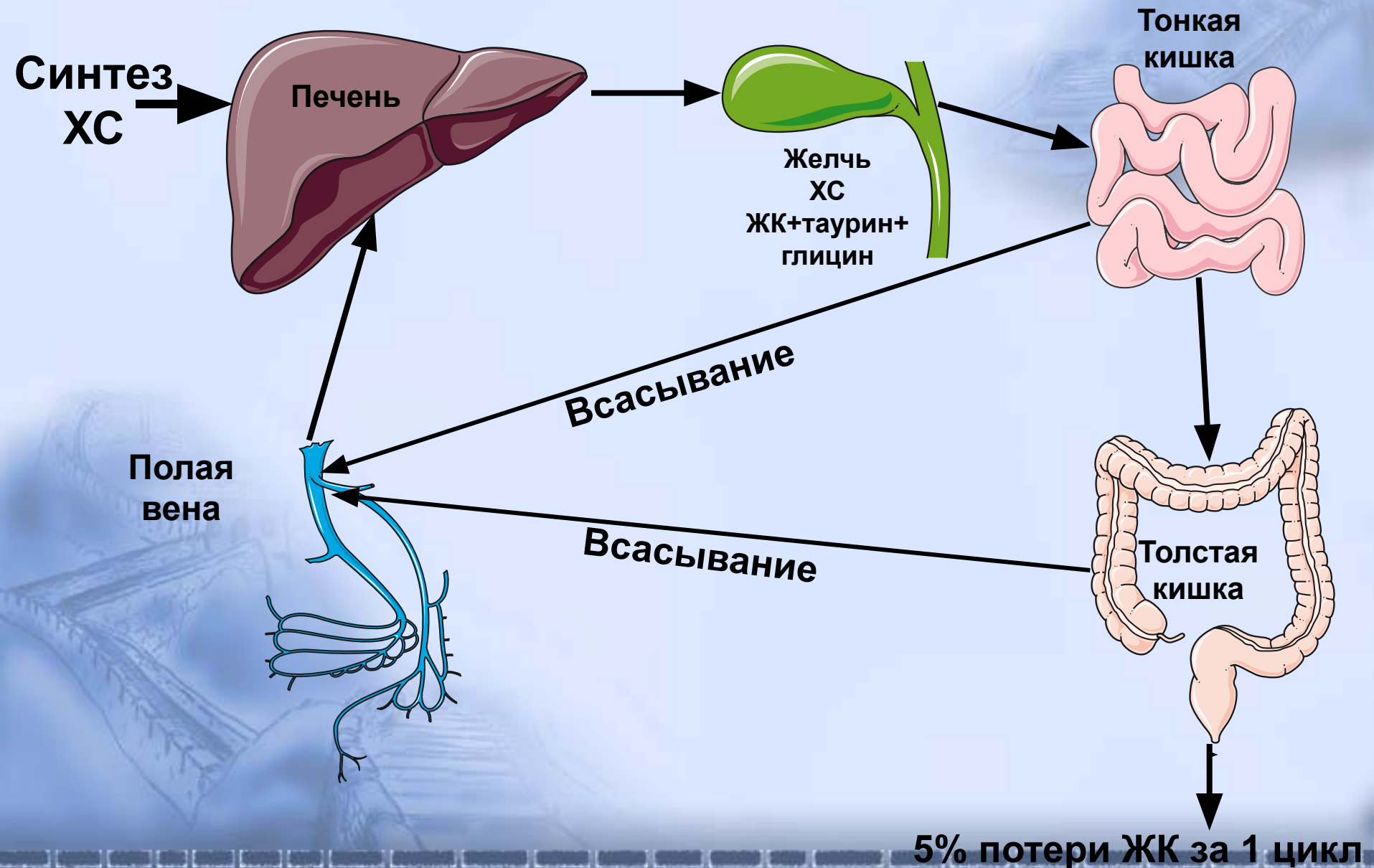


Токсичность желчных кислот

- ♣ Литохолиевая
- ♣ Дезоксихолиевая
- ♣ Хенодезоксихолиевая
- ♣ Холиевая
- ♣ Урсодезоксихолиевая



Энтерогепатическая циркуляция ЖК



5% потери ЖК за 1 цикл

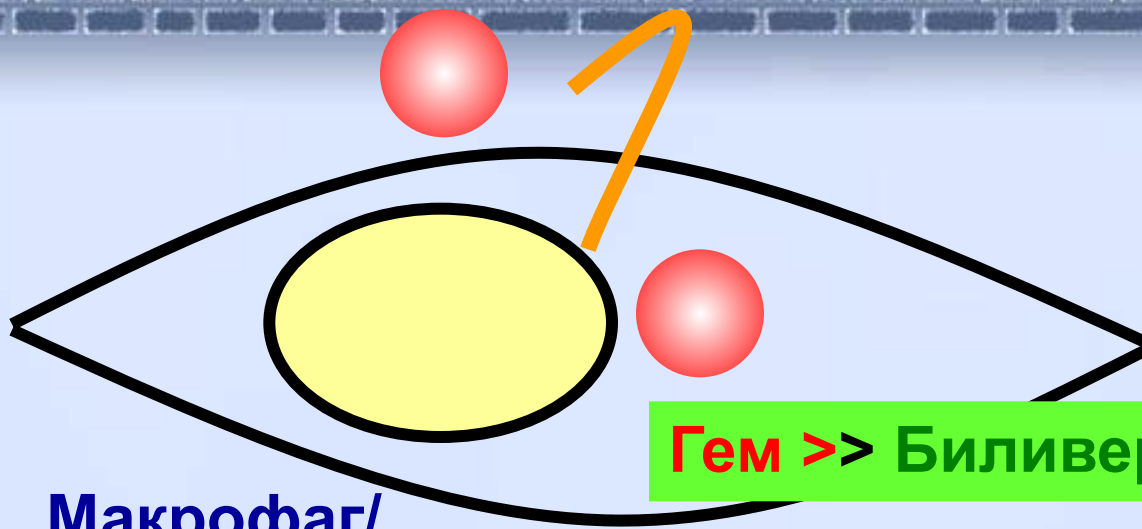
Метаболизм билирубина

- ♣ Билирубин образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Дальнейший метаболизм билирубина складывается из нескольких стадий: транспорт в плазме крови, захват печенью, конъюгация, билиарная экскреция.

- ♣ Ежедневно в организме продуцируется примерно 250-350 мг неконъюгированного билирубина :
- ♣ 70-80% из этого количества - результат распада гемоглобина эритроцитов;
- ♣ 20-30% - образуется из белков гема в костном мозге или в печени.
- ♣ Конечным продуктом распада гема является биливердин, не содержащий железа и белковой части (свободный билирубин).

Транспорт билирубина в плазме

- ♣ Образовавшийся в результате распада гемоглобина свободный билирубин является водонерастворимым. Поэтому в плазме крови он присутствует в форме соединения с альбумином . Альбумин-билирубиновый комплекс препятствует поступлению билирубина через гломерулярную мембрану в мочу.



Гем >> Биливердин >> Билирубин

**Макрофаг/
клетка Купфера**

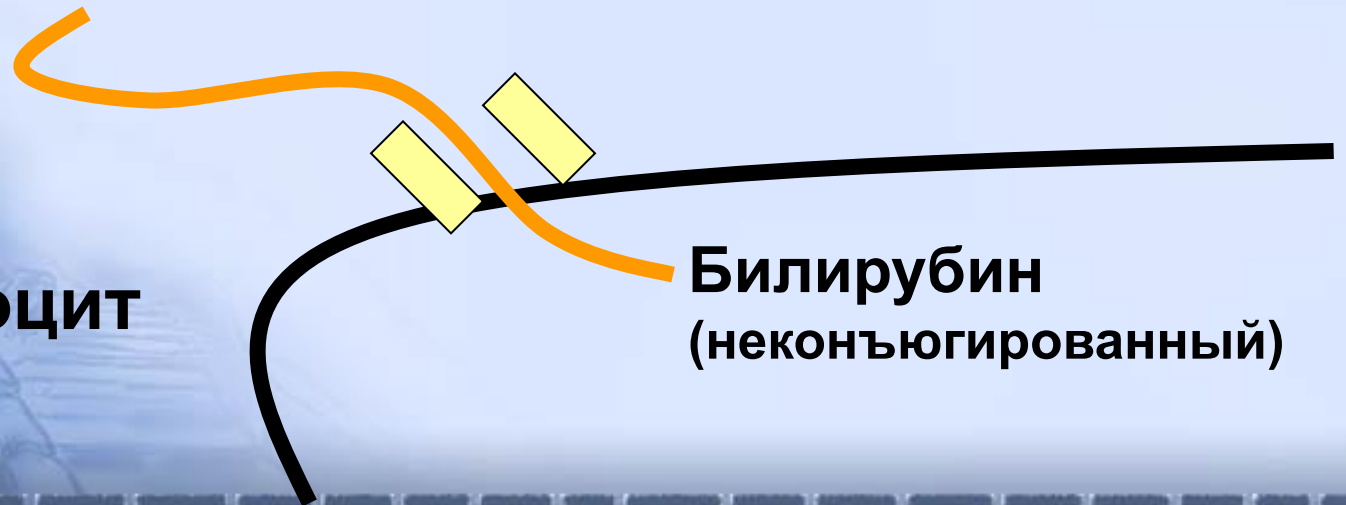
**Билирубин
(неконъюгированный)**

<= альбумин

**<= Билирубин
(неконъюгированный)**

Гепатоцит

**Билирубин
(неконъюгированный)**



- ♣ На мембране эндоплазматической сети непрямой билирубин при участии глюкуронилтрансферазы превращается в диглюкуронид билирубина (связанный, прямой билирубин), который является водорастворимой формой билирубина. В результате билирубин может переходить в желчь, подвергаться фильтрации в почках.

