

# Печеночная недостаточность

# Важнейшие функции печени

1. Синтез многочисленных белков и липопротеидов плазмы крови
2. Конъюгация билирубина и образование желчи
3. Детоксикационная (защитная, барьерная) функция
4. Промежуточный обмен углеводов, белков, липидов, аминокислот
5. Депонирование железа, В12, фолиевой кислоты и др.

# Печеночная недостаточность – *это нарушения какой-либо из известных ее функций*

В настоящее время данный термин  
применяется для обозначения:

- как легких изменений, улавливаемых с помощью высокочувствительных тестов (*клиника отсутствует*)
- так и тяжелых нарушений – *печеночной энцефалопатии, печеночной комой*

# **ЭТИОЛОГИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

## **I. «ПЕЧЕНОЧНАЯ ГРУППА»**

- 1. Гепатиты – вирусные, бактериальные, сывороточные, вызванные простейшими и др.**
- 2. Интоксикация гепатотропными ядами и лекарственными препаратами:**
  - неорганические вещества (мышьяк, фосфор, золото, селен и др.);**
  - органические соединения (хлороформ, четыреххлористый углерод, бензол, тринитротолуол);**
  - лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды, цитостатики, наркотики);**
  - растительные яды (яды грибов и растений, фаллоидин).**
- 3. Холестаза, региональные нарушения кровоснабжения печени.**
- 4. Циррозы и дистрофии печени.**
- 5. Злокачественные новообразования печени.**

## **II. «ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ ГРУППА»**

- 1. Гипоксия, различные виды шока, острая недостаточность правого сердца.**
- 2. Септические состояния, сопровождающиеся массивной бактериальной инвазией и гемолизом.**
- 3. Метаболические факторы:**
  - гипо-, авитаминозы, дисвитаминозы;**
  - белковая и жировая недостаточность (недостаток серосодержащих аминокислот, холина).**
- 4. Эндокринопатология (патология паращитовидных желез, гипокортицизм).**
- 5. Хроническая почечная недостаточность.**

# ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза развития печеночной недостаточности лежат **структурно-функциональные нарушения** гепатоцитов вплоть до их **цитолиза** и **некроза**.

В зависимости от **характера этиологического фактора**, различают несколько иницирующих механизмов данных нарушений:

- при острых гипоксических состояниях – **АТФ↓**, повреждение мембраны клетки и органоидов гепатоцита (митохондрий, лизосом), вакуолизация и фрагментация эндоплазматического ретикулума, выход гидролаз лизосом → **кариолизис**;
- ряд химических соединений обезвреживается в гладком эндоплазматическом ретикулуме оксидазой, что приводит к образованию **активных кислородных радикалов (АКР)** → ПОЛ → повреждение мембран эндоплазматического ретикулума → диссоциация полирибосом → нарушение биосинтеза белка.

# ПАТОГЕНЕЗ

Для вирусной и бактериальной этиологических групп характерно:

- непосредственное, **прямое** действие на **гепатоцит**;
- цитотоксическое действие сенсibilизированных лимфоцитов, аутоантител, макрофагов (**аутоиммунные** механизмы повреждения).
- В патогенезе печеночной недостаточности, обусловленной большой группой причинных факторов, особо подчеркивается роль активации перекисного окисления мембранных липидов. Данный механизм может быть иницирующим, а так же служить дальнейшей основой развития печеночной недостаточности.

- Учитывая медико-социальное значение роли вирусной патологии в развитии печеночной недостаточности, серьезную оценку заслуживают аутоиммунные механизмы патогенеза (синтез аутоантител к различным компонентам гепатоцитов, формирование клонов сенсibilизированных лимфоцитов).

Данные механизмы могут:

- быть инициальными и основными звеньями в патогенезе;
- по механизму «порочного круга» поддерживать и усиливать друг друга.

