

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И.Пирогова

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Методические разработки
для самостоятельной работы студентов
лечебного и педиатрического факультетов

Москва
2015

Патофизиология печени. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультета - М., РНИМУ им. Н.И.Пирогова, 2015, 28 с.

Данное пособие предназначается для работы как в аудитории, так и во внеаудиторное время и направлено на изучение современных представлений о патологии печени, основных формах нарушений ее функций. Описаны основные патологические синдромы, появляющиеся при поражении печени, принципы диагностики и коррекции развившихся нарушений.

Пособие составлено в соответствии с утвержденной Минздравом РФ программой и новым учебным планом для высших медицинских учебных заведений.

Под редакцией проф. Порядина

Составители: доц. Н.И.Бережнова, проф. Г.В.Порядин, доц. Г.П.Щелкунова,

Подготовка издания проф. Ж.М.Салмаси

© Авторы, 2015

© Российский Государственный медицинский Университет, 2015

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

Печень - самая крупная “железа” пищеварительной системы - расположена под правым куполом диафрагмы. Масса печени у взрослого здорового человека составляет приблизительно 3% массы тела. Иннервация печени осуществляется симпатическими, парасимпатическими и чувствительными нервными волокнами. В печень кровь поступает из двух систем сосудов: артериальная - из собственной печеночной артерии, венозная - из воротной вены, через которую проходит 70-80% всей поступающей в печень крови. Между разветвлениями воротной вены и собственной печеночной артерией имеется широкая анастомозирующая сеть с образованием в дольках печени синусоидов. Печеночные дольки формируются из гепатоцитов, образующих к периферии от центральной вены балки, между которыми и расположены синусоиды. Таким образом, в синусоиды попадает как артериальная, так и венозная кровь. Из синусоидов кровь попадает в центральные вены печеночных долек. Стенки синусоидов не имеют базальной мембраны и построены из одного ряда эндотелиальных клеток. Между эндотелиальными клетками синусоидов и синусоидальным полюсом гепатоцита имеется свободное перисинусоидное пространство - пространство Диссе.

Функционально активная поверхность гепатоцитов значительно увеличивается за счет многочисленных микроворсинок. Большая поверхность соприкосновения крови с гепатоцитами и замедленный кровоток в синусоидах обеспечивают оптимальные условия для обменных процессов, протекающих в печени. В гепатоците наряду с синусоидальным полюсом различают билиарный полюс, обращенный к желчному канальцу. Микроворсинками синусоидального полюса гепатоцитов захватываются из крови метаболиты, а выделение секрета производится билиарным полюсом. Эти процессы регулируются ферментными системами.

Отток крови из печени происходит по печеночным венам, впадающим в нижнюю полую вену. Следовательно, кровь, оттекающая от органов брюшной полости, возвращается к сердцу только после прохождения через печень. Это предотвращает поступление в общий кровоток токсических продуктов, образующихся и всасывающихся в желудочно-кишечном тракте.

По периметру долек расположены порталные тракты, которые включают веточки воротной вены, печеночные артерии, междольковые желчные протоки, лимфатические сосуды и нервы. Желчевыводящая система начинается с междольковых желчных капилляров, формирующихся билиарными полюсами гепатоцитов. Они не имеют собственной стенки, ее роль играет цитоплазматическая мембрана гепатоцитов. Затем желчь попадает по междольковым протокам в общий печеночный проток. Последний, сливаясь с протоком желчного пузыря, впадает в общий желчный проток, открывающийся в зоне большого соска в двенадцатиперстную кишку.

Печень выполняет многообразные функции, из которых наиболее важными являются: *метаболическая (участие в обмене веществ), экскреторная и барьерная.*

Метаболическая функция. В печени осуществляется синтез аминокислот и важнейших белков: всех альбуминов и некоторых глобулинов крови, почти всех факторов свертывания крови, транспортных белков - трансферрина, транскортина и др., а также тирозина, холинэстеразы и других. В ней происходит синтез белков острой фазы (БОФ): С-реактивного белка, церулоплазмينا, гаптоглобина, антипротеаз альфа-1-антитрипсина и антихемотрипсина. Не менее интенсивно происходит в печени и распад белков, а также обезвреживание конечного продукта белкового обмена - аммиака.

Существенную роль играет печень в обмене липидов, который тесно связан с выделением желчи, необходимой для расщепления и всасывания жиров в кишечнике. В печени идет синтез триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, желчных кислот, кетоновых тел.

Печень активно участвует в обмене углеводов. Галактоза и фруктоза в печени превращаются в глюкозу, идет синтез и распад гликогена, окисление глюкозы, образование глюкозы из некоторых аминокислот, синтез молочной, пиروиноградной и глюкуроновой кислот. Гепатоциты являются одним из важнейших депо гликогена в организме.

Печень является важным *депо витаминов*: А, Д, К, РР; В₁₂, фолиевой кислоты и других. Желчные кислоты, синтезируемые гепатоцитами, необходимы для всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Печень играет роль депо для железа, меди, цинка, марганца, молибдена.

Очень важным видом обмена, имеющим прямое отношение к диагностике заболеваний печени, является **обмен ферментов**. В печени не только синтезируется подавляющее их большинство, но и обеспечивается их динамическое постоянство, а также регулируется их распад. Ферменты печени делятся на три группы: 1) секреторные; 2) индикаторные (маркеры цитолиза гепатоцитов); 3) экскреторные (маркеры холестаза). Секреторные ферменты синтезируются в печени, затем выделяются в плазму крови и там осуществляют свое действие. К этой группе относятся факторы свертывания крови, холинэстеразы, церулоплазмин. Индикаторные (цитолитические) ферменты позволяют оценить степень деструкции гепатоцитов. К ним относятся находящиеся в цитоплазме аспартат- и аланинаминотрансферазы (АсАТ, АлАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и др.. В митохондриях находятся глутаматдегидрогеназа (ГлДГ), малатдегидрогеназа (МДГ). К мембрано-связанным экскреторным ферментам, количество которых повышается в крови при холестазе, относятся: гамма-глутаматдегидрогеназа (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), лейцинаминопептидаза –ЛАП и 5-нуклеотидаза.

Печень участвует в поддержании и **коррекции кислотно-основного состояния**. Она служит поставщиком протеинового буфера крови, поддерживает нормальный уровень аммиака в крови. Гепатоциты используют в глюконеогенезе лактат, пируват и аминокислоты. В печени синтезируются кетоновые тела и гидрокарбонат.

Экскреторная функция печени - это образование и выделение желчи в кишечник. Желчь - сложный водный раствор органических и неорганических веществ с осмотическими свойствами, близкими к таковым плазмы. Основны-

ми органическими компонентами печеночной желчи являются желчные кислоты (ЖК), фосфолипиды (лецитин), холестерин и желчные пигменты (билирубин).

Желчные кислоты синтезируются из холестерина, на что расходуется около 40% его содержания в организме. В печени образуются холевая и хенодесоксихолевая ЖК. Синтез ЖК регулируется по механизму отрицательной обратной связи. При различных состояниях, ведущих к уменьшению пула ЖК (потеря желчи через фистулу, прием холестирамина, резекция тонкой кишки), синтез ЖК увеличивается в 5-10 раз. Образующиеся на конечном этапе синтеза КоА-эстеразы желчных кислот конъюгируют с таурином и глицином и поступают в тонкий кишечник для осуществления мицеллярной фазы переваривания и абсорбции жиров. Основная масса ЖК (более 90%) в тонком кишечнике всасывается и по системе воротной вены возвращается в печень (печеночно-кишечный круговорот), поэтому в крови их содержание незначительное. ЖК являются важнейшим стабилизатором коллоидного состояния желчи. Нарушение состава желчи может способствовать образованию конкрементов в желчевыводящих путях.

Участие печени в пигментном обмене заключается в захвате из крови неконъюгированного (*несвязанного, непрямого*) билирубина, образовавшегося в ретикулоэндотелиальной системе из гемоглобина при разрушении эритроцитов, конъюгации его с глюкуроновой кислотой и экскреции в желчь в форме конъюгированного (*связанного с глюкуроновой кислотой, прямого*) билирубина. Название прямой билирубин отражает его способность давать положительную прямую реакцию с реактивом Эрлиха без добавления спирта, а непрямой билирубин выявляется только после осаждения связанных с ним белков спиртом. Название считается устаревшим.