Неконъюгированный билирубин

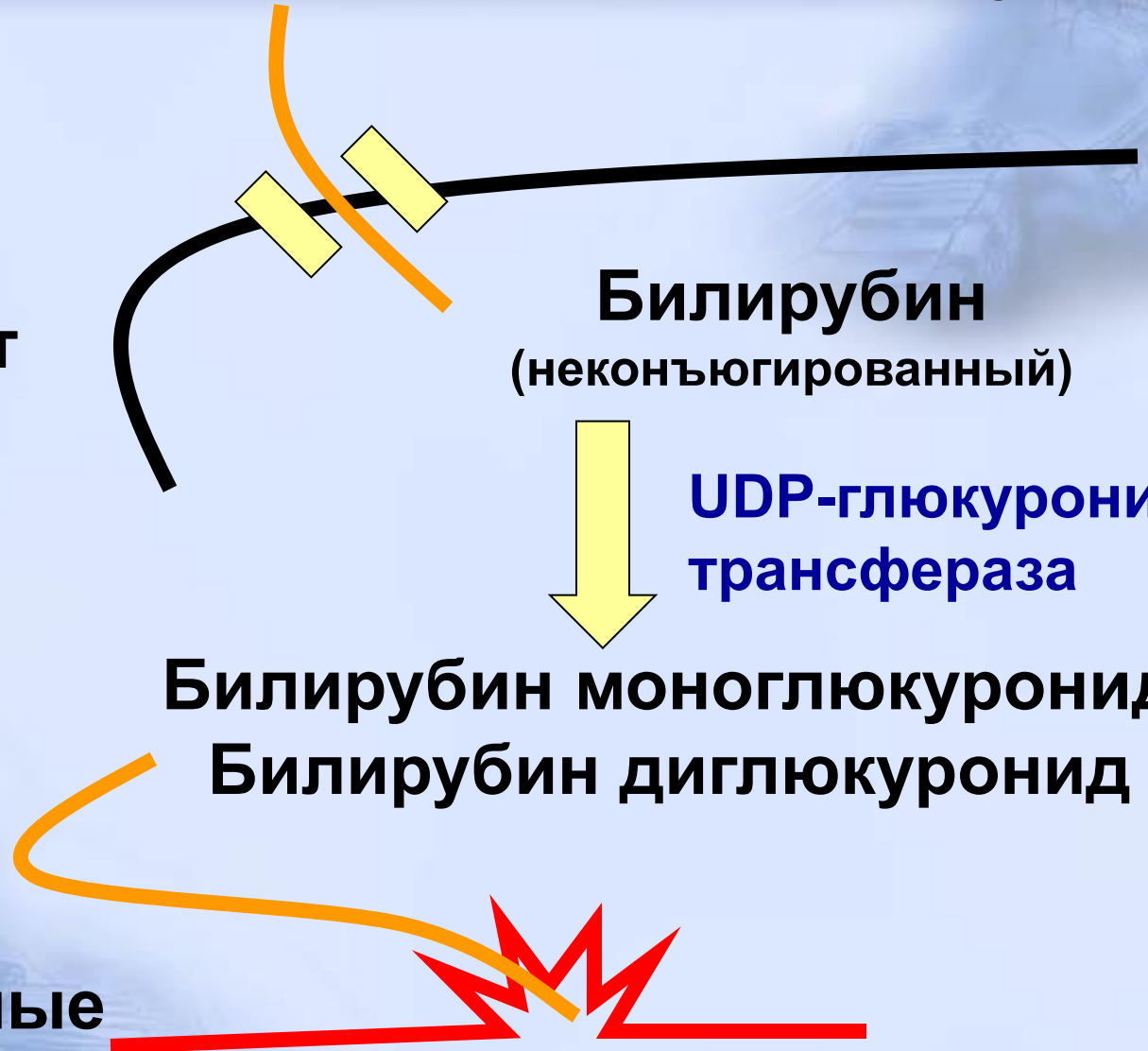
Гепатоцит

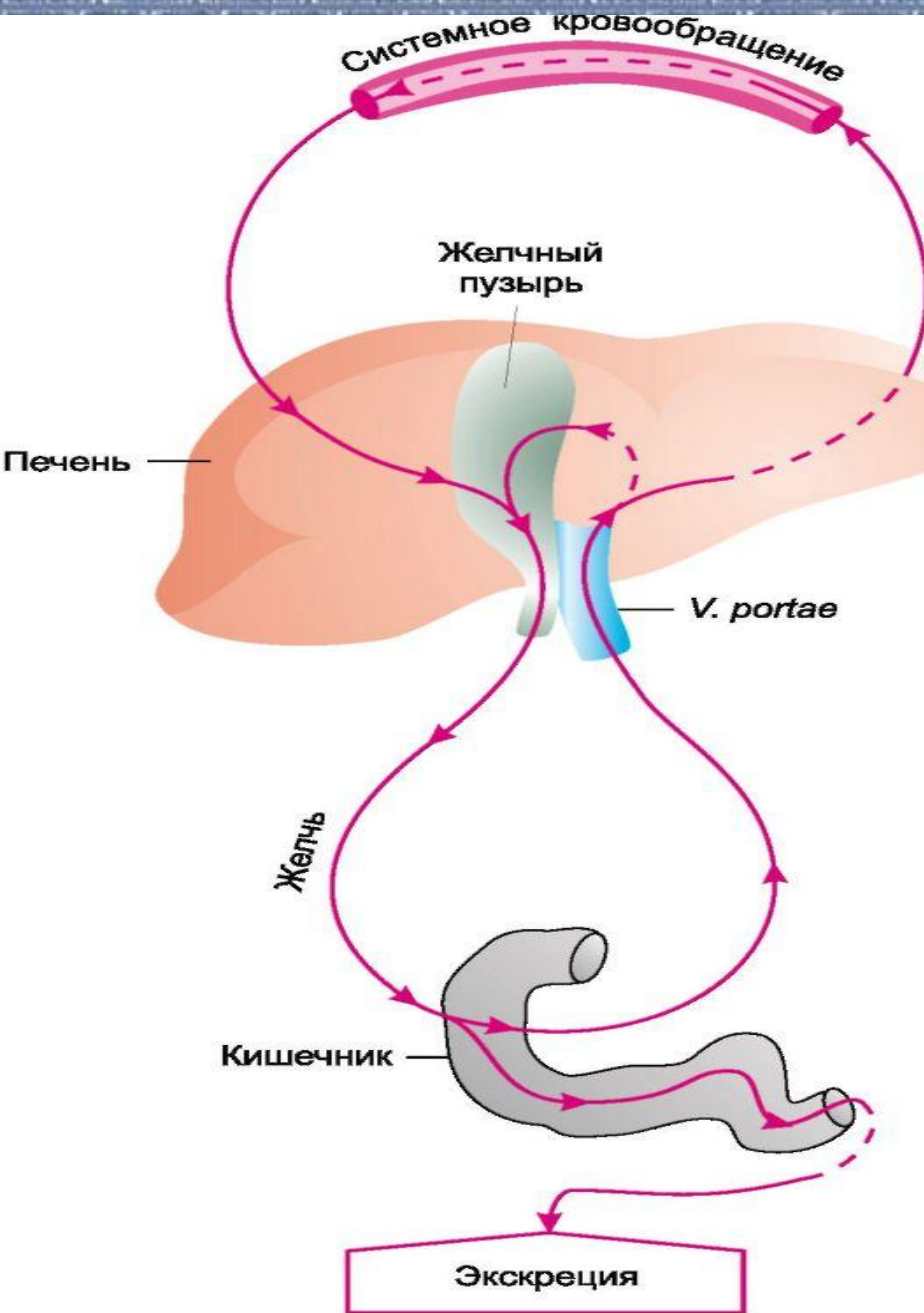
Билирубин
(неконъюгированный)

UDP-глюкуронил
трансфераза

Билирубин моноглюкуронид
Билирубин диглюкуронид

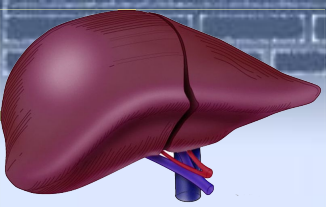
Желчные
каналы





- С желчью билирубин поступает в тонкую кишку, где трансформируется в уробилиноген, часть из которого всасывается через кишечную стенку, попадает в портальную вену и с током крови переносится в печень, где он полностью разрушается (кишечно-печеночная циркуляция).

- ♣ Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена (стеркобилиногена) варьирует от 47-до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола.
- ♣ Менее 2% билирубина выводится с мочой.



Классификация и механизмы желтух

- ♣ Надпеченочная (гемолитическая)
- ♣ Печеночная (ПЖН)
- ♣ Подпеченочная (холестатическая)

Механизмы:

- ♣ Избыточное образование билирубина и повышенная нагрузка на гепатоциты
- ♣ Нарушение захвата и переноса билирубина в гепатоцит
- ♣ Нарушение конъюгации билирубина
- ♣ Нарушение экскреции конъюгированного билирубина

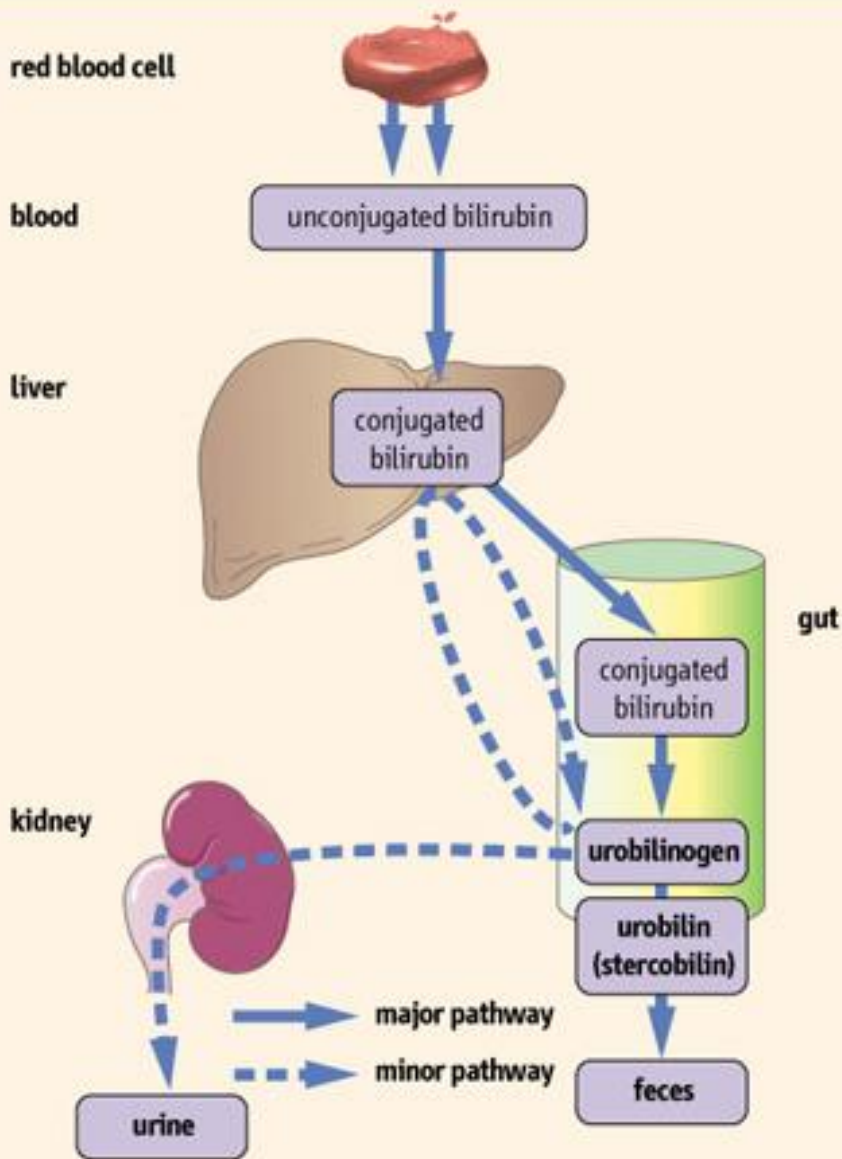


Классификационная схема патогенетических типов желтух (по А.Ф. Блюгеру)

Тип желтухи	Характеристика основного патологического процесса	Ведущий механизм развития желтухи	Нозологические формы и синдромы
Над-печеночная	Повышенный распад эритроцитов	Повышенное образование билирубина, недостаточность функции захвата билирубина печенью	Гемолитическая желтуха, гематомы, инфаркты
Печеночная	Поражение гепатоцитов (и холангиол)	Нарушение экскреции и захвата билирубина, регургитация билирубина Нарушение экскреции и регургитации билирубина Нарушение конъюгации и захвата билирубина Нарушение экскреции билирубина	Печеночноклеточная желтуха при остром и хроническом гепатитах, гепатозах, циррозе Холестатическая желтуха при холестатическом гепатозе, первичном билиарном циррозе, при печеночноклеточных поражениях Энзимопатическая желтуха
Под-печеночная	Нарушение проходимости желчных протоков	Нарушение экскреции и регургитации билирубина	Интраканикулярная закупорка камнем, опухолью, паразитами, воспалительным экссудатом. Экстраканикулярная закупорка опухолью, эхинококком и др



Гемолиз



Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

- ♣ Высокая концентрация свободного (неконъюгированного) билирубина
- ♣ Много стеркобилина в стуле
- ♣ Много уробилина в моче

Причины печеночной недостаточности

Гепатогенные:

- ♣ Дистрофии (употребление наркотиков, сульфаниламидов, антибиотиков, отравление ядовитыми веществами, спиртом, грибами)
- ♣ Гепатиты
- ♣ Циррозы

Внепеченочные:

- ♣ Паразитарные заболевания
- ♣ Новообразования
- ♣ Гипоксия
- ♣ Гиповитаминозы витаминов А, Д и Е
- ♣ Хроническая почечная недостаточность
- ♣ Заболевания эндокринной системы

Печеночная недостаточность

♣ Острая (фульминантная)

1. Вирусы гепатита А, В, С
2. Вирусы герпеса
3. Цитомегаловирус
4. Септицемия
5. Лекарства
6. Алкоголь

♣ Хроническая

1. Поздние стадии цирроза
2. После операций портосистемного шунтирования

АНТРОПОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЭКОЛОГИИ

Химизация сельскохозяйственного и
промышленного производства.

Гепатотропные яды:

Четыреххлористый углерод.

Хлороформ.

Этиленгликоль.

Бензол.

Соли тяжелых металлов.