## **Основу патогенеза печеночной недостаточности составляют:**

- активация перекисного окисления (АКР, ПОЛ);**
- аутоиммунные механизмы;**
- гипоксические повреждения;**
- непосредственное повреждение гепатоцита.**

## ВИДЫ (ТИПЫ, ФОРМЫ) ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- **ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ ФОРМА** недостаточности печени – наиболее важный и часто встречающийся вид недостаточности. Клинически проявляется от *снижения тургора и пигментации кожи*, гинекомастии, желтухи до печеночной энцефалопатии и *КОМЫ*.
- **ЭКСКРЕТОРНЫЙ ТИП** (холестатическая форма) – характеризуется симптомами *внутрипеченочного и/или внепеченочного холестаза – желтуха, брадикардия, стеаторея, дисбактериоз*.
- **ВАСКУЛЯРНАЯ ФОРМА** – выраженные нарушения кровообращения печени способствуют развитию синдрома портальной гипертензии с характерными клиническими проявлениями – коллатеральное кровообращение («*голова медузы*»), *кровотечение* из варикозно измененных венозных сплетений, *асцит, спленомегалия*.

# ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ. БИОХИМИЧЕСКИЕ (лабораторные) СИНДРОМЫ

В каждой печеночной клетке содержится **несколько тысяч ферментов**. При патологии печени их уровень в крови (концентрация, активность) может либо **увеличиваться**, либо **уменьшаться**. И вот этот, так называемый «**ферментный спектр**», позволяет судить о виде и степени поражения данного органа.

В клинической практике различают следующие группы ферментов печени:

**I. СЕКРЕТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ** – секретируются гепатоцитами и в физиологических условиях выделяются в кровь, к ним относят: холинэстеразу, церуллоплазмин, про- и частично антикоагуляты. **При патологии их концентрация в крови снижается.**

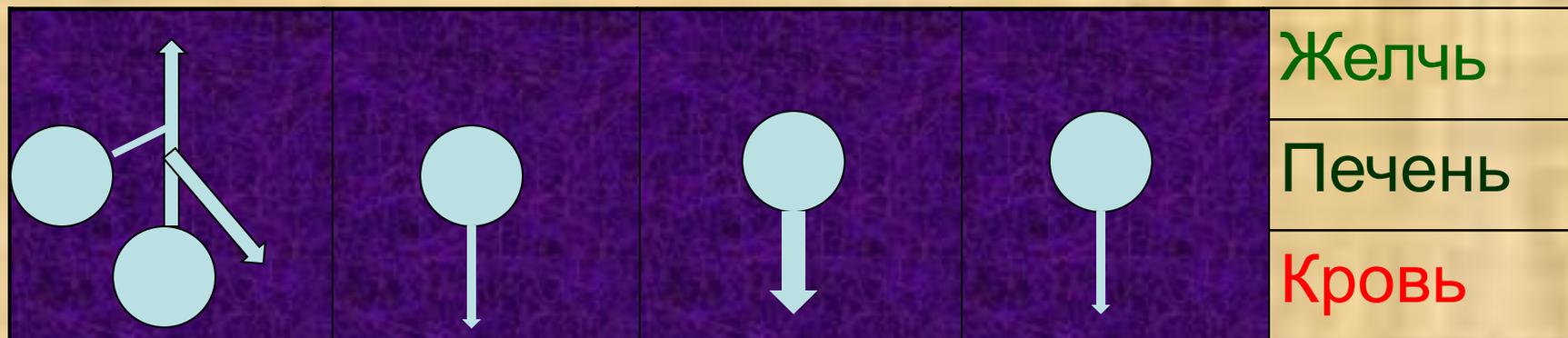
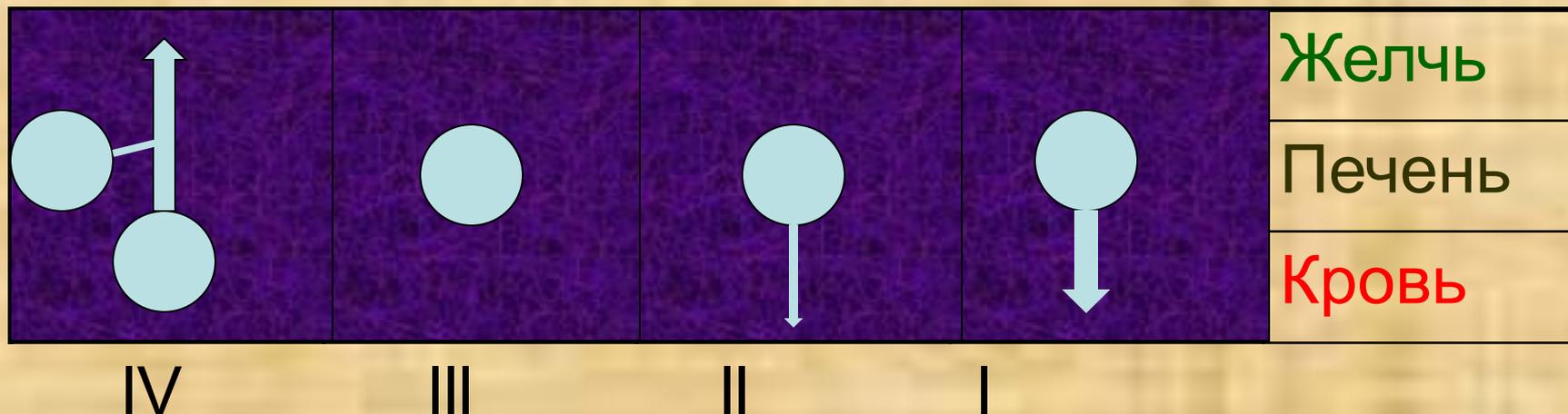
# ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ. БИОХИМИЧЕСКИЕ (лабораторные) СИНДРОМЫ (продолжение)