Детоксицирующая функция печени заключается в обезвреживании ряда токсических продуктов как эндогенного, так и экзогенного происхождения, например, таких как фенол, скатол, индол, путресцин, кадаверин и т.п., образующихся под действием микробной флоры в кишечнике и попадающих в печень по системе воротной вены. Под действием алкогольдегидрогеназы митохондрий гепатоцитов этиловый алкоголь превращается в альдегид с последующим его окислением. В ходе восстановительных реакций обезвреживаются нитросоединения. Путем гидролиза подвергается детоксикации ряд лекарственных веществ, например, сердечные гликозиды. Некоторые токсические вещества обезвреживаются путем включения в синтез веществ, безвредных для организма, например, очень токсичный конечный продукт белкового обмена – аммиак в печени превращается в нетоксичную (до определенных пределов) мочевины, которая с мочой выводится из организма.

Одним из способов детоксикации является образование парных соединений с глюкуроновой или серной кислотой (конъюгация), ведущая к инактивации или повышению растворимости и ускорению выведения образующихся продуктов. Так инактивируются стероидные гормоны, несвязанный билирубин, желчные кислоты, ароматические углеводороды и их производные.

В печени метаболизируют многие гормоны: глюкокортикоиды, альдостерон, АДГ, эстрогены, инсулин, тироксин, инактивируются серотонин и гистамин.

Барьерная функция печени осуществляется за счет защитного действия клеток Купфера, которые путем фагоцитоза удаляют из крови микроорганизмы, их токсины, антигены, иммунные комплексы, жировые капли, отжившие клетки крови и т.д. 95% веществ с антигенными свойствами обезвреживается купферовскими клетками печени. Специфические (иммунные) защитные реакции осуществляются лимфоцитами печеночных лимфоузлов.

ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

По этиологии различают несколько видов патологий печени.

1. **Инфекционное поражение печени:** вирусы, простейшие, гельминты, бактерии, грибы.
2. **Токсическое поражение печени:** действие гепатотоксических веществ, к которым относятся: полициклические ароматические углеводороды, хлор- и фосфорорганические пестициды, этанол и его суррогаты, фенолы, соединения фосфора, соли тяжелых металлов, четыреххлористый углерод, токсины растительного происхождения (токсины бледной поганки и др.), многие гепатотоксические лекарственные препараты: средства для наркоза (хлороформ), снотворные (хлоралгидрат), психотропные (аминазин), ненаркотические анальгетики (индометацин, парацетамол), антибиотики (тетрациклин, эритромицин и др.), противотуберкулезные препараты и т.д.
3. **Физические воздействия:** радиация, механические повреждения.
4. **Алиментарные факторы:** повышение потребления животных жиров, дефицит липотропных факторов и белков.
5. **Нарушение печеночного кровотока:** локальные (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системное (хроническая застойная сердечная недостаточность).
6. **Эндокринные расстройства,** сопровождающиеся нарушением обмена веществ (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.).
7. **Опухоли** (первичные и метастазы).
8. **Врожденные дефекты:** аномалии развития печени (каверноматоз воротной вены и др.), нарушение метаболизма (гликогенозы), наследственные ферментопатии.
9. **Аутоиммунные процессы** в печени.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

А. Биохимические исследования.

1. *Исследование пигментного обмена.*

Билирубин образуется при разрушении гема: примерно 80% - при разрушении гема эритроцитов, 20% - при разрушении других гемопroteинов, таких как миоглобин, тканевые цитохромы. В клетках ретикулоэндотелиальной системы (клетки Купфера, селезеночные макрофаги), гем под влиянием гемоксигеназы превращается в биливердин, который, в свою очередь, под действием биливердинредуктазы переходит в неконъюгированный (несвязанный, непрямой) билирубин (**НКБ**), транспортирующийся кровью при помощи альбумина. НКБ из крови поступает в гепатоциты, где из него образуется конъюгированный (связанный или прямой) билирубин (**КБ**). Этот процесс катализируется микросомальным ферментом **УДФ-глюкуронилтрансферазой**. Последовательно образуется моно-, затем диглюкуронид билирубин. Соединение билирубина с сильно поляризующей глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что обеспечивает его переход в желчь и фильтрацию в почках.

КБ (моноглюкоронид) выделяется из гепатоцитов в желчные капилляры с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и аппарата Гольджи. В желчных протоках КБ (превращаясь в диглюкоронид) образует макромолекулярный комплекс (мицеллу) с холестерином, фосфолипидами и желчными кислотами. С желчью КБ выводится в двенадцатиперстную кишку. У взрослого человека кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием вначале *мезобилирубина (мезобилиногена)*, а затем *уробилиногена (УБ)*. Из тонкого кишечника часть образовавшегося УБ всасывается через кишечную стенку, попадает в воротную вену и током крови переносится в печень, где пигмент полностью расщепляется. Оставшийся в кишечнике уробилиноген попадает в толстый кишечник, где преобразуется в **стеркобилиноген (СБ)**, придающий нормальное окрашивание фекалиям и выделяющийся с ними в окисленной на воздухе форме - **стеркобилина**. Часть СБ, всасываясь в слизистой толстой кишки, по геморроидальным венам попадает в общий кровоток, фильтруется в почках и выделяется с мочой.

Нормальное содержание общего билирубина в крови (по методу Ендрашека и соавт.) составляет **6,8 - 20,5 мкмоль/л**. Около **75%** от этого количества составляет **НКБ**, а около **25%** (т.е. 1/4- 1/5) приходится на долю **КБ** (*билирубиновый показатель крови - БП*).

По уровню общего билирубина оценивают степень тяжести желтухи: при ее *легкой* степени общий билирубин плазмы повышается до **86 мкмоль/л**; при *средней* - до **171 мкмоль/л**; при *тяжелой* - **более 171 мкмоль/л**.

Билирубин мочи. В моче может попадать только КБ при условии повышения его содержания в крови более **34 мкмоль/л** (нерастворимый НКБ связан с альбумином и не проходит через почечный фильтр). Обнаружение билирубина в моче (**билирубинурия**) является ранним симптомом гепатобилиарного заболевания. Моча при этом окрашивается данным пигментом в темный цвет.

Уробилин мочи. В нормальных условиях в общий кровоток и в мочу попадают лишь следовые концентрации уробилиногена, либо, как считают многие авторы, он не поступает совсем, так как при нормальном состоянии печени она его полностью улавливает из крови в печеночно-кишечном кругообороте, а нормальный соломенно-желтый цвет мочи придает другой пигмент – стеркобилин (см. выше).

Биохимические маркеры основных патофизиологических печеночных синдромов

1. Для **цитолитического синдрома** (нарушение целостности гепатоцитов) характерны: а) повышение активности индикаторных ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ и ее ферментов - ЛДГ 4 и ЛДГ 5; специфических печеночных ферментов сорбитдегидрогеназы, альдолазы, орнитин-карбамилтрансферазы; митохондриальных ферментов - глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы; б) гипербилирубинемия, главным образом за счет повышения КБ.
2. Синдром **холестаза** (внутри- или внепеченочный, см. ниже) проявляется: а) повышением активности экскреторных ферментов (маркеров холестаза) – щелочной фосфатазы ЩФ, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы; б) повышением содержания в крови конъюгированного билирубина, желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, β-липопротеидов.
3. Синдром **печеночно-клеточной недостаточности** (см. ниже) характеризуют: а) понижение активности холинэстеразы; б) уменьшение содержания в сыворотке крови общего белка преимущественно за счет альбумина (снижение альбумино-глобулинового коэффициента); уменьшение количества I, II, Y, YII, IX, X, XIII факторов свертывания крови; в) гипохолестеринемия; г) гипербилирубинемия, преимущественно за счет НКБ (из-за нарушения его обезвреживания); д) повышение содержания аммиака (не превращается в мочевину), других токсических продуктов.
4. **Иммуно-воспалительный** синдром, обусловленный сенсibilизацией иммунокомпетентных клеток и активацией фагоцитарной системы проявляется: а) повышением уровня гамма-глобулинов сыворотки крови; б) положительными белково-осадочными пробами (тимоловая, сулемовая, Вельтмана и др.); повышением уровня IgG, IgM, IgA, появлением неспецифических антител, в том числе к ДНК, гладко-мышечным волокнам, митохондриям, изменением реакции БТЛ.