Мышьяк.

Фосфор.

ШИРОКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ, В Т.Ч. СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ:

антибиотики,
сульфаниламиды,
средства для наркоза,
цитостатики.

Практически любое лекарственное средство применяемое длительно или в больших дозах «небезразлично» для печени.

АЛИМЕНТАРНЫЙ ФАКТОР

Недостаточное или избыточное (в количественном и/или качественном отношении) питание.

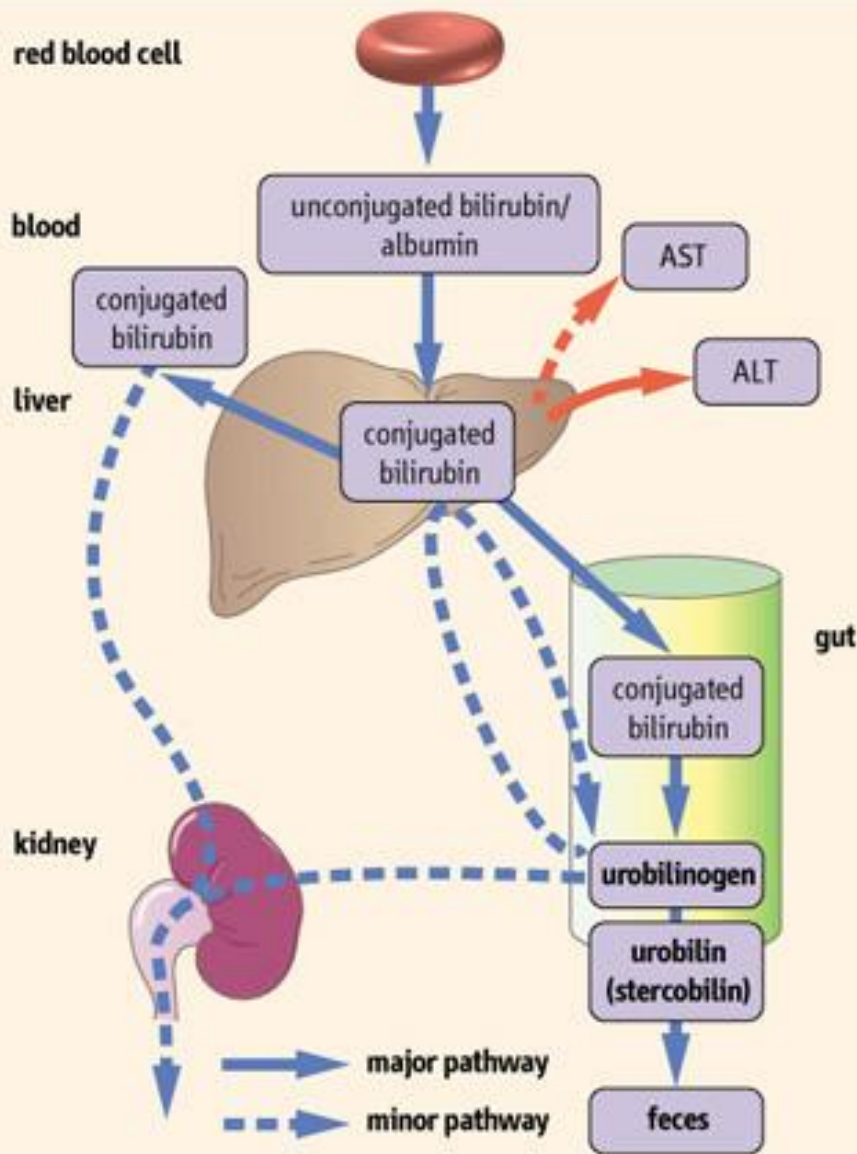
Дефицит липотропных веществ в продуктах питания: холина, метионина — донаторов метильных групп для фосфолипидов.

Пищевые токсины (в ядовитых грибах — мускарин, в зараженных гелиотропом злаках — алкалоид гелиотрин...).

Злоупотребление алкоголем.

Печеночная желтуха

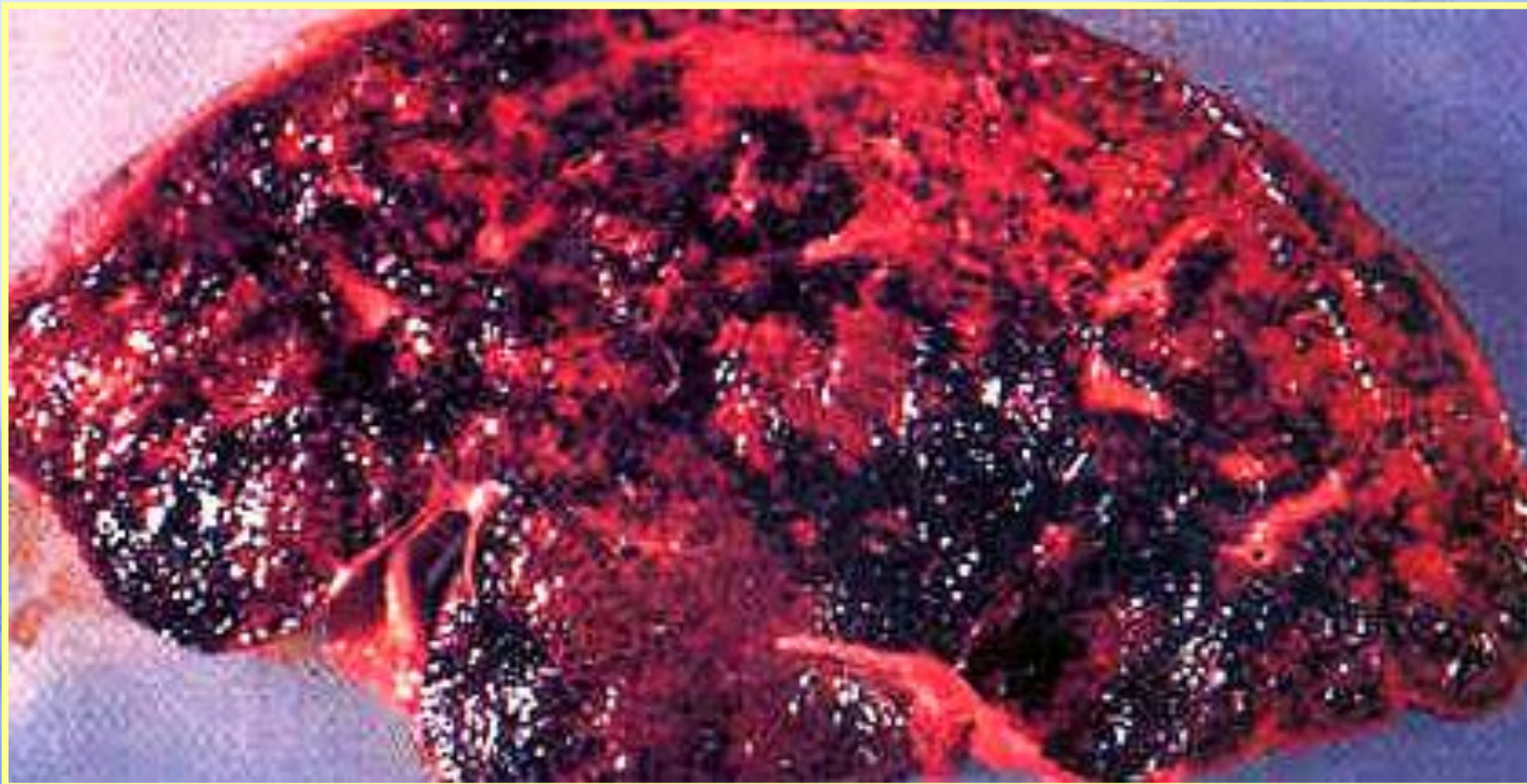
- ♣ Нарушение захвата, конъюгации или секреции билирубина
- ♣ Высокая концентрация непрямого и прямого билирубина,
- ♣ Мало стеркобилина в стуле
- ♣ Много уробилина в моче



СВОЙСТВА «ПРЯМОГО» И «НЕПРЯМОГО» БИЛИРУБИНА

«Непрямой» билирубин	«Прямой» билирубин
Не соединен с глюкуроновой кислотой (соединён с альбумином)	Соединен с глюкуроновой кислотой
Не дает прямую реакцию с дiazореактивом Эрлиха. Реагирует с diaзореактивом Эрлиха после обработки спиртом	Дает прямую реакцию с diazореактивом Эрлиха
Токсичен	Не токсичен
В норме в сыворотке крови содержание не превышает 3-16 мкмоль/л	Содержится в желчи
Растворим в жирах	Растворим в воде
Не появляется в моче, т.к. связан с белками (альбуминами).	Появляется в моче

Синдром Бадда-Киари



Облитерирующий эндофлебит печеночных вен

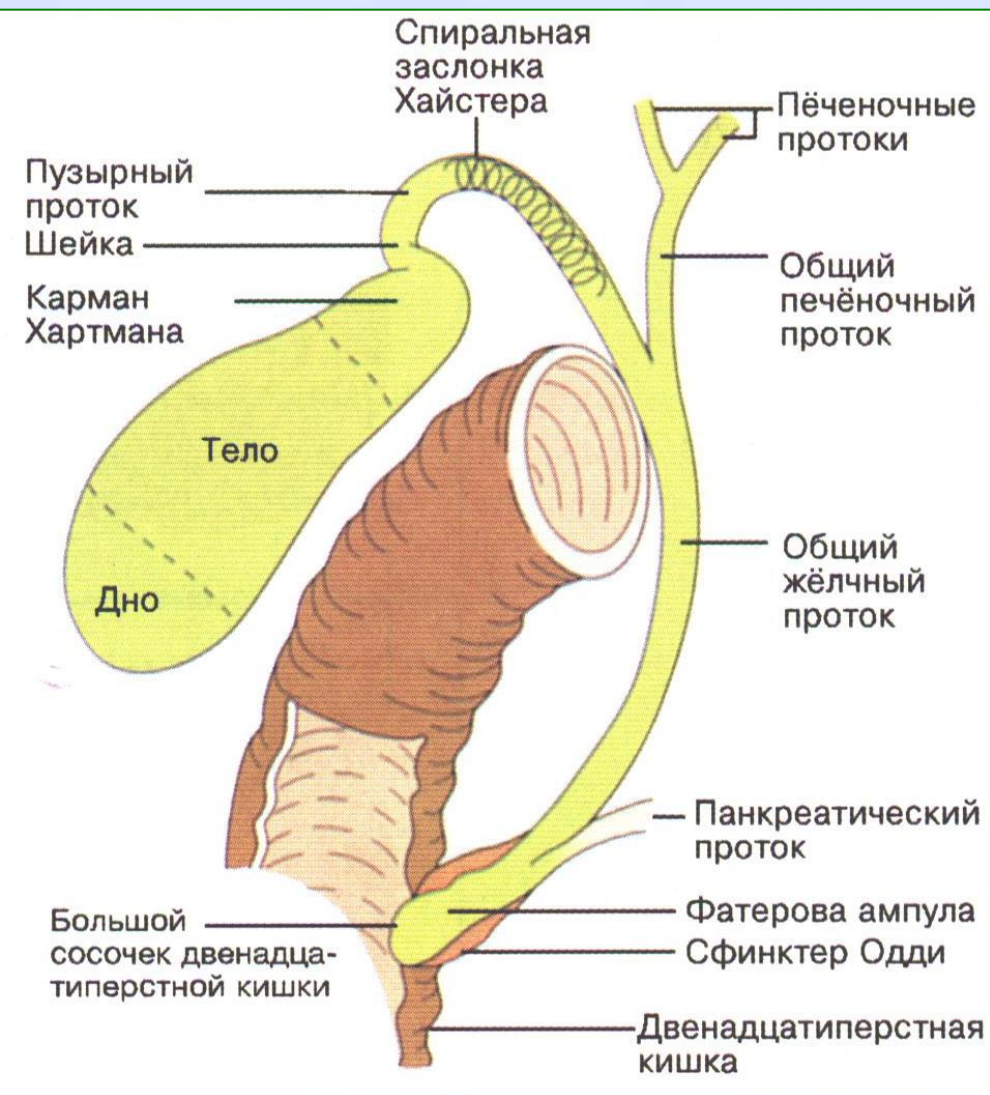
♣ У 25-30 % пациентов никаких сопутствующих заболеваний диагностировать не удастся (в таком случае синдром Бадда-Киари называют «идиопатическим»).