**II. ИНДИКАТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ** – выполняют внутриклеточные функции. Некоторые из них (**ЛДГ, АлАТ, АсАТ, альдолаза**) и в норме, в небольших количествах, обнаруживается в крови, другие же, появляются в ней только при патологии печени. Индикаторные ферменты, в зависимости от расположения в клетке разделяются на цитоплазматические (**ЛДГ, АлТ**), и ферменты находящиеся в различных органоидах клетки – **АсАТ, малатдегидрогеназа, сорбитдегидрогеназа** и др.

**III. ЭКСКРЕТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ** – в физиологических условиях, синтезируются печенью и выделяются с желчью: **щелочная фосфатаза, 5-нуклеотидаза** и др.

В связи с этим, по патофизиологическому принципу, выделяют несколько биохимических (лабораторных) синдромов:

# Схема изменения активности различных ферментов в норме и при заболеваниях печени



I – секреторные ферменты,  
II-III – индикаторные ферменты,  
IV – экскреторные ферменты

# I. СИНДРОМ ЦИТОЛИЗА (цитолитический синдром).

Различают несколько видов цитолиза по этиологическому принципу:

- цитотоксический
- иммуноцитоллиз
- гидростатический
- гипоксический
- опухолевый
- нутритивный

## *Индикаторные тесты синдрома:*

- выявление «ферментов повреждения» – АлТ, АсТ, глутаматдегидрогеназы (ГлДг) и др.;
- биохимические тесты – *гипербилирубинемия* (с преимущественным увеличением прямого билирубина), повышение концентрации в сыворотке крови *вит. В12, железа.*

Синдром цитолиза развивается при вирусных и других гепатитах, чаще острых, повреждениях печени (лекарственных, токсических), циррозах, быстро развивающихся и длительных надпеченочных желтухах.

**II. СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА.** Его развитие обусловлено нарушением желчевыделительной функции печеночных клеток с нарушением образования желчных мицелл и поражением мельчайших желчных ходов.

***Индикаторные тесты синдрома:***

- **ферментные** – повышение активности в крови **щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы;**
- **биохимические** – **гиперхолестеринемия, гиперфосфолипидемия, холемия, гипербилирубинемия.**

### III. ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ.

Обусловлен сенсibilизацией клеток иммунной системы.

#### *Индикаторные тесты синдром:*

- иммунологические – повышение уровня *IgG, IgM, IgA*, появление неспецифических *АТ* к *ДНК*, митохондриям и др. компонентам клеток, изменение реакции *БТЛ*, изменения количества и соотношения *хелперов (CD4+)* и *цитотоксических (CD8+)* лимфоцитов;
- биохимические – повышение уровня *глобулинов* в сыворотке крови, положительные белково-осадочные пробы (*тимоловая, сулемовая*).

## IV. СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНОЙ

**НЕДОСТАТОЧНОСТИ.** Отражает изменение основных функциональных проб печени, оценивающих поглотительную, экскреторную, метаболическую и синтетическую функции печени.