Инструментальные методы исследования

Б. К инструментальным методам оценки морфологии и функции печени относятся следующие: радионуклидные исследования (сканирование, исследование поглотительной и выделительной функций), ангиография, эхография, пункционная биопсия, лапароскопия.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

I. Гепатомегалия (увеличение печени) - наиболее частый симптом болезни печени. Он может быть обусловлен: дистрофией гепатоцитов, лимфомакрофагальной инфильтрацией при острых и хронических гепатитах, развитием регенераторных узлов и фиброза при циррозах; застоем крови при сердечной недостаточности, эндофлебите печеночных вен, констриктивном перикардите; внутripеченочным холестазом при первичном билиарном циррозе и внепеченочным - при нарушении оттока желчи (с формированием вторичного билиарного цирроза); очаговыми поражениями при опухолях, абсцессах, кистах.

У 88% здоровых людей нижний край печени прощупывается, он мягкой консистенции, безболезненный, ровный. При заболеваниях печени он может быть плотным, острым; у больных с сердечным застоем - закругленным, при опухолях и паразитарных заболеваниях - бугристым. Быстрое увеличение печени характерно для острого вирусного гепатита, злокачественных опухолей. Быстрое уменьшение органа указывает на развитие массивных некрозов и является плохим прогностическим признаком. При циррозе печень вначале увеличивается, а в конце заболевания – уменьшается.

II. Гепатолиенальный синдром - сочетанное увеличение печени и селезенки, обусловленное общей связью с воротной веной, общим лимфооттоком, общей иннервацией, а также принадлежностью к единой системе мононуклеарных фагоцитов. Развитие этого синдрома наблюдается при острых и хронических диффузных поражениях печени; врожденных и приобретенных дефектах сосудов портальной системы, системных заболеваниях крови, хронических инфекциях. При этом в обоих органах отмечается гиперплазия ретикулогистиоцитарной ткани, инфильтративно-пролиферативные и дистрофические изменения.

III. Гиперспленизм - синдром, выражающийся усилением и извращением функции селезенки по удалению разрушенных тромбоцитов, гранулоцитов и эритроцитов. Повышенное разрушение полноценных клеток крови проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией и анемией. Важную роль могут играть иммунные механизмы, индуцированные вирусом гепатита В и алкогольным гиалином, которые приводят к спленогенному торможению костномозгового кроветворения и иммунной цитопении.

IV. Астеновегетативный синдром сопровождает большинство заболеваний печени. Этот синдром проявляется слабостью, подавленным настроением, раздражительностью, бессонницей, снижением работоспособности и может указывать на печеночноклеточную недостаточность.

V. Диспепсический синдром наблюдается при многих заболеваниях печени. Плохой аппетит, тошнота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, вздутие живота, запоры могут быть обусловлены печеночноклеточной недостаточностью, внутри- и внепеченочным холестазом, портальной гипертензией. Возможно похудание (*синдром «плохого питания»*),ходящее иногда до кахексии.

VI. Геморрагический синдром, который проявляется появлением петехиальной сыпи и кровоизлияний в кожу. Развитие синдрома обусловлено: сниже-

нием синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови (I, II, V, VII, IX, X, XIII); уменьшением количества тромбоцитов вследствие гиперспленизма; повышенным потреблением как тромбоцитов, так и факторов свертывания крови, активацией фибринолитической системы.

VII. Портальная гипертензия - повышение давления в бассейне воротной вены, обусловленное нарушением кровотока либо в портальной, либо в печеночной, либо в нижней полой венах.

Печеночный кровоток характеризуется соединением артериального и венозного потоков в центральной вене печеночных долек. Если в прекапиллярной части артериальной системы давление составляет 110-120 мм рт. ст., то в венах - всего 5-10 мм рт. ст. Эта огромная разница должна была бы привести к исключительно артериальному потоку крови, что предотвращается системой специальных сфинктеров, выравнивающих этот перепад давления. В результате через воротную вену идет 75% всего потока крови, а через артерию только 25%. Таким образом, речь идет не только о выравнивании давления, но и о создании преимущества для венозного потока, идущего с очень низким давлением. Ежеминутно через сосуды печени протекает 1500 мл крови.

Различают **три формы портальной гипертензии**:

- 1) подпеченочный блок, обусловленный врожденной аномалией портальной вены либо сдавлением портального коллектора, в результате чего повышается давление в портальной вене;
- 2) надпеченочный блок, развивающийся вследствие тромбоза печеночных вен; сдавления печеночных вен (синдром Бадда-Хиари), правожелудочковой сердечной недостаточности;
- 3) внутрипеченочный блок, который связан с диффузными заболеваниями печени. В 70% случаев причиной возникновения этого блока является цирроз печени. В основе этой формы лежит дезорганизация структуры печени за счет регенерации и образования ложных долек. Нарушается сосудистая архитектура, гибнут сфинктеры и устраняется препятствие на пути артериального потока. Воспалительные процессы в паренхиме печени, сопровождающиеся набуханием и повышением давления внутри самой печеночной дольки, приводят к сдавлению венозных сосудов.

Типичным **следствием портальной гипертензии** является формирование феномена шунтирования, в частности, между воротной веной и системой нижней полой вены вне печени (порто-кавальные шунты). Известны три основные локализации таких шунтов: *кожные анастомозы в области пупка, анастомозы в нижней трети пищевода и геморроидальные вены*. Шунтирование крови частично или полностью **выключает антитоксическую функцию печени**, так как кровь с большим количеством токсических веществ, поступающих из кишечника по воротной вене, минуя паренхиму печени и попадает в общий кровоток. Результатом этого является тяжелая интоксикация организма.

Портальную гипертензию сопровождают следующие симптомы и синдромы: **гепатомегалия, спленомегалия или гиперспленизм, понижение питания** (человек с тонкими, худыми конечностями и большим за счет асцита животом

имеет фигуру “паука”); **варикозное расширение вен** нижней трети пищевода, желудка, геморроидальных вен, вен передней брюшной стенки (*симптом “голова медузы”*); **геморрагический синдром** (кровотечение из варикозно-расширенных вен является одной из самых частых причин смерти больных), **асцит, интоксикация**.

VIII. **Асцит** - накопление жидкости в брюшной полости. Наиболее часто встречается при циррозе печени. Асцитическая жидкость представляет собой как бы ультрафильтрат плазмы, ее компоненты находятся в динамическом равновесии с составляющими плазмы.

**Факторы, способствующие выходу жидкости
из сосудов в брюшную полость:**

1. Портальная гипертензия, при которой повышается как синусоидальное гидростатическое давление, вызывающее транссудацию плазменного фильтрата через стенки синусоидов в пространство Диссе, так и гидростатическое давление во всех венозных сосудах печени.
2. Понижение онкотического давления плазмы вследствие понижения синтеза альбуминов в печени и потери их при удалении асцитической жидкости.
3. Усиление лимфообразования (до 15-20 л при норме 8-9 л!) вследствие блокады венозного оттока с развитием динамической лимфатической недостаточности и просачиванием лимфы через порозные стенки лимфатических сосудов; характерна лапароскопическая картина **“плачущей” печени** с многочисленными лимфатическими кистами и выделяющейся по каплям лимфой.
4. Гиперальдостеронизм, обусловленный активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ухудшения почечного кровотока, а также понижением инактивации альдостерона в печени и снижением его клиренса. Гиперальдостеронизм приводит к накоплению в организме натрия и воды.
5. Стимуляция выработки АДГ (вазопрессина), обусловленная (относительно) сниженным эффективным внутрисосудистым объемом крови, и возможно, в ряде случаев ги перосмоляльностью плазмы за счет задержки натрия (имеются также данные об усиленном выходе натрия в асцитическую жидкость и развитии гипонатриемии разведения). Снижение эффективного внутрисосудистого объема крови связано, в свою очередь, с неадекватной дилатацией артериальных сосудов вазоактивными веществами, недостаточно инактивирующимися в печени, а также уменьшением эффективной онкотической всасывательной силы на фоне дефицита альбуминов.

При большом количестве асцитической жидкости могут наблюдаться следующие *дополнительные симптомы*: пупочные, паховые и диафрагмальные грыжи; варикозное расширение вен голени; смещение диафрагмы вверх; пищеводный рефлюкс, приводящий к появлению эрозий слизистой пищевода и кровотечениям из варикозных вен.

IX. Болевой синдром и чувство тяжести в правом подреберье возникают вследствие растяжения фиброзной оболочки печени и бывают при остром вирусном гепатите, застойной сердечной недостаточности, внепеченочном холестазе. Воспалительное поражение капсулы печени (перигепатит) и спаечный процесс между фиброзной оболочкой и париетальной брюшиной также приводит к болям в правом подреберье. Острая боль в области желчного пузыря характерна для приступа холецистита, в том числе калькулезного.