♣ **Симптомы заболевания:**

- ♣ - асцит (обнаруживается более чем у 90% пациентов и обычно является основным проявлением синдрома Бадда-Киари);
- ♣ - боль в животе (возникает у 80 % пациентов; локализуется в правом подреберье);
- ♣ - гепатоспленомегалия (увеличены печень и селезенка; встречается часто);
- ♣ - желтуха (выражена незначительно; может отсутствовать)
- ♣ - печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка диагностируется менее часто (в 10-20 % случаев) и наблюдается, как правило, у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболевания

Синдром	Дефект	Клинические проявления
Жильбера	Сниженная конъюгация, может быть сниженное поглощение билирубина (аутосомно-доминантный тип наследования)	Длительное повышение уровня свободного билирубина в крови. Снижение уровня стеркобилина в крови, моче, кале (у некоторых пациентов). Увеличение содержания моноглюкоранида билирубина в желчи. Биопсия нормальная. Прогноз благоприятный.
Криглера-Найяра	Тип 1 (аутосомно-рецессивный) – отсутствие конъюгирующего фермента. Тип 2 (аутосомно-доминантный) – частичная недостаточность конъюгирующего фермента)	Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином. Билирубиновая энцефалопатия. Ранняя смерть. Частичная реакция на фототерапию. Снижение уровня стеркобилина в крови, моче, кале Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином. Хорошо поддается фототерапии и лечению фенобарбиталом. Больные часто доживают до зрелого возраста.
Дабина-Джонса	Сниженная экскреция билирубина печенью (аутосомно-рецессивный тип наследования)	Повышение уровня конъюгированного билирубина в крови. Возрастание содержания неконъюгированного билирубина (за счет деглюкуронизации в гепато-билиарной системе). Желудочно-кишечные расстройства. Отложение меланина в печени. Билирубинурия. Повышенное отношение копропорфиринов I/III в моче. Прогноз благоприятный
Ротора	Неизвестен	Сходны с наблюдаемыми при с Дабина-Джонса, но

Внепеченочный холестаз вызывается механической обструкцией желчных протоков вне печени (камень, опухоль, стриктуры)



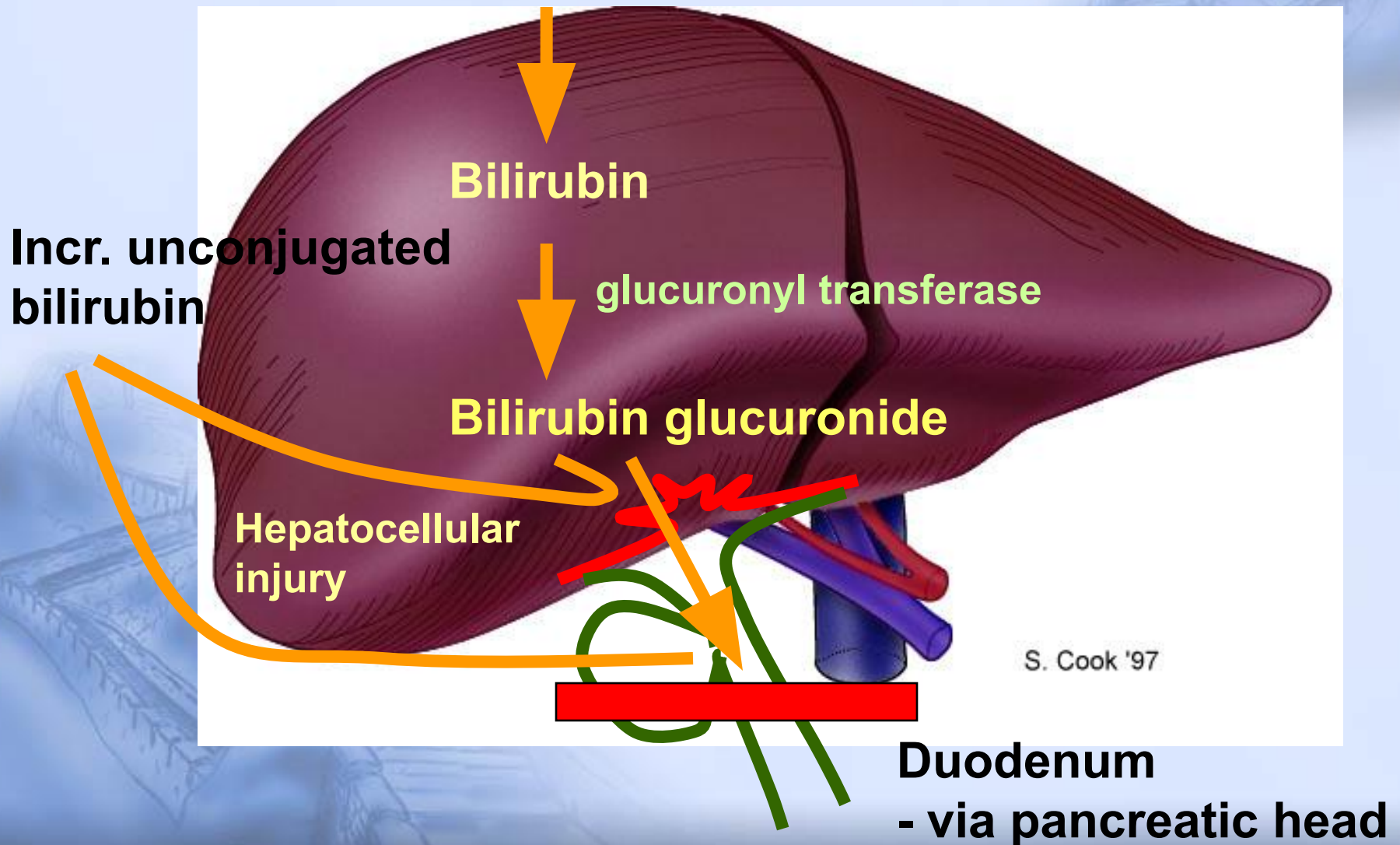


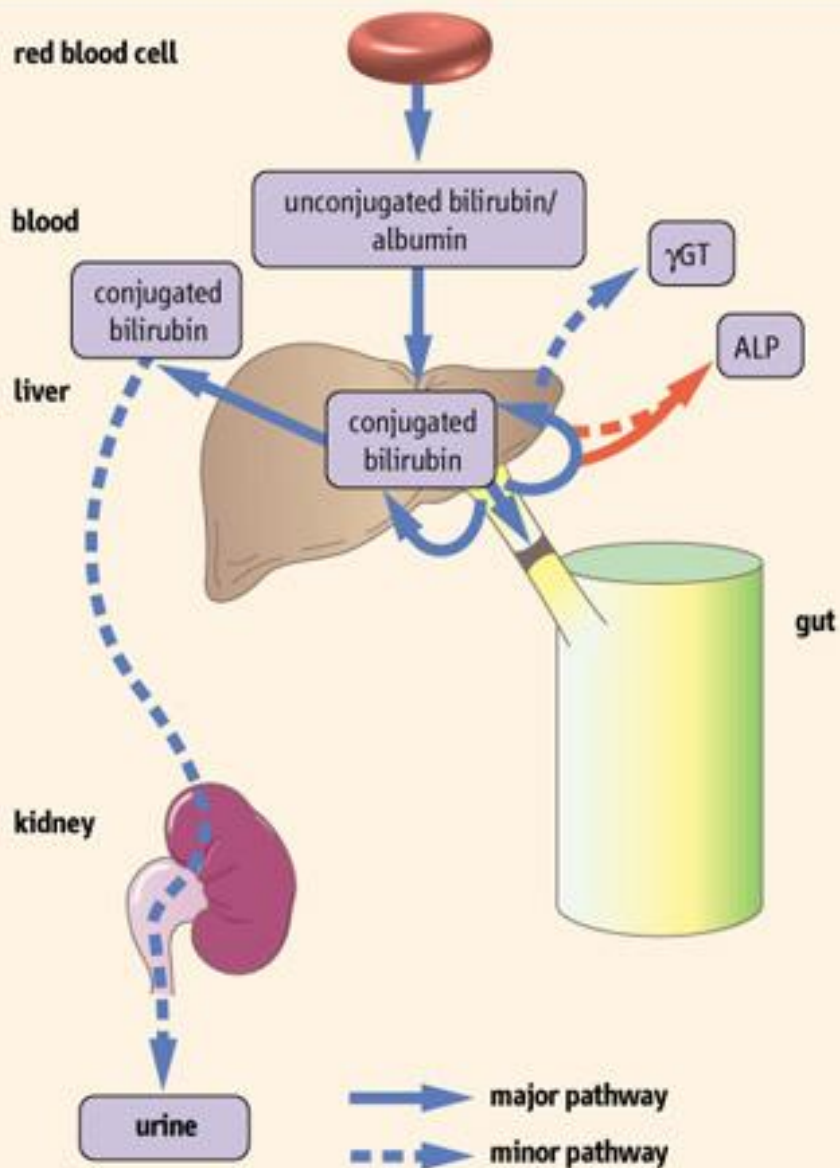
Факторы, способствующие образованию камней:

- ♣ Высокая концентрация холестерина
- ♣ Уменьшение холатохолестеринового коэффициента
- ♣ Воспаление (увеличение H^+)
- ♣ Увеличение Ca^{2+}
- ♣ Неконъюгированный билирубин
- ♣ Уменьшение фосфолипидов



Гипербилирубинемия (конъюгированный билирубин)





Постпеченочная желтуха

- ♣ Нарушение Выведения желчи
- ♣ Высокая концентрация прямого билирубина,
- ♣ Нет стеркобилина в стуле
- ♣ Нет уробилина в моче

Повреждение гепатоцитов при холестазе

Желчные кислоты

- * Повреждение мембран
- * Активация липаз
- * вазодилатация
- * Нарушение клеточного метаболизма
- * Встраивание в мембраны, связывание с белками
- * апоптоз
- * иммуномодуляция