### *Индикаторные тесты синдрома:*

- синтетическая функция – уменьшение содержания в сыворотке крови **общего белка** и особенно **альбумина**, **II, V, VII факторов свертывания крови**, **протромбина**, **холестерина**;
- выделительная – **бромсульфаленовая проба**;
- **обезвреживающая** – **антипириновая** и **кофеиновая пробы**;
- метаболическая – **показатели углеводного и липидного обменов.**

### **Различают:**

- гепатодепрессивный синдром (**малая печеночная недостаточность**) – **любые нарушения печени без энцефалопатии**;
- **гепаторгию** – **большая печеночная недостаточность** – **функциональная недостаточность печени с энцефалопатией.**

## V. ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (синдром портального шунтирования)

### Виды:

- подпеченочный блок (нарушение кровотока в системе воротной вены);
- внутрипеченочный блок (диффузные заболевания печени);
- надпеченочный блок (нарушение кровотока в печеночных венах).

### *Индикаторные тесты синдрома:*

- увеличение содержания аммиака, фенолов и концентрации аминокислот в периферической крови.

## VI. СИНДРОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПЕЧЕНИ.

### *Индикаторные тесты синдрома:*

- $\alpha$ -фетопротейн, щелочная фосфатаза.

# КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЕЧЕНИ

1. СИНДРОМ «ПЛОХОГО», НАРУШЕННОГО ПИТАНИЯ:
  - ухудшение аппетита, тошнота,
  - непереносимость жирной и белковой пищи,
  - диспепсия, боли в животе и его вздутие, неустойчивый стул,
  - слабость, сухость, истончение и складчатость кожи (снижение тургора). В основе развития синдрома лежат нарушения обменных процессов.

Клинические примеры этого нарушения – ***печеночный запах (factor hepaticus), «малиновый» язык.***

## **2. АСТЕНО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ СИНДРОМ:**

- слабость, подавленное настроение, головная боль,
- раздражительность, бессонница,
- снижение работоспособности, кардиалгия.

## **3. СИНДРОМ ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ:**

- снижение памяти, сонливость,
- неадекватное поведение,
- периодическая дезориентация во времени и пространстве.

В основе **2,3 синдромов** лежит печеночная недостаточность (**снижение ее обезвреживающей и барьерной функции**).

## **4. СИНДРОМ ГОРМОНАЛЬНЫХ (эндокринных) НАРУШЕНИЙ:**

- рано возникает снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия,
- выпадение волос, атрофия молочных желез и матки, нарушение менструального цикла,
- кожные проявления данного синдрома – образование сосудистых звездочек (телеангиоэктазии, звездчатые ангиомы) на шее, лице, плечах, груди, спине, слизистой оболочке верхнего нёба, рта, глотки.

## 5. СИНДРОМ НАРУШЕННОЙ ГЕМОДИНАМИКИ (васкулярный синдром):

- накопление вазоактивных веществ (гистаминоподобных и др.), приводит к обширной вазодилатации, и как компенсация, к увеличению сердечного выброса;
- развитие синдрома портальной гипертензии (отечно-асцитический синдром) – его становление связано:
  - со снижением синтеза альбумина,
  - падением онкотического давления в крови,
  - развитием вторичного гиперальдостеронизма,
  - цирроза печени.

Все это приводит к **асциту** и развитию коллатерального кровообращения (**«голова медузы»**).