X. Холестаз – это синдром, характеризующийся *недостаточным выделением в кишечник, накоплением в желчных протоках и возможным попаданием в кровь всех или отдельных компонентов желчи*. Различают холестаз *парциальный* – в кишечник выделяется мало желчи, *холестаз диссоциированный* – задерживается только КБ или только желчные кислоты и *холестаз тотальный* – в кишечник не поступают все компоненты желчи.

По механизму развития **холестаз** может быть *внутрипеченочный (первичный)* – при повреждениях самой печени, например, при гепатитах, холангиолитах, при повышении проницаемости желчных капилляров, при сгущении желчи и т.п.. **Холестаз** может быть *внепеченочный (вторичный)* – при нарушении проходимости общего желчевыводящего протока (обтурация камнем, сдавление опухолью или воспалительным инфильтратом в области двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы).

Клиническими проявлениями холестаза являются: ахоличный (светлый кал), темная моча, желтуха с зудом кожи, или только зуд (при диссоциированном холестазе) и другие симптомы, характерные для ахолии и холемии (см. ниже).

В крови при холестазе увеличивается содержание холестерина, фосфолипидов, β-липопротеидов, конъюгированного билирубина и желчных кислот, а также количество ферментов – маркеров холестаза: щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП) и 5-нуклеотидазы.

XI. Ахолия – это синдром, обусловленный отсутствием или уменьшением (гипохолия) желчи в кишечнике в результате первичного или вторичного холестаза.

Для него характерны: *ахоличный (цвета мела или замазки) кал* (из-за отсутствия в нем пигмента стеркобилина), часто с серебристым оттенком из-за содержания непереваренных жиров (*стеаторея*). При ахолии в кишечник не попадают желчные кислоты, необходимые для активации липазы, эмульгирования и переваривания жиров. Жиры могут обволакивать белки, делая их недоступными пищеварительным ферментам, что приводит к развитию *креатореи* (в кале обнаруживаются мышечные волокна с поперечной исчерченностью). Длительное нарушение всасывания жиров влечет за собой уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов – *А, Д, Е и К* с симптомами, соответствующими данным гиповитаминозам.

Отсутствие бактерицидного действия желчных кислот в кишечнике приводит к развитию *дисбактериоза*, усилению процессов гниения и брожения, метеоризму, нарушению моторной функции кишечника (запоры или поносы).

ХП. Холемиа – (дословно – *желчь в крови*), это синдром, характеризующийся *увеличением в крови желчных кислот и их солей вследствие внутрипеченочного или внепеченочного холестаза*.

Данный синдром проявляется *кожным зудом, брадикардией, ослаблением сократимости миокарда, артериальной гипотензией, общей астенией, депрессией, раздражительностью, головной болью, утомляемостью, ночной бессонницей и сонливостью днем*. Это изменения обусловлены непосредственным действием желчных кислот на нервные окончания, на вегетативную нервную систему (усиление тонуса вагуса, особенно на фоне дефицита катехоламинов и тироксина, обусловленного недостатком тирозина), на мышечные клетки (ослабление работы ионных насосов, уменьшение синтеза АТФ). При тяжелой холемии может быть разрушение клеток крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Увеличение желчных кислот в крови сопровождается повышенным выделением их с мочой. При этом *моча сильно вспенивается при встряхивании*, что обусловлено уменьшением ее поверхностного натяжения.

ХП. Желтуха (icterus) – это симптом, характеризующийся появлением *желтой окраски кожи, склер и слизистых оболочек в результате отложения желчных пигментов при их увеличении в крови более 30 – 35 мкмоль/л*.

ЖЕЛТУХА – как **синдром**, предполагает, кроме желтой окраски, наличие характерного комплекса симптомов, объединенных общим патогенезом.

Виды желтух:

А) приобретенные - **надпеченочная, подпеченочная, печеночная**

Б) наследственные – *Жильбера, Криглера-Найяра и Дабина-Джонсона*

Надпеченочная или **гемолитическая** желтуха *сопровождает все наследственные и приобретенные гемолитические анемии*.

В результате повышенного распада эритроцитов из РЭС в **общий кровоток поступает больше НКБ**, из которого в печени образуется больше КБ, а в кишечнике соответственно – больше УБ и СБ. **Кал** становится **гиперхоличным** (очень темным из-за повышенного содержания в нем *стеркобилина*). Печень не может извлекать из отекающей от кишечника крови весь УБ (относительная печеночная недостаточность) и УБ из кишечно-печеночного кругооборота попадает в общий кровоток и выделяется с мочой. В геморроидальных венах больше всасывается СБ и поэтому его больше в моче. **Уробилинурия и стеркобилинурия являются причиной потемнения цвета мочи. Билирубинурии нет**, так как, несмотря на повышение в крови растворимого КБ, его количество не превышает 34 мкмоль/л и с мочой он не выделяется.

В крови при надпеченочной желтухе повышено содержание общего билирубина, **главным образом за счет НКБ**, незначительно повышено количество КБ, однако, БП всегда остается меньше 25%. **Гипербилирубинемия** сопровождается отложением НКБ в коже, слизистых оболочках, склерах глаз – **появляется желтуха с характерным лимонно-желтым оттенком**. При чрезмерном увеличении НКБ в крови (более 250 мкмоль/л) он, не связавшись с белком, проходит через гематоэнцефалический барьер и повреждает ядра головного

мозга («**ядерная желтуха**») с картиной энцефалопатии. Такое нарушение особенно характерно для тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных и наследственных желтух.

Кроме гипербилирубинемии для надпеченочной желтухи характерно увеличение в крови сывороточного железа, а также **все признаки гемолитической анемии**: снижение Нв, числа эритроцитов и Ht, гиперретикулоцитоз и нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, а также клинические проявления гипоксического синдрома. **Синдромы холемии и печеночно-клеточной недостаточности отсутствуют!**

Подпеченочная или механическая, обтурационная желтуха развивается на фоне внепеченочного (вторичного) холестаза.

Желчь не поступает в кишечник – развивается **синдром ахолии** (см. выше), переполняет печеночные желчные протоки и капилляры. При повышении в них давления более 270 мм вод. ст. они повреждаются и путем регургитации печеночная желчь попадает в кровь – развивается **синдром холемии** (см. выше).

В крови при этом **увеличивается содержание общего билирубина**, главным образом за счет КБ (**БП больше 50%**). Отложение пигмента в тканях сопровождается появлением **желтухи с характерным зеленым оттенком**. Содержание КБ в крови обычно **превышает 34 мкмоль/л** и он **выделяется с мочой (билирубинурия)**, придавая ей темный цвет (цвет крепкого чая или пива). **Моча сильно вспенивается** при встряхивании из-за присутствия желчных кислот (результат холемии). **Уробилина и стеркобилина в моче нет (результат ахолии).**

Наличие у больного **холестаза** подтверждается соответствующими маркерами – **увеличением в крови ЩФ, ГГТП, ЛАП, 5-нуклеотидазы** (см. выше), а также - **холестерина, липопротеидов**.

Маркеры цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ и др. – см. выше) **обычно не изменены**, однако, при хроническом внепеченочном холестазе возможно вторичное повреждение паренхимы печени и тогда могут появиться признаки и умеренно выраженного цитолитического синдрома и печеночно-клеточной недостаточности. В период острого холецистита кратковременно повышаются.

Печеночная или паренхиматозная желтуха развивается вследствие **повреждения самой печени** и может проявляться признаками внутрипеченочного холестаза, ахолии (гипохолии) и холемии – **холестатическая форма желтухи**, или без холестаза и ахолии, но с преобладанием синдрома печеночно-клеточной недостаточности – **гепато-целлюлярная форма**. Однако в большинстве случаев развивается **смешанная форма – с холестазом, а-или гипохолией, холемией, с признаками цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности**.

Первым признаком недостаточности функции гепатоцитов (например, в 1-й стадии вирусного гепатита) может быть **потемнение мочи за счет увеличения в ней УБ**, так как поврежденные гепатоциты не смогут извлекать весь УБ из крови, оттекающей от кишечника.

При легких формах гепатита (или на его первой стадии) процесс захвата НКБ из крови гепатоцитами и процесс его обезвреживания (конъюгация с УДФ ГК) не нарушаются, то есть печень перерабатывает НКБ в КБ. Однако **нарушается процесс экскреции КБ в желчные капилляры**, так как транспортные ферментные системы, обеспечивающие перенос КБ через билиарные полюса гепатоцитов в желчные капилляры, являются энергозависимыми и страдают первыми. *Воспалительная или дегенеративная деструкция печеночных клеток, кровеносных сосудов, желчных протоков и капилляров сопровождается попаданием в кровь печеночной желчи: в крови повышается содержание общего билирубина, главным образом КБ (БП всегда высокий)*, в меньшей степени – НКБ. КБ превышает уровень **34 мкмоль/л** в крови и выделяется с мочой, делая ее темной (**билирубинурия**). Развивается **холемия**, но слабее выраженная, чем при подпеченочной желтухе (ослаблен синтез желчных кислот в печени). При наличии внутрипеченочного **холестаза** (иногда его может не быть) наблюдается **а- или гипохолемия**.