Билирубин

- Разобщение в митохондриях
- желтуха

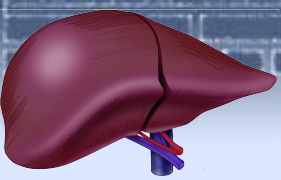
Лейкотриены

- гемодинамический эффект
- воспаление

Холестерин

- Нарушение мембран клеток

**Следствие:
Билиарный цирроз**



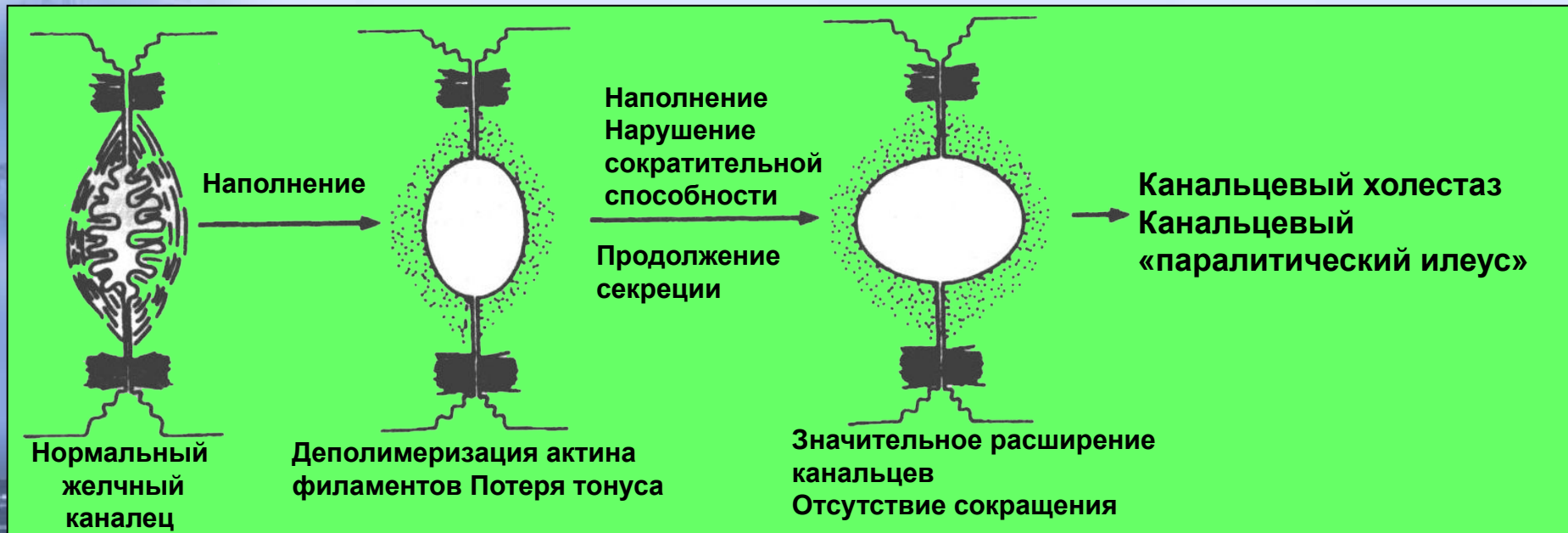
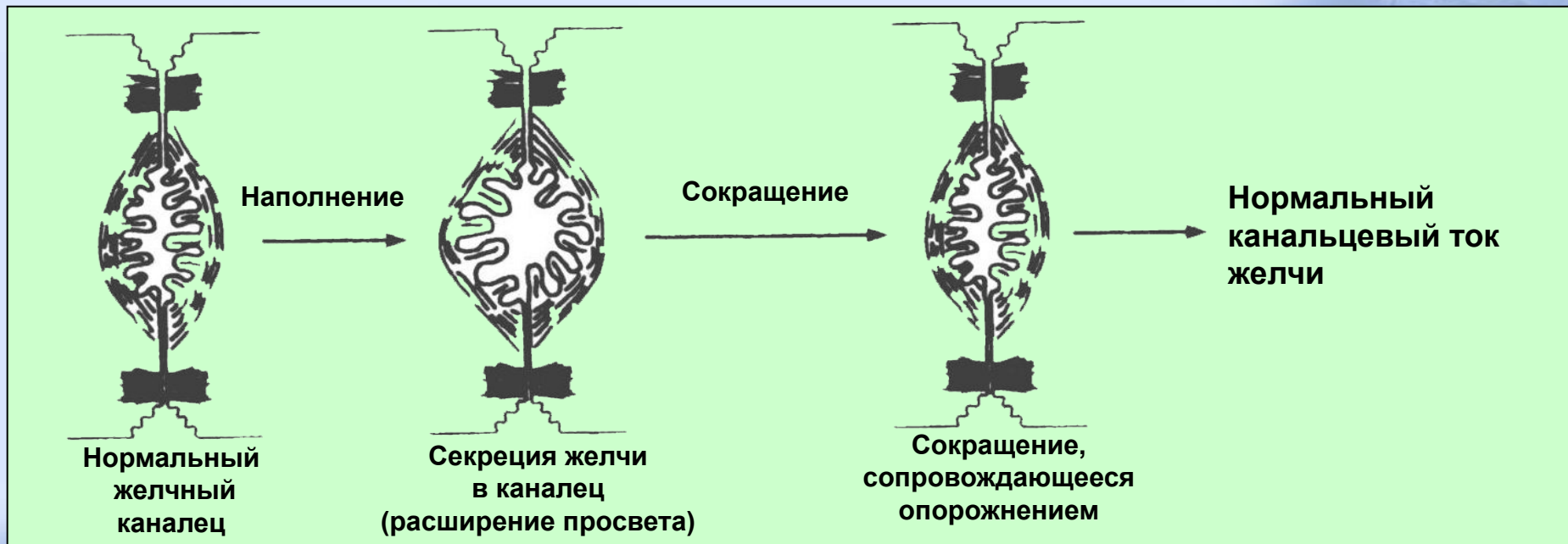
При холестазах (вне- и внутрипеченочном) в крови увеличивается концентрация:

- ♣ желчных кислот
- ♣ билирубина (неконъюгированного)
- ♣ ЛПНП, холестерина
- ♣ щелочной фосфатазы
- ♣ появляется аномальный липопротеин X

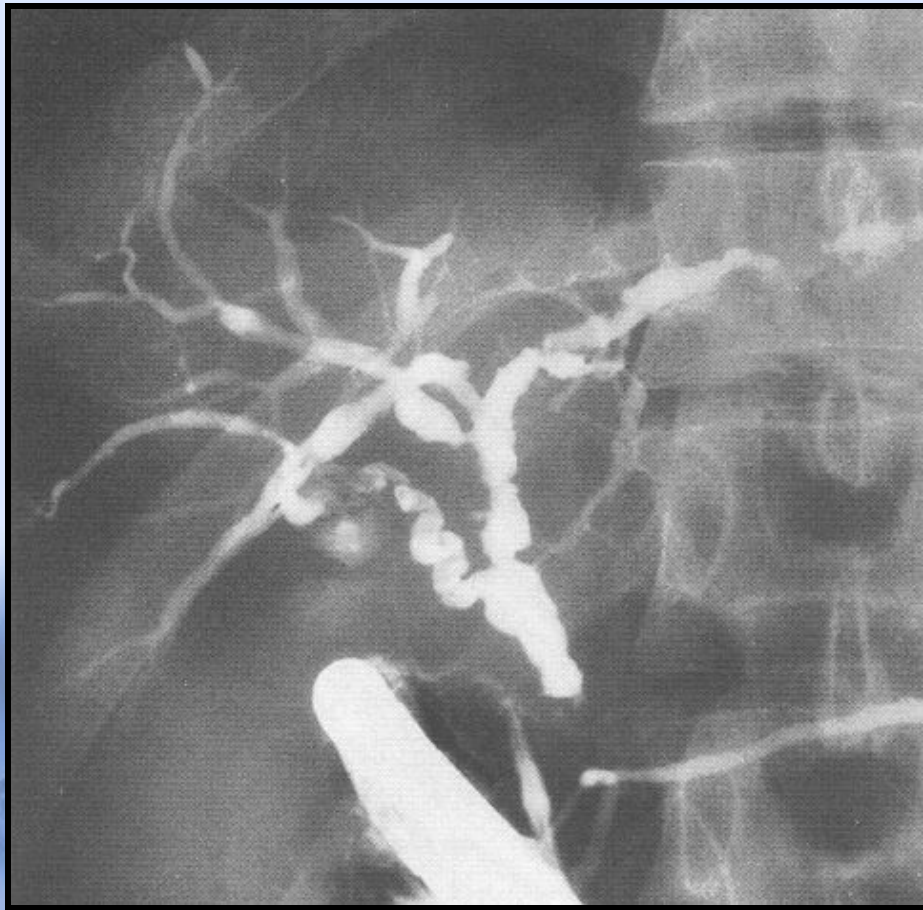
Холестатический синдром

Нарушение функции нервной системы, гипотензия, брадикардия, гипокоагуляция, тромбоцитопатия, уменьшение деформируемости эритроцитов, появление кожных ксантом, кожный зуд

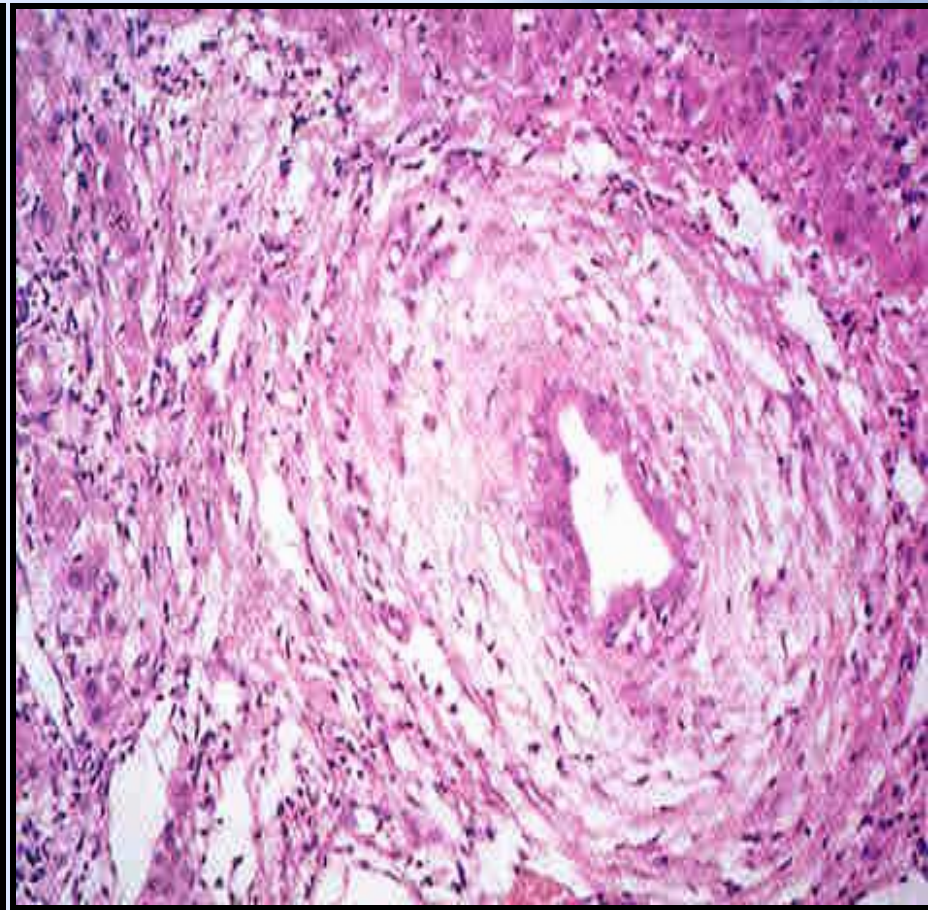
Внутрипеченочный холестаз



Склерозирующий холангит



Холангиограмма

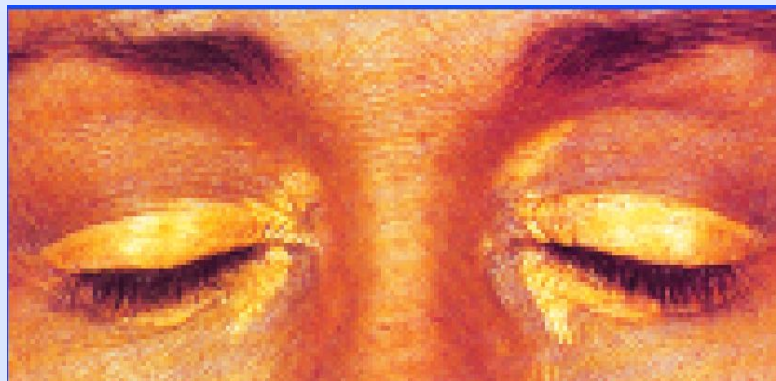


**Перидуктальный
фиброз**

Аутоиммунную природу ПСХ подтверждают следующие факты:

- ♣ 1. В семьях больных с ПСХ повышена заболеваемость как ПСХ, так и неспецифическим язвенным колитом.
- 2. У больных чаще обнаруживаются HLA B8, DR2, DR3 и Drw52a.
- 3. Нарушения иммунного статуса, в т. ч. повышение уровня иммуноглобулина М в сыворотке крови, снижение печеночного клиренса циркулирующих иммунных комплексов, повышение активности комплемента, нарушение лимфоцитарной формулы в периферической крови.
- 4. Нарушение активности HLA-антигенов II класса на эпителиальных клетках желчных протоков.

Первичный билиарный цирроз



идиопатическое холестатическое заболевание печени. ПБЦ встречается преимущественно у женщин среднего возраста и характеризуется деструкцией междольковых и септальных (перегородочных) желчных протоков.