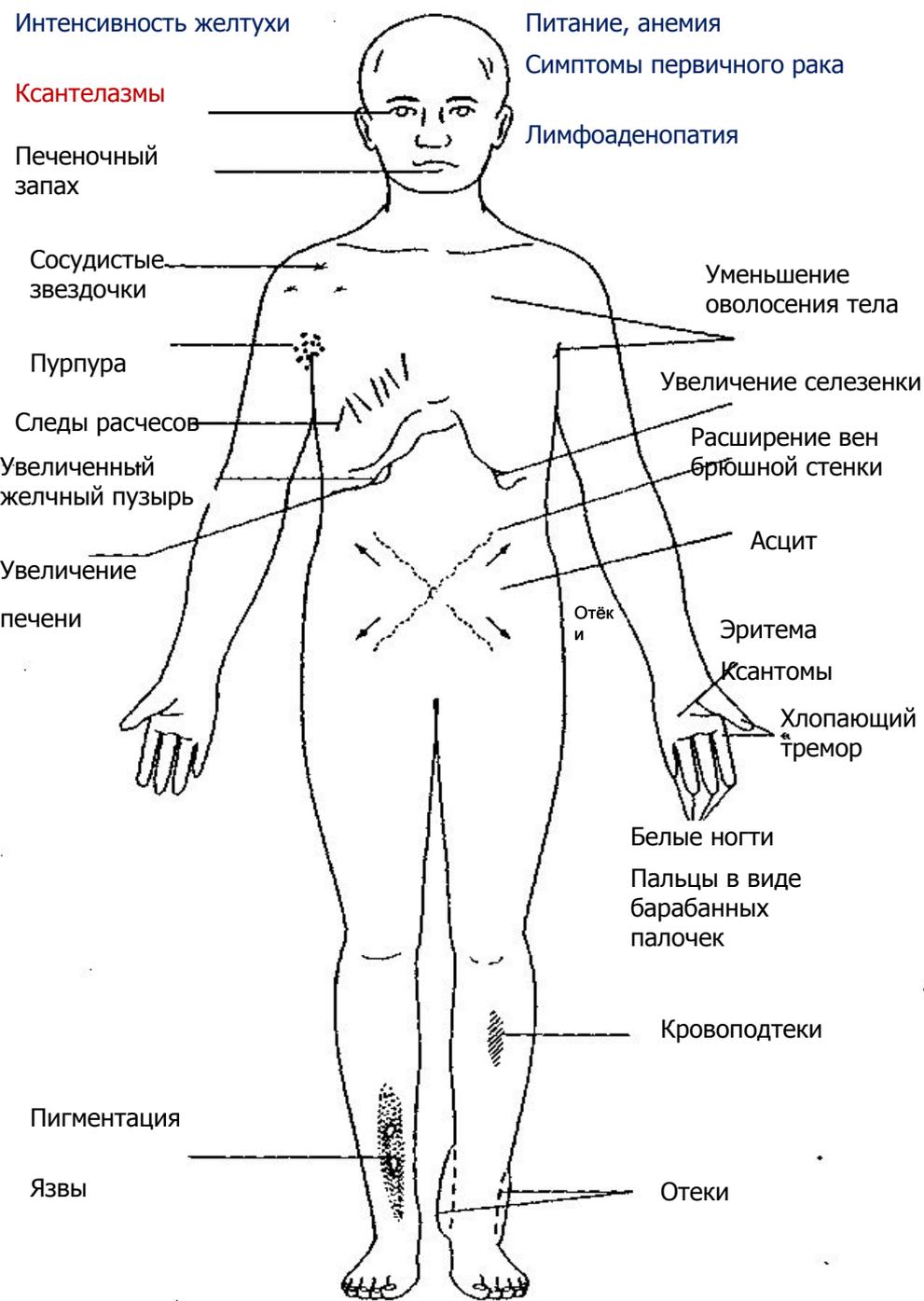
**6. СИНДРОМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО  
ДИАТЕЗА.**

**7. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ –  
анемия (желудочно-кишечные  
кровотечения, уменьшение запасов  
железа, Вит В<sub>12</sub>, фолатов, нарушение  
свертывания крови).**