Таблица:

Сравнительная характеристика желтух.

	Кровь				Моча					Кал
	НКБ	КБ	ЖК	Хол	НКБ	КБ	УБ	СБ	ЖК	СБ
Норма	++	+	следы	+	-	-	-	+	-	+
							(+)			
Надпеченочная желтуха	↑↑	↑	следы	+	-	-	↑	↑	-	↑↑
Подпеченочная желтуха	↑	↑↑	↑↑	↑	-	+	-	-	+	-(↓)
Печеночная желтуха (легкая)	↑	↑↑	↑↑	↓	-	++	+-	↓	++	+-
Печеночная желтуха (тяжелая)	↑↑	↑	↑(-)	↓↓	-	+-	-	-	+-	-

Обозначения: НКБ – неконъюгированный билирубин, КБ – конъюгированный билирубин, ЖК – желчные кислоты, Хол. – холестерин, УБ – уробилин, СБ – стеркобилин.

При тяжелых формах гепатита (или в период разгара болезни) начинает нарушаться процесс захвата гепатоцитами НКБ из крови и его конъюгация (ослабляется обезвреживающая функция печени). **В крови** на фоне высокого уровня общего билирубина **начинает снижаться количество КБ (однако БП всегда остается повышенным) и расти содержание НКБ**, который не выделяется с мочой (см. выше) – моча больного светлеет (исчезает билирубинурия). В тканях откладывается и НКБ и КБ – желтый цвет кожи, склер и слизистых оболочек имеет рыжевато-коричневый оттенок **цвета охры**. Чем больше повреждаются гепатоциты, тем меньше в печени синтезируется желчных кислот – **уменьшаются проявления холемии** (меньше зуд, меньше вспенивается моча и

др.), но сильнее проявляются признаки дефицита желчи и желчных кислот в кишечнике (см. – ахолия).

При всех формах печеночной желтухи в зависимости от ее тяжести в большей или меньшей мере **выявляются маркеры синдромов**: холестаза (ЩФ, ГГТП, ЛАП и др.), цитолита (АлАТ, АсАТ и др. -см.выше), но главными являются признаки печеночно-клеточной недостаточности (см. ниже).

Наследственные желтухи.

Синдром Жильбера (тип наследования аутосомно-доминантный) – характеризуется уменьшением в печени глюкоронилтрансферазы и ослаблением конъюгации НКБ, количество которого в крови умеренно повышается.

Синдром Криглера – Найяра (тип наследования смешанный) - характеризуется полным отсутствием глюкоронилтрансферазы, в результате чего КБ в печени не образуется совсем (симптом бесцветной желчи), а количество необезвреженного НКБ достигает 260 – 550 мкмоль/л и вызывает развитие «ядерной желтухи» и тяжелой энцефалопатии.

Синдром Дабина – Джонсона (тип наследования аутосомно-доминантный) проявляется развитием парциального холестаза без холемии (в крови повышается содержание только КБ) и меланозом печени («болезнь черной печени»).

ХIII. Печеночно-клеточная недостаточность – это синдром, который характеризуется ослаблением метаболической, детоксикационной и барьерной функций печени.

Нарушения метаболических функций печени проявляются изменениями углеводного, белкового, липидного, водно-электролитного обмена и КОС, обмена витаминов и микроэлементов.

Углеводный обмен характеризуется склонностью больных с патологией печени к **гипогликемии**, развитие которой объясняется уменьшением запасов гликогена в печени, ослаблением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. Гипогликемия проявляется слабостью, головокружением, вегетативными расстройствами. Дефицит глюкуроновой кислоты влечет за собой ослабление детоксикационной функции печени, в том числе обезвреживание НКБ.

Белковый обмен характеризуется прежде **уменьшением в крови альбуминов**, синтез которых в печени резко падает. Дефицит альбуминов в крови приводит к снижению эффективной онкотической всасывательной силы (ЭОВС) и появлению **гипергидратации и отеков**, а при наличии портальной гипертензии – **участвует в развитии асцита**. Синтез α и β -глобулинов или также уменьшается, или увеличивается (например, при вирусном гепатите А, что обнаруживается положительной тимоловой пробой). При инфекционных, иммунных формах патологии печени в крови повышается содержание γ -глобулинов. **Диспротеинемия** приводит к снижению альбумино-глобулинового (А/Г) коэффициента, увеличению СОЭ.

Характерно увеличение в крови аминокислот (*гипераминоацидемия*) вследствие их не использования в синтезе белка и выделение аминокислот с мочой (*аминоацидурия*), так как их реабсорбция в почечных канальцах ограничена количеством.

Чем больше снижена функция печени, тем больше в крови токсичного конечного продукта белкового обмена – *аммиака*, который не превращается в печени в *мочевину*, поэтому содержание ее в крови уменьшается.

В поврежденной печени *нарушается синтез важнейших факторов свертывания крови*: I, II, V, VII, IX, X, XIII и других, что приводит к развитию *геморрагического синдрома*. Маркером тяжести гепато-целлюлярной недостаточности может служить *протромбиновый индекс крови*. **Чем ниже протромбиновый индекс, тем тяжелее патология печени.**

Нарушение синтеза в печени транспортных белков может повлечь за собой развитие железодефицитной анемии (*уменьшение синтеза трансферрина*), В₁₂-дефицитной анемии (*уменьшение транскобаламина* в сочетании с уменьшением депонирования витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в печени). Нарушается в печени синтез и таких витаминов как витамин А и В₆.

Дисбаланс гормонов и гормональные расстройства могут развиваться как из-за дефицита соответствующих транспортных белков, так и из-за нарушения метаболизма гормонов в печени, в частности эстрогенов, глюкокортикоидов, альдостерона, тироксина и других.

Жировой обмен при синдроме печеночно-клеточной недостаточности характеризуется нарушением синтеза и окисления триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов, холестерина, желчных кислот и кетоновых тел. **В крови снижено содержание холестерина и антиатерогенных форм липопротеидов, в кишечнике – дефицит желчных кислот.**

Ослабление антитоксической функции печени выражается в нарушении обезвреживания не только НКБ и аммиака, но и таких токсических продуктов как ароматические углеводороды, нитробензол, индол, скатол, фенол, путресцин, кадаверин, поступающих от кишечника по портальной системе, а также многих лекарств (сульфаниламидов, сердечных гликозидов и др.). Это вызывает необходимость осторожного подбора индивидуальных доз лекарств таким больным.

В ряде случаев нарушения метаболических процессов в печени сопровождаются появлением *эндогенных канцерогенов*: метаболитов триптофана, тирозина, нитрозаминов, нитрозометилмочевины и других. Например, параоксифенилмолочная кислота (П-ОФМ) способна проникать через плаценту и вызывать врожденные опухоли у детей, рожденных от матерей с тяжелой патологией печени.

Ослабление функции печеночных макрофагов (клеток Купфера) приводит к *ослаблению барьерной функции*: в кровь попадают не обезвреженные микробы и их токсины, антигены и иммунные комплексы, что влечет за собой *снижение устойчивости к инфекции, развитие аллергических и иммунных заболеваний*. В тяжелом случае может развиваться картина *токсемии* (с лейкоцито-

зом, лихорадкой, гемолизом эритроцитов, эрозиями кишечника, почечной недостаточностью и т.п.), а при возникновении портокавального шунтирования – тяжелый **токсический шок**.

ХІУ. Печеночная недостаточность (ПН) – это *такое состояние печени, которое не обеспечивает постоянство внутренней среды организма – гомеостаз*.

Виды печеночной недостаточности:

- абсолютная и относительная (на фоне функциональных перегрузок),
- тотальная (снижены все функции печени) и парциальная (нарушены отдельные функции,
- малая ПН (без энцефалопатии) и большая ПН (с энцефалопатией)

Патогенетические формы печеночной недостаточности:

- 1) экскреторная (холестатическая)
- 2) гепато-целлюлярная (при воспалении, дистрофии, некрозе печени, энзимопатиях).
- 3) Сосудистая (при нарушении местного или общего кровообращения),
- 4) Смешанная.