Причина развития первичного билиарного цирроза печени неизвестна, однако некоторые его признаки позволяют предположить аутоиммунную природу заболевания

1. Довольно часто обнаруживаемая связь ПБЦ с другими аутоиммунными заболеваниями (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия, болезнь Рейно, тиреоидит, болезни кожи (например плоский лишай, дискоидная красная волчанка, пузырчатка) и синдром, объединяющий кальциноз, синдром Рейно, заболевания пищевода, склеродактилию и телеангиэктазии (так называемый CREST-синдром).
2. Наличие циркулирующих в крови антител (антимитохондриальные антитела, ревматоидный фактор, антигладкомышечные антитела, тиреоидные специфические антитела, экстрагируемый ядерный антиген и антиядерные антитела).
3. Признаки иммунного поражения желчных протоков при гистологическом исследовании ткани печени.
4. Семейная предрасположенность.
5. Преобладание циркулирующих антител у родственников больных с ПБЦ.
6. Повышенная частота обнаружения антигенов II класса главного комплекса гистологической совместимости.

Системные эффекты холемии

- ♣ Нарушение функции нервной системы (гипорефлексия, блокада синаптической передачи)
- ♣ Нарушение ССС (↓ АД, брадикардия)
- ♣ Нарушение свертывающей системы крови (гипокоагуляция и тромбоцитопатия)
- ♣ Повреждение эритроцитов ⇒ гемолитическая анемия
- ♣ Липидные бляшки в коже (ксантомы) при повышении уровня Хс

Изменения функции органов и систем при холемии



Последствия холестаза

- ♣ Токсическое действие желчных кислот и других компонентов желчи
- ♣ Развитие билиарного цирроза
- ♣ Нарушение моторной функции кишечника
- ♣ Образование камней

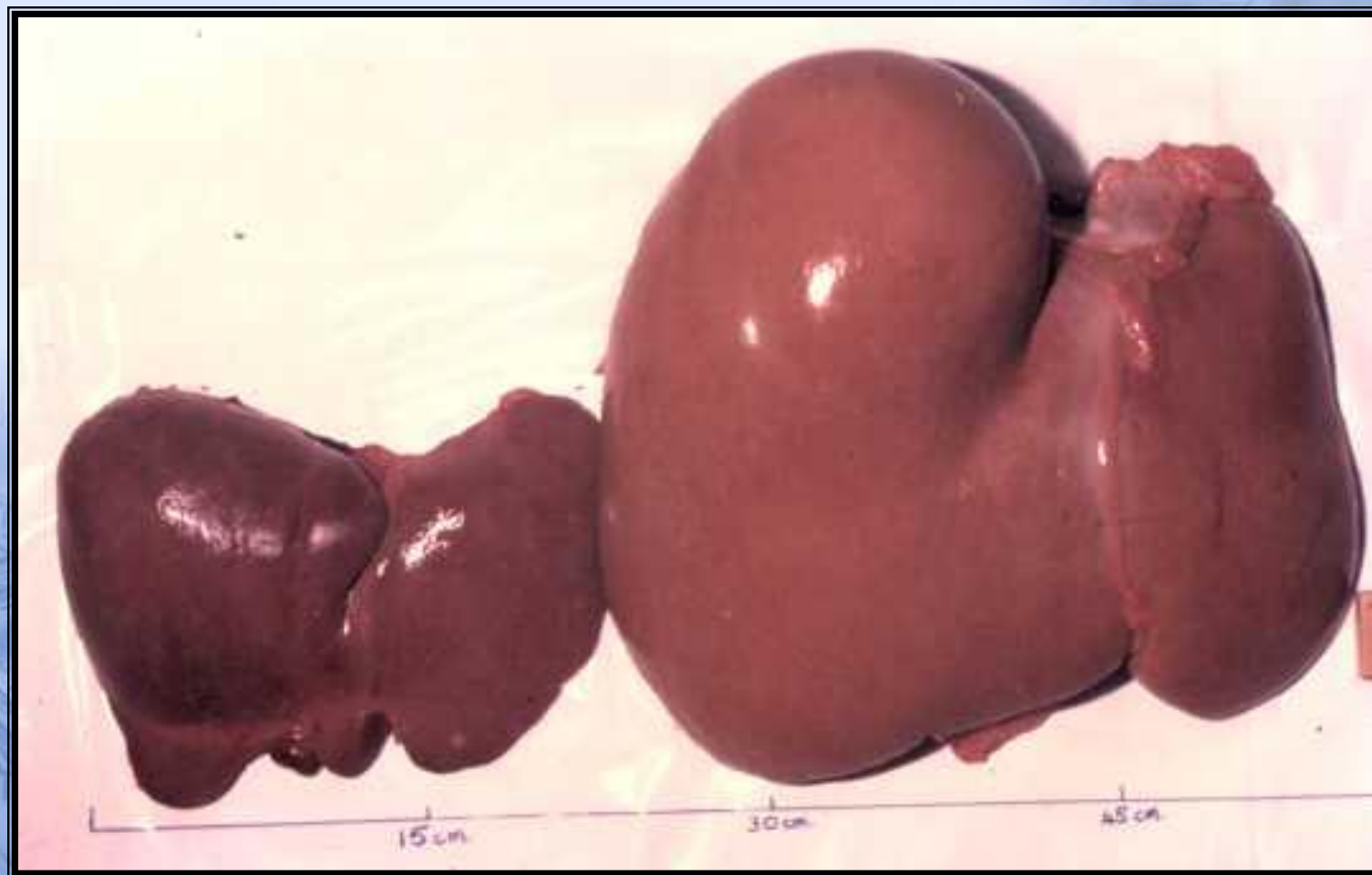
Лабораторные показатели при желтухе

показатели	надпеченочная	печеночная	холестатическая
билирубин	50-150 Мм/л	50-350	100-750
АЛТ	норма	> 8-300 N	> 1-12 N
ЩФ	норма	> 1-2,5 N	> 3 N
ГГТП	норма	> 1-5 N	> 4- 25 N
Альбумин	норма	20-50 г/л	30-50 г/л
ПВ	норма	> 1-3 N	> 1-3 N
гемолиз	+	-	-

Патогенез клинических проявлений

Желтуха	Нарушение конъюгации или обструкция.
Темная моча	Увеличение концентрации неконъюгированного билирубина
Светлый стул	Билиарная обструкция
Отеки	Гипоалбуминемия
Стеаторея	Билиарная обструкция
Кожный зуд	Билиарная обструкция ➡ ▲ солей ЖК в крови
Асцит	Портальная гипертензия, гиперальдостеронизм, гипоальбуминемия
Кровотечения	↓ синтеза факторов свертывания ▶
Гематемезис	Варикозное расширение вен пищевода
Энцефалопатия	▲ NH_4 и меркаптанов в крови
«Печеночный запах»	Меркаптаны