**8. СИНДРОМ ЖЕЛТУХИ**

**9. ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**

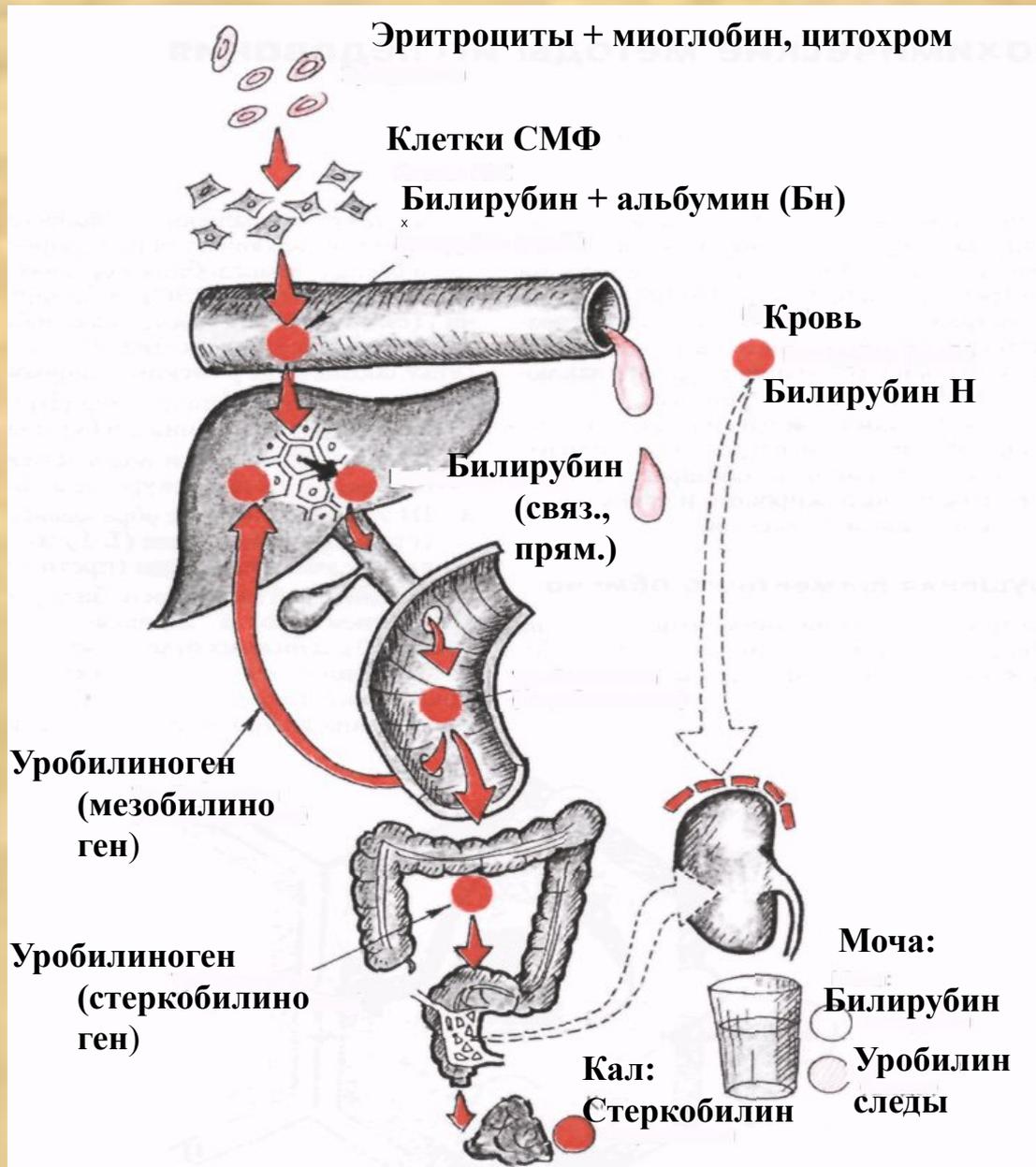
**10. ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА.**