Клинические формы: острая и хроническая, с диффузным поражением печени или очаговым.

Экспериментальными моделями печеночной недостаточности могут быть: полное или частичное удаление печени, формирования фистул (Экка и Экка-Павлова), перевязка желчных протоков, ангиостомия по Лондону, токсическое повреждение печени гепатотропными ядами и другие.

ХУ. Печеночная кома – это синдром, развивающийся на фоне абсолютной, тотальной, большой печеночной недостаточности, главным проявлением которого является развитие печеночной энцефалопатии или гепатоцеребрального синдрома.

Она проявляется нарушением психики, сознания, кровообращения, дыхания, судорогами, гипоксическим и геморрагическим синдромом, печеночной желтухой, гипогликемией, гипопроотеинемией, нарушением водно-электролитного и кислотно-основного баланса, а также характерным запахом изо рта (запах сырой печени, заплесневелой соломы), обусловленным накоплением в крови ароматического вещества меркаптана.

Развитие энцефалопатии объясняется появлением в крови большого количества веществ – **церебротоксинов**, к которым относят:

- **аммиак**, выключаящий α -кетоглутаровую кислоту из цикла Кребса, что сопровождается уменьшением образования АТФ;
- **белковые метаболиты** – фенол, индол, скатол, амины и др.;
- **жирные кислоты** – масляная, капроновая, валериановая, повреждающие липидные компоненты клеточных мембран, нарушающие передачу возбуждений в ганглиях;

- **производные пировиноградной и молочной кислот** – ацетоин, бутиленгликоль;
- **аминокислоты** – фенилаланин, триптофан, тирозин и метионин, количество которых значительно увеличивается на фоне снижения валина, лейцина и изолейцина;
- **ложные нейромедиаторы** – октопамин и β -фенилэтиламин, нарушающие синаптическую передачу путем вытеснения из синапсов норадреналина и допамина.

Нарушение КОС может выражаться как в развитии **метаболического ацидоза** из-за развития дефицита буферных оснований (белков, бикарбоната) и накопления органических кислот (лактата, пирувата, кетоновых тел и др.), так и в развитии (по статистике даже чаще) **метаболического гипокалиемического алкалоза**. Последний развивается на фоне гиперальдостеронизма (см. выше), сопровождающегося задержкой натрия, но выведением из организма калия. Причиной его развития может стать частая рвота (потеря соляной кислоты).

Кома может развиваться на фоне тяжелого вирусного гепатита, токсической дистрофии и циррозе печени, при портальной гипертензии, при остром нарушении печеночного кровообращения и травмах печени.

ХУП. Внепеченочные симптомы:

- **бледность** (вследствие анемизации);
- **следы расчесов** на истонченной «пергаментной» коже вследствие интенсивного зуда при холемии;
- **ксантоматоз** в виде желтых бляшек, которые располагаются часто на веках (ксантелазмы), реже на кистях рук, локтях и стопах (ксантомы), что обусловлено нарушением холестеринового обмена;
- сосудистые звездочки – **телеангиэктазии** (пульсирующие ангиомы с лучеобразно разветвляющимися сосудистыми веточками размером от булавочной головки до 0,5 - 1 см в диаметре, бледнеющие при надавливании), которые наиболее часто располагаются на шее, лице, плечах, кистях, реже на слизистых оболочках;
- печеночные ладони (**пальмарная эритема и гиперпигментация**) - симметричное покраснение ладоней и подошв, особенно в области тенара и гипотенара;
- **малиновый язык**;
- **гинекомастия** (одно- или двухстороннее увеличение молочных желез у мужчин). Появление сосудистых звездочек, печеночных ладоней, малинового языка и гинекомастии объясняют избытком в крови эстрогенов, вследствие нарушения их метаболизма в печени, а также возможно других вазоактивных веществ (вопрос до конца не изучен).

ОСТРЫЕ ГЕПАТИТЫ

Острый гепатит характеризуется наличием диффузных инфильтративно-некротических изменений паренхимы печени. Спектр клинических проявлений чрезвычайно варьирует - от их отсутствия при субклинических формах до развития печеночной комы при фульминантных, обусловленных массивными некрозами. *Острые гепатиты могут быть инфекционными, токсическим, лекарственными и др.*

Наиболее частые причины гепатитов: вирусы гепатита А (HAV), В (HBV) и С (HCV); алкоголь. Менее частые причины: вирус гепатита Е (HEV), вирус Эпштейна-Барра, лекарства. Редкие причины гепатитов: вирус гепатита D (HDV), цитомегаловирус, вирус Коксаки А и В, лептоспироз, химические вещества (CCl₄, железо), токсины грибов и др.

Пути передачи: гепатиты А, Е - кал, слюна; гепатиты В, С, D - кровь, сперма, слюна, перинатальный. Эпидемичность характерна для гепатитов А и Е.

Клиническая картина. Острый вирусный гепатит протекает в *четыре периода: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный и реконвалесценции.*

I. Гепатит А.

Инкубационный период продолжается от 2 до 4 недель. Преджелтушный период – 5 – 7 суток.

Болезнь начинается внезапно, проявляясь симптомами интоксикации и ответа острой фазы (ООФ). Наиболее часто протекает гриппоподобно с лихорадкой, ознобом, головной болью, разбитостью, ломотой, катаральными явлениями. Часто появляются диспепсические симптомы: снижение аппетита, тошнота, рвота, понос или запор, чувство тяжести (реже – боль) в правом подреберье. При осмотре - обложенный язык, вздутие живота, увеличение печени, чувствительной при пальпации. В периферической крови небольшая лейкопения. Активность аминотрансфераз в сыворотке крови повышена. В конце этого периода нарушается пигментный обмен. Моча становится темной, кал обесцвечивается.

Появление иктеричности склер свидетельствует о переходе в желтушный период. Быстро нарастает желтуха, достигая максимума на протяжении недели. Симптомы преджелтушного периода ослабевают и исчезают. При пальпации живота отмечается болезненность в правом подреберье; печень увеличена, поверхность ее гладкая, консистенция уплотненная. В периферической крови обнаруживается лейкопения, лимфоцитоз, в конце периода - **повышение СОЭ до 18 - 24 мм/ч.**

Серологические исследования: выявление анти-HAV класса IgM указывают на раннюю стадию инфицирования (в пределах 8 недель), анти-HAV класса IgG свидетельствуют о перенесенном и разрешившемся гепатите. **Гипербилирубинемия** чаще умеренна и непродолжительна, повышается преимущественно содержание КБ. На второй неделе желтушного периода отмечается снижение

билирубина с последующей нормализацией. **Повышена активность АЛТ и щелочной фосфатазы.** Умеренно понижаются, а при легких формах вообще остаются в норме, альбумино-глобулиновый коэффициент, протромбиновый индекс, содержание глюкозы в крови. **Положительна тимоловая проба.**

В фазу обратного развития уменьшается, а затем исчезает желтушное окрашивание кожи, темнеет кал и выделяется большое количество светлой мочи. **Желтушный период длится 7-15 суток.** Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита. В большинстве случаев гепатит А протекает легко. Обратное развитие болезни благоприятное.

II. Гепатит В.

Вирусный гепатит В (ВГВ) передается половым, парентеральным путем, а также перинатально. При высокой концентрации вируса минимальных следов крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый вирусный гепатит В (ВГВ). Учитывая сказанное, особой опасности заражения ВГВ подвержены работники биохимических лабораторий и отделений переливания крови, контактирующие с кровью и/или с ее препаратами. Высокий риск заболевания отмечается у пациентов отделений гемодиализа и больных иммуносупрессивными состояниями. В отличие от вирусного гепатита А при ВГВ известно вирусоносительство.

Инкубационный период длится от 2 до 4 месяцев. Преджелтушный период – от 1 дня до нескольких недель.

Заболевание начинается постепенно, обычно с диспепсических явлений (понижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, часто рвота, запор, сменяющийся поносом) и астеновегетативного синдрома. Характерны: общая слабость, апатия, раздражительность, вялость, нарушение сна. У 20-30% больных наблюдается артралгия, чаще в крупных суставах. Возможны миалгия, крапивница или другие кожные высыпания с зудом. У части больных повышается температура. Через несколько дней появляются боли в правом подреберье, печень увеличивается. В крови лейкопения, СОЭ увеличена или нормальна. Наблюдается ферментемия: повышается активность сорбит- и лактатдегидрогеназы, альдолазы.