Жировая инфильтрация печени при алкоголизме

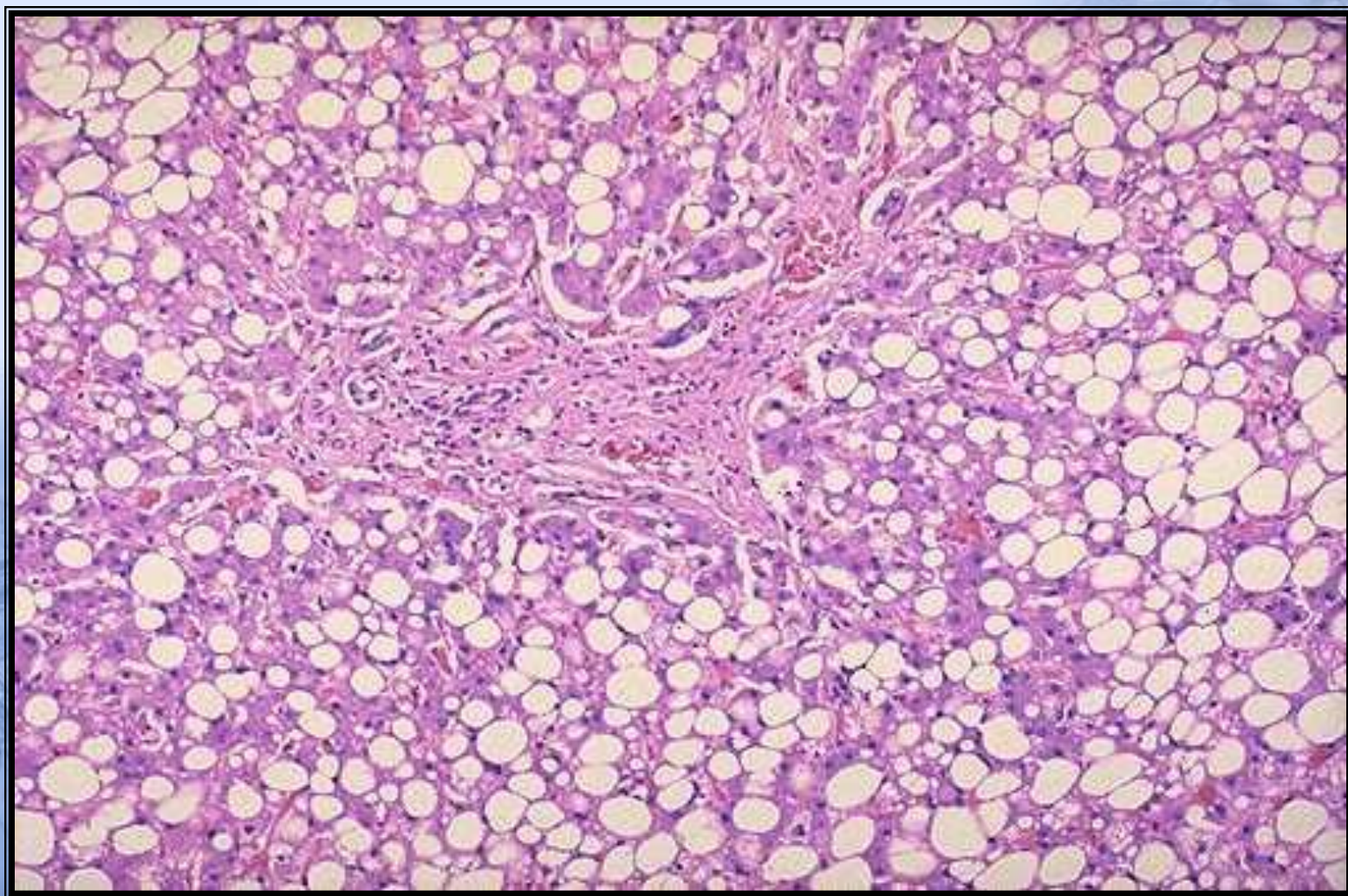


Патогенез алкогольного поражения печени

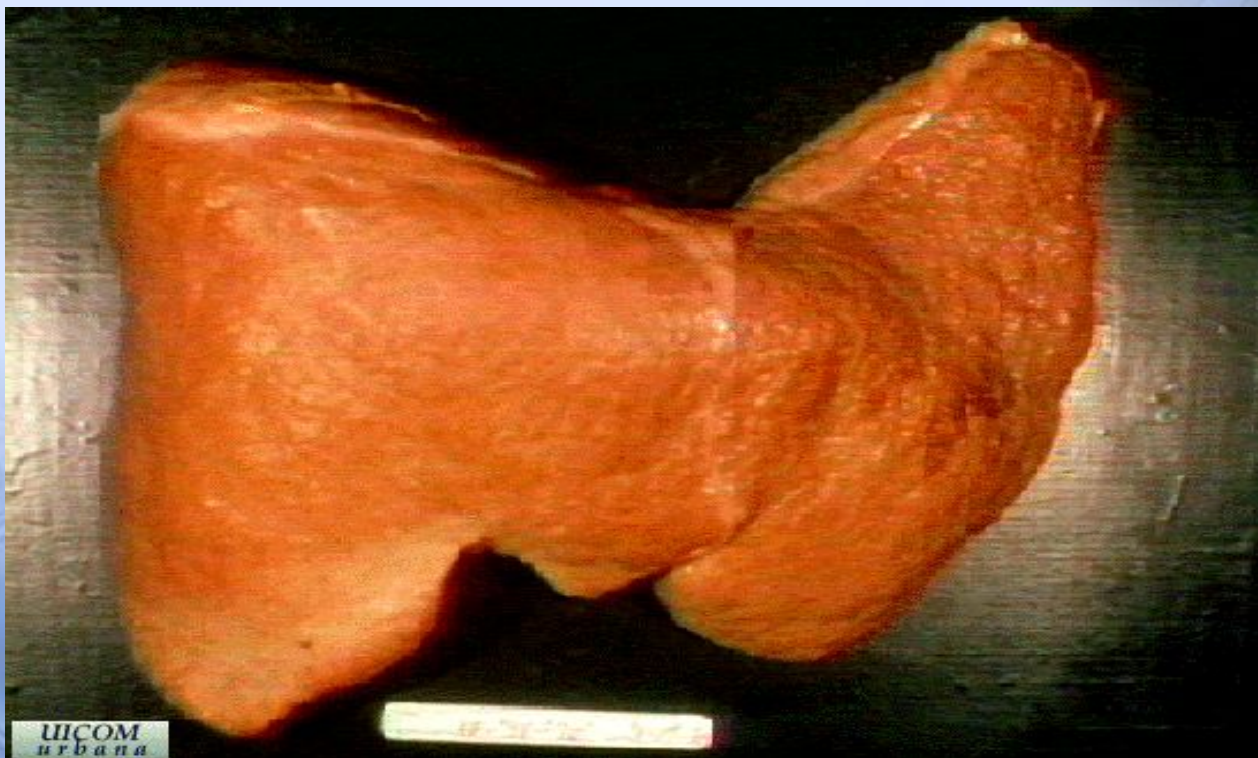
- ♣ Ацетальдегид – гепатотоксичность
 - Нарушение электронного транспорта $\Rightarrow \downarrow$ АТФ
 - Нарушение секреции белка клеткой $\Rightarrow$ баллонная дистрофия
- ♣ Стимуляция образования из NAD $\Rightarrow$ NADH.
NAD необходим для окисления жиров.
 - Нарушение метаболизма
 - ♣ жировая инфильтрация
 - ♣ Синтез ЛПОНП
 - ♣ Образования кетоновых тел (из Ац-КоА)
- ♣ Восстановление NADH в NAD $\Rightarrow$ превращение пирувата в лактат $\Rightarrow$ ацидоз
- ♣ Повреждение стимулирует иммунный ответ и цирроз

Жировая инфильтрация печени при алкоголизме





Алкогольный цирроз



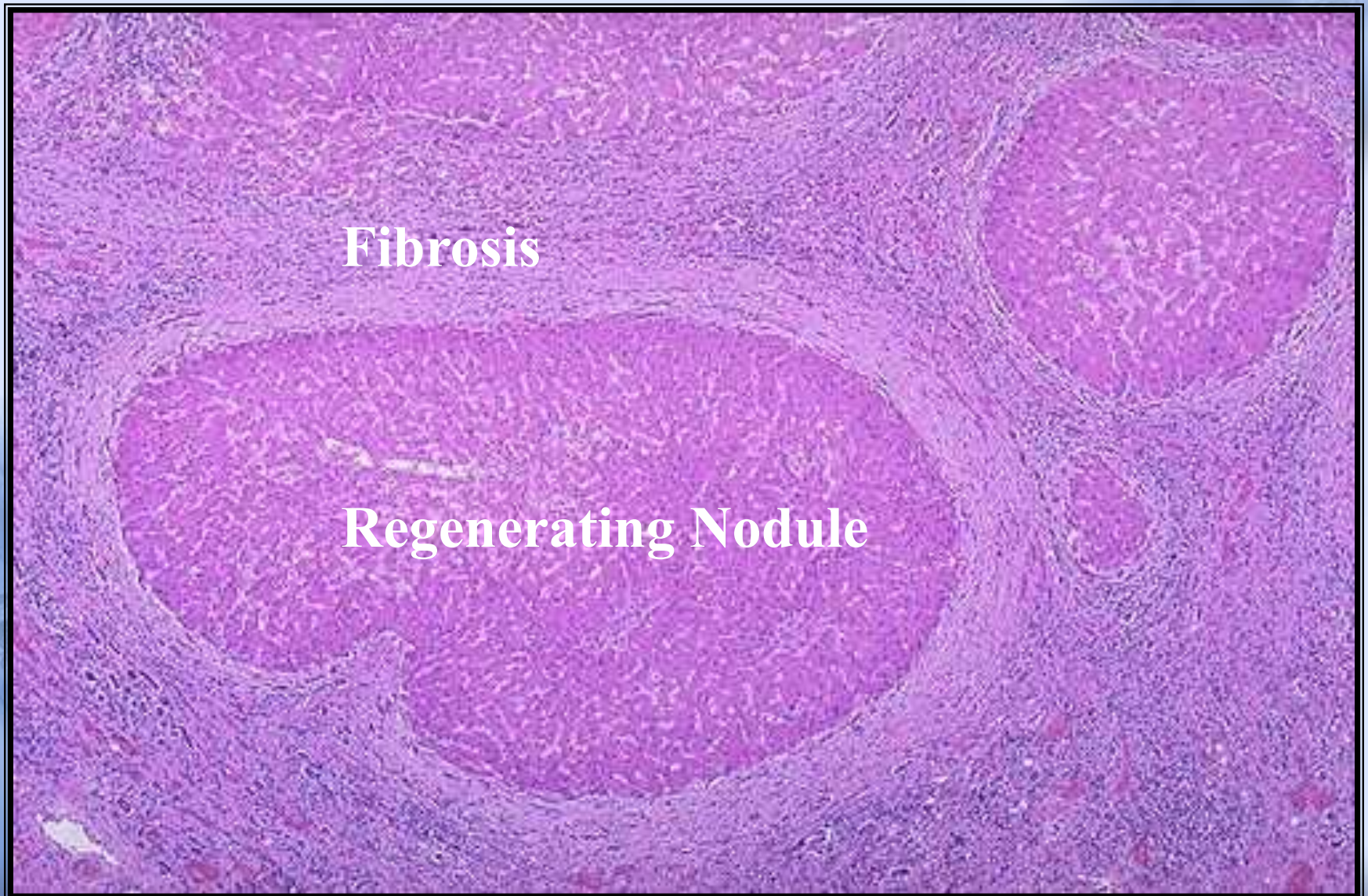
Цирроз

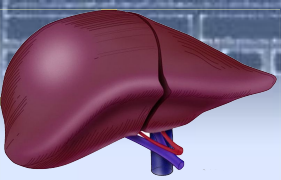


Цирроз



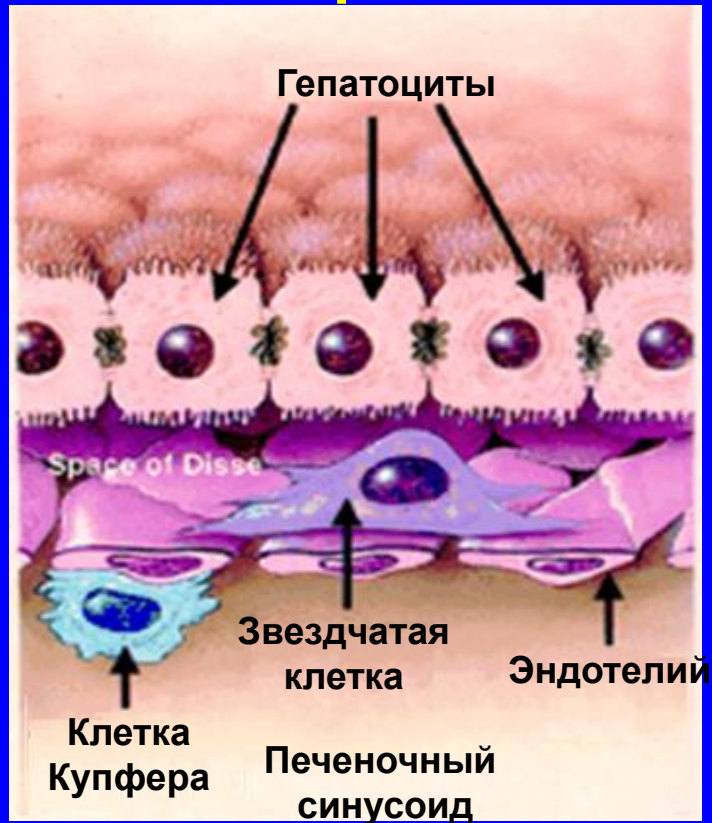
Цирроз





Патогенез фиброза печени

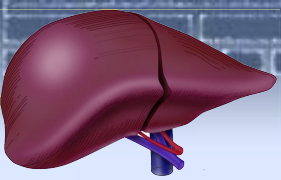
Норма



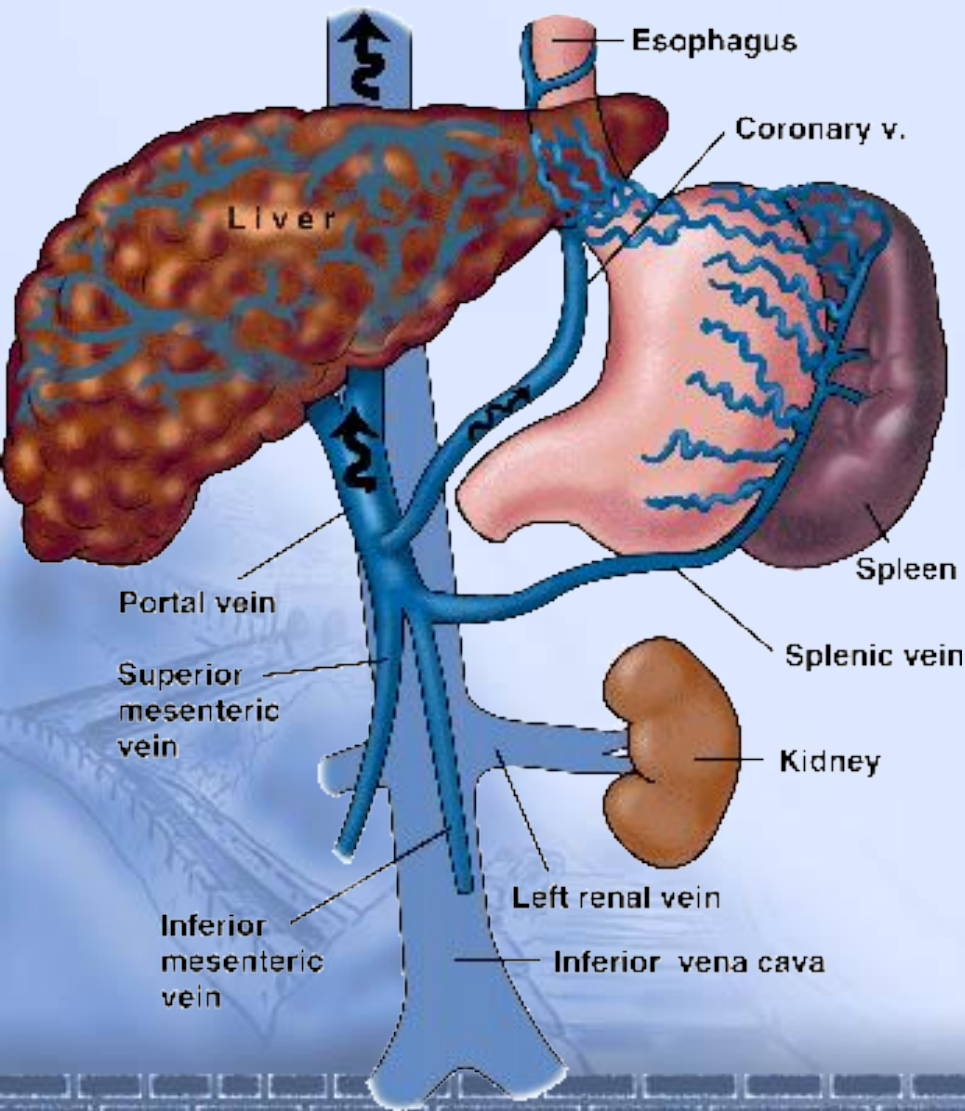
Повреждение



1. Синтез цитокинов эндотелиоцитами и клетками Купфера
2. Стимуляция звездчатых клеток и превращение в коллаген-продуцирующие клетки