- Объективные признаки при желтухе

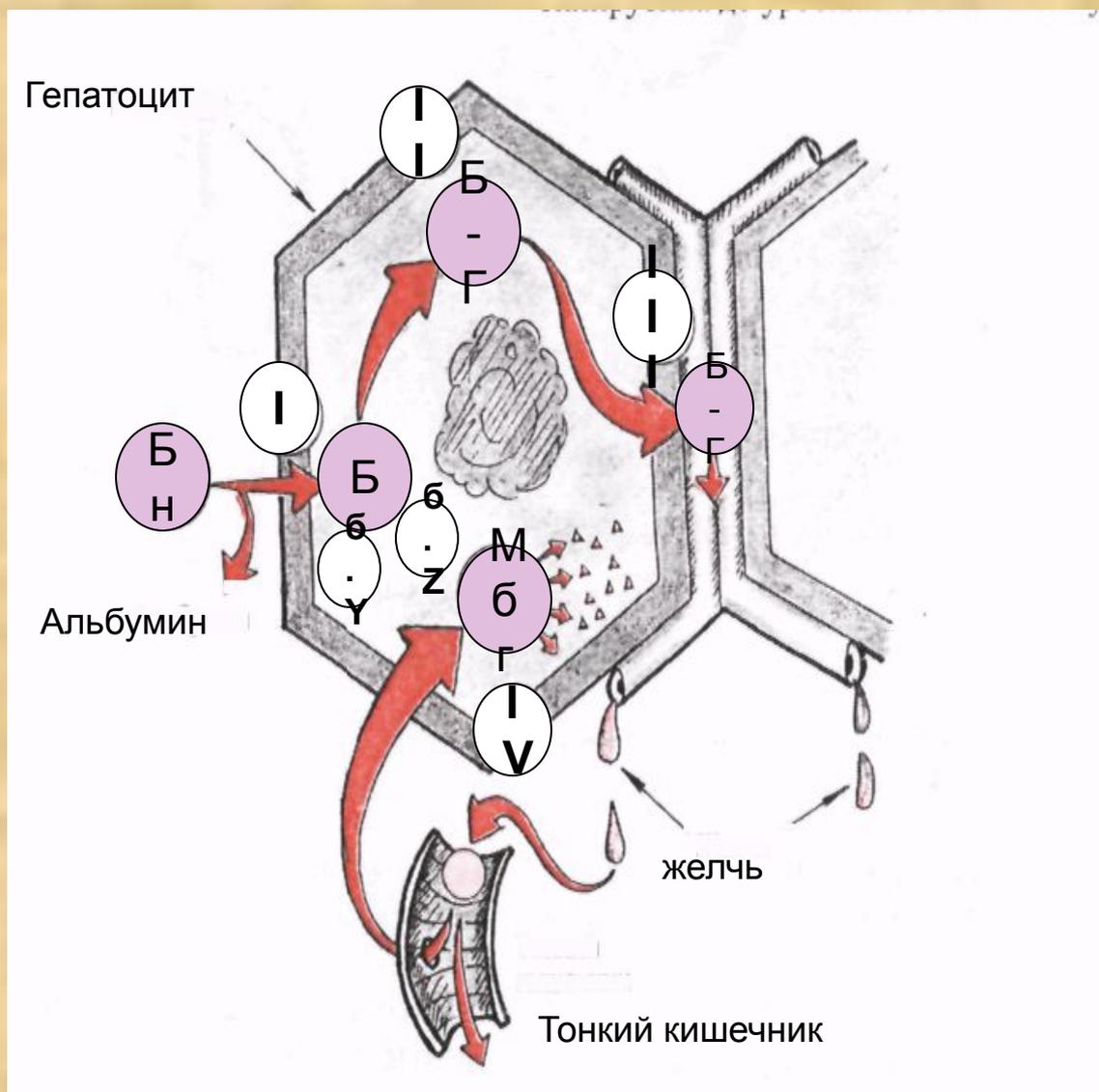
**Желтуха** – клинико-  
лабораторный синдром,  
развивающийся вследствие  
появление в крови  
избыточного количества  
билирубина и  
проявляющийся желтушным  
окрашиванием кожи,  
слизистых оболочек и склер  
(*билирубин  $40 > \text{ммоль/л}$* )

# Общая схема метаболизма билирубина в организме.



Следы уробилина в моче  
Качественными методами, обычно используемыми в клинике, не определяются

# Процессы обезвреживания непрямого билирубина и мезобилиногена (уробилиногена) в печеночной клетке



- Бн – непрямо́й билирубин;
- БГ – билирубин-глюкуронид (связанный, или прямой билирубин);
- Мбг – мезобилиноген (уробилиноген).