Желтушный период представляет собой разгар болезни. **Желтуха** чаще развивается исподволь, в течение 12-16 дней; сначала появляется на склерах и твердом небе, а затем на всех кожных покровах и видимых слизистых оболочках. Стойкая интенсивная желтуха с рыжевато-коричневым оттенком (цвета охры) указывает на развитие массивных некрозов печени и возможную прекому и кому.

У значительной части больных сохраняются **диспепсические нарушения.** Ощущение тяжести в подложечной области, тошнота, нередко повторная рвота, отрыжка, изжога и неустойчивый стул беспокоят больных почти весь период болезни. В ряде случаев усиливается **болевой синдром**, что связано с дискинезией желчных путей и увеличением печени. В разгар заболевания часто появляются **кожный зуд и геморрагические явления** (кровотечения из десен, носа,

обильные менструации). Продолжается **увеличение печени**. Уменьшение печени на фоне прогрессирования заболевания - неблагоприятный прогностический признак. У некоторых больных сохраняется **лихорадка и артралгия**. **Селезенка увеличивается** приблизительно у 1/3 больных. В ряде случаев появляются внепеченочные знаки - **печеночные ладони и сосудистые звездочки**. В этот период заболевания отмечаются **брадикардия, гипотония, дистрофические изменения миокарда**. В половине случаев отмечается **поражение нервной системы**: резкая головная боль, апатия, сонливость или бессонница, эйфория.

В периферической крови - **лейкопения, лимфоцитоз, иногда моноцитоз, увеличение СОЭ**. Выраженная и стойкая **гипербилирубинемия**. В разгар болезни резко повышается (более, чем в 10 раз) активность цитоплазматических ферментов - **маркеров цитолиза** (см. выше).

Характерны глубокие нарушения синтетической функции печени: гипопроteinемия, преимущественно за счет гипоальбуминемии, снижение уровня а-ЛП, протромбина, холестерина. У большинства больных тимоловый тест в пределах нормы. Изменения гамма-глобулинов выражены слабо, что связано с угнетением иммунной системы организма. *Серологические исследования* в острую фазу выявляют: HbsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В – **“австралийский антиген”**), HBeAg (антиген е вируса гепатита В), анти-HBc Ag (ядерному или сердцевинному антигену вируса гепатита В) класса IgM, позже IgG, ДНК HBV, ДНК-полимераза HBV.

Реконвалесценция более длительная, чем при гепатите А. С 3-4-й недели наступает улучшение с постепенным исчезновением клинико-биохимических симптомов заболевания.

Патогенетической особенностью гепатита типа В является, то, что вирус ГВ, встраиваясь в геном гепатоцитов, делает их антигенно-чужеродными и вызывает иммунный ответ не только на вирусы, но и на сами клетки печени, с последующим их иммунным повреждением. Поэтому данный гепатит протекает более тяжело, часто переходит в хроническую форму с последующим развитием цирроза или даже рака печени.

III. Алкогольное поражение печени с признаками алкогольного гепатита развивается при систематическом употреблении алкоголя.

Спектр клинических проявлений алкогольного гепатита может быть очень широким - от легких безжелтушных форм гепатита с гепатомегалией до гепатита с фульминантным течением и печеночной недостаточностью, заканчивающейся печеночной комой и смертью.

Клиническая картина включает в себя **анорексию, тошноту, рвоту, диарею, лихорадку**. При объективном физикальном обследовании больных обнаруживаются: **гепатомегалия** (в 80-100% случаев), при этом характерно значительное увеличение печени, иногда достигающей малого таза; желтуха (у 50% пациентов), **спленомегалия** (у 15% пациентов) и **асцит** (в 30-60% случаев). С различной частотой могут быть представлены внепеченочные признаки хронического диффузного поражения печени (**“сосудистые звездочки”, пальмарная эритема, контрактура Дююитрена** и др.).

В периферической крови - нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ. В тяжелых случаях наблюдаются **лейкемоидные реакции** с повышением числа лейкоцитов до 80 000 - 100 000 в 1 куб.мм. При биохимическом исследовании отмечается **повышение билирубина** от 50 до 170 мкмоль/л с преобладанием КБ, значительное **повышение активности аминотрансфераз**, у 80-90% пациентов повышена активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) - **потенциального маркера алкоголизма**. Характерно **снижение альбуминов** и повышение содержания IgA в сыворотке крови. Часто выявляются характерные для алкоголизма: тремор рук, век, языка; *facies alcoholica*, венозное полнокровие глазных яблок, полинейропатии.

Критерием достоверного диагноза являются **данные биопсии печени**: алкогольный гиалин (тельца Маллори) в центральной зоне печеночной дольки, коагуляционные некрозы гепатоцитов с инфильтратами из полиморфноядерных лейкоцитов; центролобулярный фиброз, часто со стеатозом.

Течение и прогноз алкогольного гепатита зависят от тяжести нарушения функции печени и выраженности гистологических изменений. Клиническими показателями плохого прогноза служат: **энцефалопатия, асцит и почечная недостаточность**. **Лечение**: абсолютное воздержание от алкоголя, при тяжелых формах - назначение глюкокортикоидов, андрогенных стероидов, пропилтиоурацина, колхицина, инсулина и глюкагона, а также усиленное питание.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ- хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастающей печеночной недостаточностью, обусловленной дистрофией печеночных клеток, рубцовым сморщиванием и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно аномальных узлов. Узловая трансформация паренхимы отличает цирроз от гепатита. По морфологической картине различают: **портальный (септальный), постнекротический и билиарный циррозы**. По рекомендации ВОЗ, цирроз печени рассматривается как стадия хронических поражений печени, но при формулировании диагноза этот термин употребляется самостоятельно, обозначая как бы отдельное заболевание.

Этиология. Основная масса циррозов - следствие вирусных гепатитов; второй по частоте причиной является хронический алкоголизм; на третьем месте стоят аутоиммунные гепатиты; четвертая по частоте причина - нарушение метаболизма (гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова - гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность альфа 1-антитрипсина, гликогенозы); причиной цирроза печени могут быть заболевания внутри- и внепеченочных желчных путей (первичные и вторичные билиарные циррозы).

Патогенез. Вопросы патогенеза цирроза печени тесно связаны с морфогенезом. Большое значение в механизме развития цирроза имеют повторные различной протяженности некрозы печеночных клеток, возникающие под действием этиологических факторов и ведущие к спадению ретикулинового остова печени, образованию рубцов и нарушению кровоснабжения прилежащих участков сохранившейся паренхимы печени. Уцелевшие гепатоциты начинают усиленно регенерировать с образованием узлов, сдавливающих окружающую

ткань с проходящими в ней сосудами вплоть до ишемического некроза ее. Возникает нарушение оттока крови, способствующее образованию новых сосудистых анастомозов между воротной и печеночной венами. Кровь по ним идет в обход сохранившейся печеночной паренхимы, что резко ухудшает ее кровоснабжение и может приводить к новым ишемическим некрозам. Таким образом, возникает своеобразная **“цепная реакция”**: **некроз - регенерация - перестройка сосудистого русла - ишемия паренхимы, некроз, портальная гипертензия и т.д.**, обеспечивающая механизм самопрогрессирования. Действие первичного этиологического фактора уже не обязательно.

Клиника. В клинической картине выделяют следующие синдромы: **болевой синдром**, который обусловлен дискинезией желчных путей и/или некротическими изменениями в печени (особенно подкапсульными); **синдром желтухи**, который обусловлен либо механическим нарушением оттока желчи вследствие внутрипеченочного холестаза, либо некротическими изменениями и всасыванием прямого билирубина в кровь; **синдром портальной гипертензии с асцитом, спленомегалией и гиперспленизмом**; **гепатопанкреатический синдром** - снижение функции поджелудочной железы, приводящее к нарушению нормального пищеварения. Наблюдаются также изменения в сердечно-сосудистой системе, так как идет выброс большого количества гистамина, серотонина и недостаточная их инактивация в пораженной печени. Часто выявляется **артериальная гипотензия** и компенсаторная **тахикардия**. Очень важным клиническим симптомом является уплотнение печени, бугристость, неровность ее поверхности.