Гемодинамические нарушения при патологии печени



Сосудистая звездочка

Варикозно расширенные вены пищевода



Расширение вен передней брюшной стенки при портальной гипертензии



Механизмы асцита

- ♣ ↑ образования внутрипеченочной лимфы и ↑ транссудации в субсерозных лимфатических сосудах
- ♣ ↓ альбуминов крови и онкотического давления
- ♣ ↓ инактивации альдостерона ⇒ задержка воды
- ♣ ↓ почечного кровотока, активация РААС ⇒ задержка воды

Асцит



Гинекомастия



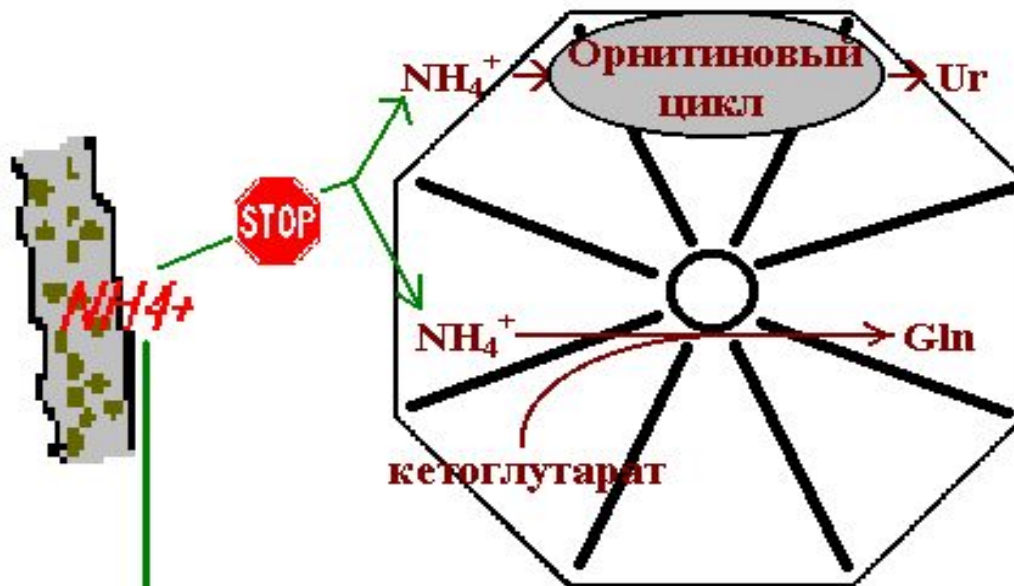
Печёночная кома. Причины



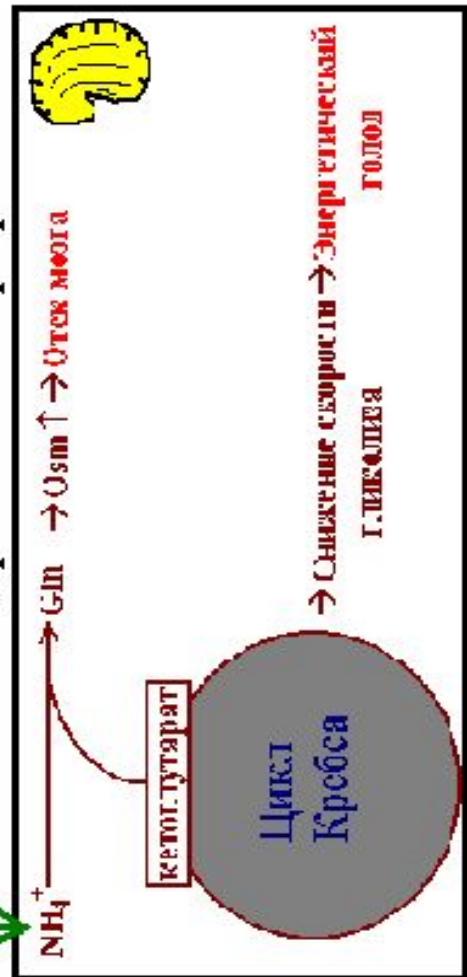
Теории печеночной энцефалопатии

- ♣ Токсическая теория
- ♣ Теория ложных трансммиттеров
- ♣ Теория усиленной ГАМК-ергической передачи

Токсическая теория



Гематоэнцефалический барьер



Токсическая теория

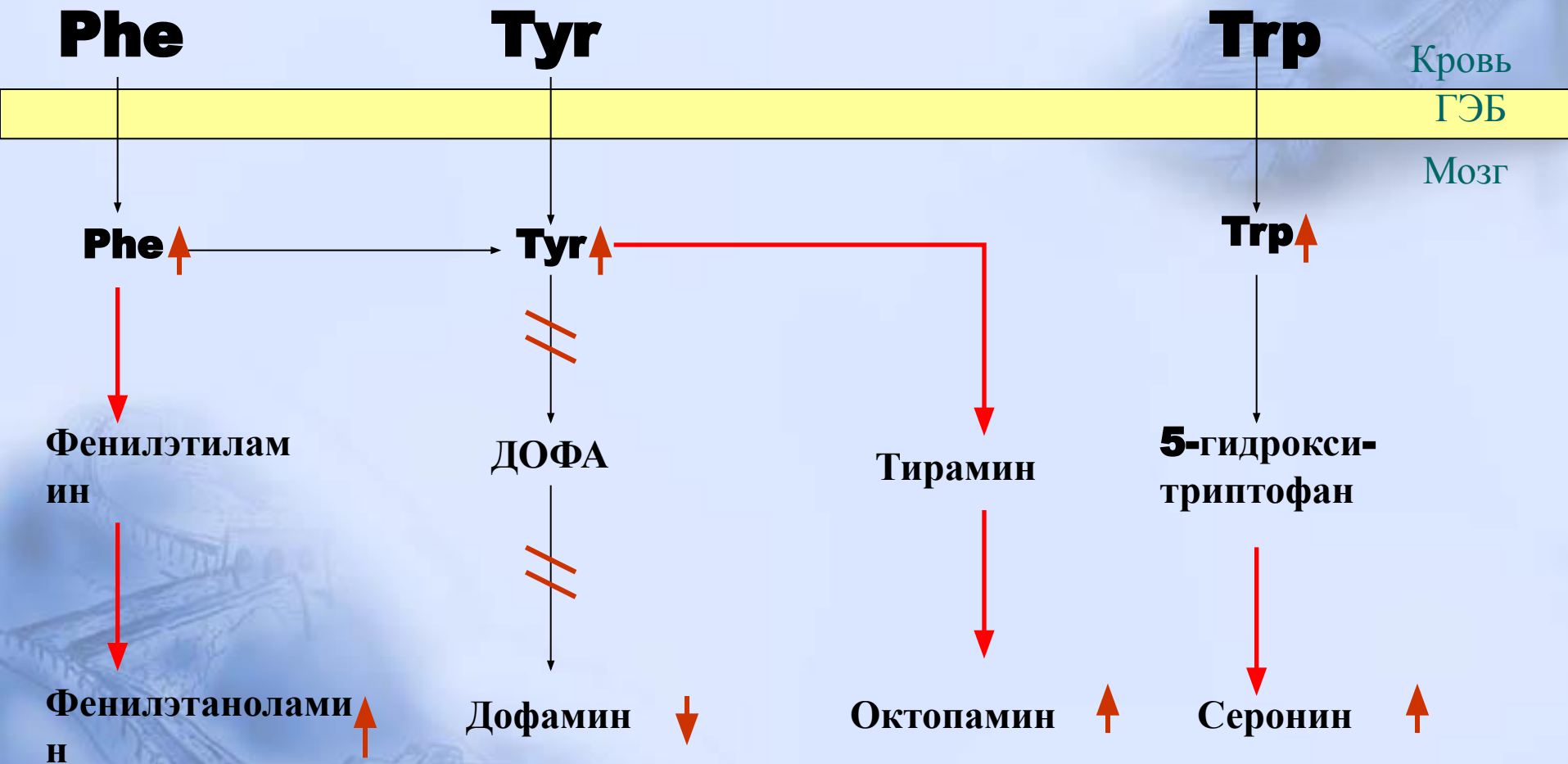
+

- ♣ Повышенный уровень NH_4^+ и меркаптанов в крови
- ♣ Введение в эксперименте вызывает развитие комы

-

- ♣ Низкая корреляция уровня NH_4^+ и развития энцефалопатии

Синтез ложных нейротрансмиттеров

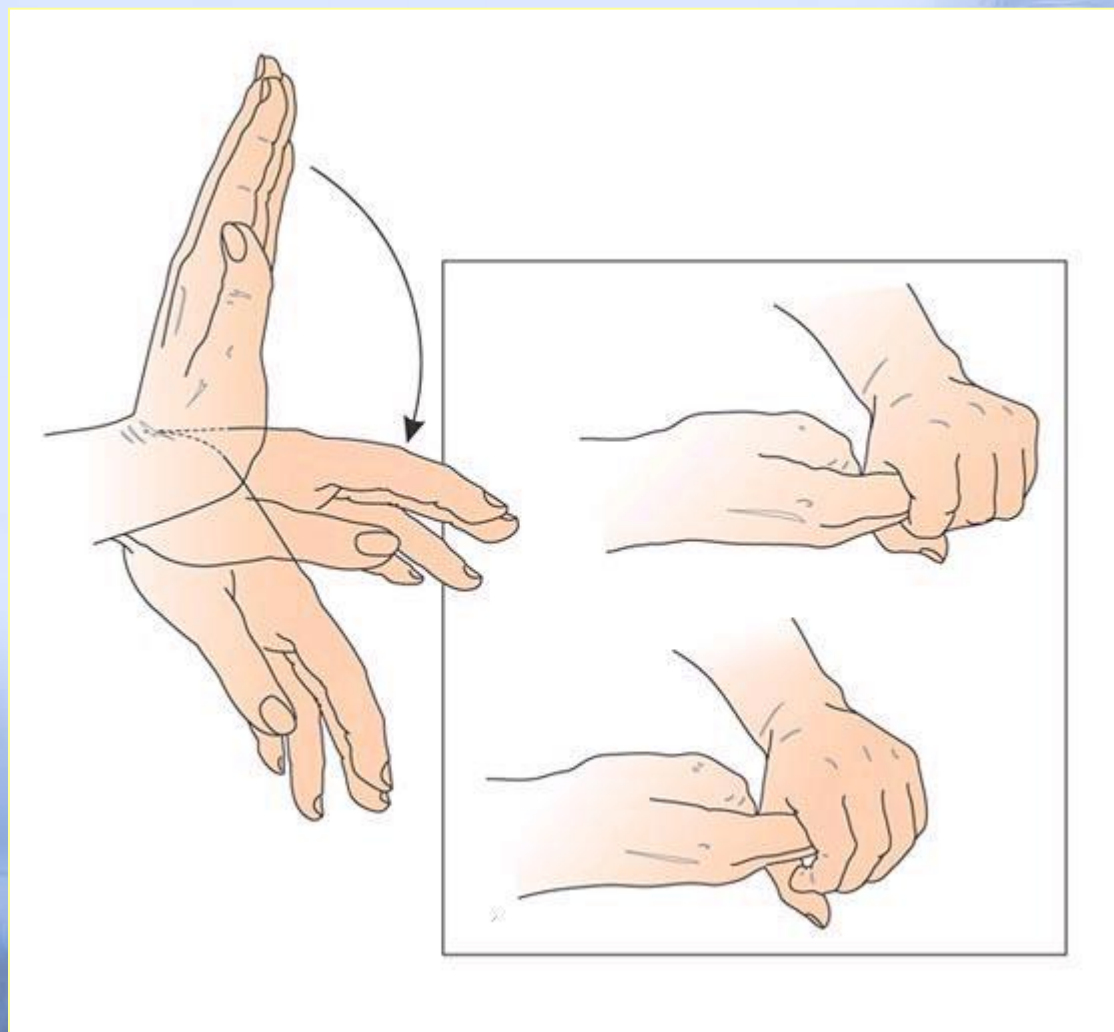


Ложные нейротрансмиттеры



Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	Проявлений нет	Нарушение выполнения стандартизированных тестов (тест линий и чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации, утомляемость, астериксис
II	Дезориентация, неадекватное поведение	Дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атаксическая паратония
III	Сопор, выраженная дезориентация	Астериксис, дизартрия примитивные рефлексy
IV	Кома	Кома (по стадиям)

Астериксис



Спасибо за Внимание!