Римскими цифрами обозначены этапы обезвреживания:

- I – захват билирубина гепатоцитом;
- II – образование билирубин-диглюкуронида (Б-Г);
- III – выделение Б-Г в желчные канальцы;
- IV – разрушение мезобилиногена (уробилиногена) в печени до три- и диперронов

# ВИДЫ (ФОРМЫ) БИЛИРУБИНА, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

- 1. Билирубин не конъюгированный** (непрямой, не связанный с глюкуроновой кислотой), поступает в кровь из разрушенных эритроцитов и не эритроидных источников (миоглобин, цитохромы), связан с белком – альбумином плазмы крови (транспорт, детоксикация), не токсичен, **не проходит почечный барьер**.
- 2. Билирубин конъюгированный** (прямой, связан с глюкуроновой кислотой) – не токсичен, в крови – незначительное количество, **выводится почками**.
- 3. Билирубин свободный** – не связан ни с глюкуроновой кислотой, ни с альбумином плазмы: токсическая фракция, способствующая развитию **билирубиновой интоксикации** – билирубиновой энцефалопатии (**«ядерная» желтуха**).
- 4. Мезобилиноген (уробилиноген)** – всасывается из просвета тонкого кишечника в систему воротной вены и в печени **метаболизируется до три- и дипирролов**. В норме в крови не присутствует.
- 5. Стеркобилиноген** – всасывается из толстого кишечника (**геморроидальные вены**) в систему нижней полой вены, **выводится почками (уробилин)**.

**Ж  
Е  
Л  
Т  
У  
Х  
А**

**Гемолитическая (надпеченочная)**

**Механическая (подпеченочная)**

**Печеночная (паринхиматозная)**

**Печеночно-клеточная**

**Энзимопатическая  
(конъюгационная)**

**Первичная (врожденная)**

**Вторичная (приобретенная)**

**ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ – это комплекс потенциально-обратимых, нервно-психических изменений (с нарушением интеллекта, неврологических рефлексов и сознания) возникающих в результате острых или хронических заболеваний печени и/или портокавального шунтирования крови.**

# I. ЭНДОГЕННЫЕ НЕЙРОТОКСИНЫ:

- 1) аммиак** (гипераммониемия связана со снижением синтеза в печени из нее мочевины и глутамина):
- 2) меркаптаны** (индол, скатол и др.) – продукты бактериального гидролиза серосодержащих аминокислот (метионин, цистеин). В норме обезвреживаются печенью

**3) коротко- и среднецепочные жирные кислоты**, образуются из пищевых жиров под действием кишечной флоры и при клеточно-печеночной недостаточности в результате неполного распада жирных кислот:

**4) фенолы** – это группа дериватов тирозина и фенилаланина, самостоятельного значения у человека не имеет

## II. АМИНОКИСЛОТНЫЙ

**ДИСБАЛАНС** – характеризуется

**увеличением** уровня

**ароматических аминокислот**

(фенилаланина, тирозина,

триптофана) и **сниженем**

концентрации **аминокислот** с

**разветвленной боковой цепью**

(валина, лейцина, изолейцина).

- Увеличение концентрации ароматических аминокислот в периферической крови → увеличивает их поступление в головной мозг – его ферментные системы не могут обеспечить их обычный метаболизм. Кроме того, **фенилаланин в высоких концентрациях тормозит синтез допамина.**
- Все это приводит к синтезу в ЦНС, так называемых **«ложных» нейротрансмиттеров**, структурно-подобных, но существенно менее активных веществ, чем норадреналин и допамин – **октопамин,  $\beta$ -фенилэтиламин.** Отсюда – **вытеснение истинных нейротрансмиттеров – нарушение (блок) постсинаптической передачи.**

**III. Известна и роль тормозного нейротрансмиттера –  $\gamma$  - аминокислоты (ГАМК). Ее концентрация в головном мозге повышается вследствие:**

- нарушения **обезвреживающей** функции печени ( $\downarrow$  ГАМК - трансаминаза печени);
- проникновение через **гематоэнцефалический барьер** «кишечной» ГАМК (в норме она не проходит через данный барьер).

## Отмечено также:

- увеличение плотности **ГАМК-эргических рецепторов**;
- уменьшение плотности **рецепторов для возбуждения**.

Таким образом, **в основе развития печеночной энцефалопатии** лежит снижение **возбудимости нейронов** (- АТФ↓, активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазы↓ → потенциал действия ↓, величина «+» ↓→ вплоть до «-» значений). Нарушаются **коммуникационные взаимоотношения** между нейронами и нервными центрами. Усилению этого механизма служат:

- увеличение концентрации ГАМК и плотности тормозных рецепторов;
- снижение плотности рецепторов возбуждения;
- образование «ложных» нейротрансмиттеров.