Диагностика. В крови: **анемия, тромбоцитопения, возможна лейкопения, увеличение СОЭ.** Биохимические показатели: **гипербилирубинемия**, преимущественно за счет КБ; **уробилиногенурия** (из-за ослабления способности печени улавливать УБ из портальной крови) или ее отсутствие на фоне выраженного **холестаза и ахолии**; **гипергликемия** и повышение содержания амилазы вследствие панкреонекроза; **гиперферментемия**: умеренное **повышение активности маркеров цитолиза** - аминотрансфераз (при алкогольном циррозе - преимущественно АсАТ; коэффициент АсАТ/АлАТ > 1), ЛДГ, значительное повышение активности ГГТ при алкогольном циррозе; **повышение активности маркеров холестаза** (ЩФ и др.); данные, свидетельствующие о **печеночно-клеточной недостаточности** (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение протромбинового индекса и активности холинэстеразы; повышение содержания аммиака, тирозина и аланина и т.д.); при наличии в анамнезе вирусных гепатитов в крови повышено содержание гамма-глобулинов, при гепатите В выявляется “австралийский” антиген.

Выраженность развития соединительной ткани в печени, приводящей к циррозу, оценивается по концентрации проколлаген-III-пептида в сыворотке крови. Проколлаген-III-пептиды представляют собой продукты расщепления молекул - предшественников коллагена. Его концентрация возрастает у больных хроническим агрессивным гепатитом и циррозом печени.

При декомпенсации цирроза печени с возникновением асцита часто обнаруживается гипокалиемический алкалоз; нередко одновременно бывает гипо-

натриемия (разведения). Примерно у трети всех больных циррозом печени наблюдается метаболический алкалоз. Раньше его считали следствием гиперальдостеронизма, диуретической терапии или рецидивирующей рвоты. В настоящее время это связывают со снижением элиминации бикарбонатов цирротической печенью, обусловленным уменьшением способности печени синтезировать мочевины. Гипонатриемия можно рассматривать в патофизиологическом аспекте во взаимосвязи с увеличением освобождения антидиуретического гормона (АДГ), что обуславливается снижением периферического сопротивления сосудов.

Характерно появление **внепеченочных симптомов**: сосудистых звездочек, расчесов и точечных геморрагий на коже, контрактуры Дюпюитрена, пальмарной эритемы, малинового языка, гинекомастии. Наиболее важным диагностическим критерием установления степени активности процесса является исследование биоптата с целью оценки выраженности деструкции печеночных клеток и воспалительной инфильтрации.

Программа серологического обследования с целью исключения вирусной природы заболевания предполагает определение маркеров ВГВ, анти-НВс, анти-ВГС и анти-ВГД (при обнаружении положительного НВsAg). Примерно у трети больных НВsAg-отрицательным септальным циррозом печени обнаруживаются антинуклеарные и антимитохондриальные антитела, а также антитела против гладкой мускулатуры.

Цирроз печени может осложняться: кровотечением из варикозных вен, печеночной энцефалопатией.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ - заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина, характеризуется образованием камней в желчном пузыре и/или в желчных протоках с возможным развитием опасных осложнений.

Между приемами пищи желчь концентрируется в желчном пузыре. Входящие в состав желчи желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) необходимы для эмульгирования жиров и для их расщепления (гидролиза) под влиянием панкреатической липазы на триглицериды и жирные кислоты. Последние всасываются (абсорбируются) вместе с желчными кислотами. Желчные кислоты формируют наружный слой мицеллы, в которой содержится жирорастворимый холестерин (холестерол). Фосфолипиды, концентрирующиеся в центре мицеллы, удерживают холестерин от кристаллизации.

Недостаток желчных кислот или дисбаланс между концентрацией фосфолипидов и холестерина в сторону преобладания холестерина в желчи могут привести к преципитации кристаллов холестерина из перенасыщенной желчи с формированием ядер желчных камней (литогенная желчь). Различают **три основных типа камней: холестериновые, пигментные и смешанные**. Смешанные и холестериновые камни составляют 80% от общего числа. Они обычно содержат более 70% моногидрата холестерина, примесь солей кальция, желчных кислот и пигментов, а также протеины, жирные кислоты и фосфолипиды. Пиг-

ментные камни (20% от общего числа) состоят прежде всего из билирубината кальция; холестерина в них содержится менее 10%.

К факторам, предрасполагающим к образованию *холестериновых желчных камней*, относят: пол (женщины), ожирение; высококалорийная диета с низким содержанием пищевых волокон; цирроз печени; болезни терминального отдела подвздошной кишки либо ее резекция; лекарства (оральные контрацептивы, клофибрат).

К образованию *пигментных камней* предрасполагают следующие факторы: хронический гемолиз; цирроз печени; инфекция билиарного тракта.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) часто сочетается с атеросклерозом, сахарным диабетом, ожирением и другими состояниями, которые сопровождаются гиперхолестеринемией. Значение инфекционного фактора состоит в том, что при воспалении желчного пузыря богатый белками экссудат нарушает коллоидный и химический состав желчи, вследствие чего происходит выпадение билирубина, холестерина и кальция с образованием смешанных камней, типичных для инфекционного поражения желчного пузыря. Застой желчи в желчном пузыре создает предпосылки к образованию камней, так как способствует большему концентрированию ее и повышению концентрации в ней холестерина и билирубина (в 10 - 12 раз), а постепенное всасывание желчных кислот приводит к уменьшению их содержания в желчи.

В современных классификациях предусматривается выделение **трех стадий** ЖКБ.

Первая стадия - **физико-химическая** - может протекать бессимптомно в течение многих лет. В этой стадии печень продуцирует желчь, перенасыщенную холестерином, с уменьшением содержания в ней желчных кислот и фосфолипидов (литогенная желчь). Диагноз основывается на результатах исследования пузырной желчи, в которой выявляют нарушение мицеллярных свойств и обнаруживают холестериновые “хлопья”, кристаллы и их преципитаты. Камней в желчном пузыре нет.

Вторая стадия - (**латентное бессимптомное камненосительство**) характеризуется теми же физико-химическими изменениями в составе желчи, но с образованием камней в желчном пузыре. Процесс камнеобразования связан уже не только с физико-химическими изменениями, но и с присоединением желчно-пузырных факторов патогенеза (застой желчи, повреждение слизистой оболочки, повышающее проницаемость стенки пузыря для желчных кислот, воспаление, нарушение кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот).

Третья стадия - **клиническая, осложненная** (калькулезный холецистит и др.). Клинические проявления зависят от локализации желчных камней, их размеров, локализации и активности воспаления, функционального состояния желчевыделительной системы. Камень, попавший в шейку желчного пузыря, обтурирует его выход, вызывая **печеночную колику**. Камень может пройти в общий желчный проток (**холедохолитиаз**) и остановиться в его дистальной части, **вызывая полную или перемежающуюся обтурацию** (**вентильный камень**) с развитием болевого синдрома и механической желтухи. Возможно вторичное образование камня в общем протоке вследствие стаза, вызванного об-

струкцией протока. Обструкция общего желчного протока вызывает повышение давления внутри просвета и растяжение протока, которое не купируется при повторных сокращениях. В результате появляется сильная упорная боль либо ощущение давления в правом верхнем квадранте живота (иногда - в эпигастрии), с иррадиацией в область между лопатками, в правое плечо, шею, челюсть и под правую лопатку.

Обструкция вызывает **прогрессирующее расширение внутрипеченочных желчных протоков по мере повышения в них давления**. Ток желчи в печени снижается, а регургитация конъюгированного билирубина в кровоток приводит к желтухе, появлению темной мочи и светлых (ахолических) каловых масс. У больных с обструкцией вследствие холедохолитиаза очень часто выявляют сопутствующий *хронический калькулезный холецистит*. Уровень билирубина в сыворотке превышает 50 мг/л, но редко бывает выше 150 мг/л. Характерно повышение уровня ЩФ (3 нормы и более) и ГГТП (3 нормы и более); в 2-10 раз по сравнению с нормой может повыситься уровень аминотрансфераз, особенно при острой обструкции. После устранения обтурации уровень аминотрансфераз быстро нормализуется, тогда как уровень билирубина иногда восстанавливается в течение 1-2 недель, а ЩФ - еще медленнее.

Больные предъявляют **жалобы** на зуд кожи, тошноту, рвоту, вздутие живота, усиленное газоотделение (флатуленцию). При холедохолитиазе, если он не устраняется немедленно, практически всегда **присоединяется восходящий холангит**. Тяжесть холангита зависит от длительности холестаза и уровня холемии. При кратковременном, но неоднократно повторяющемся нарушении оттока желчи развивается хронический холангит, при котором (обычно вслед за быстро проходящим приступом желчной колики) возникает легкий озноб с повышением температуры до субфебрильных цифр, моча приобретает темную окраску и иногда присоединяется желтуха. Эти симптомы обычно сохраняются не более 2-3 сут. При исследовании крови обнаруживают небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, умеренное повышение СОЭ, преходящую гипербилирубинемию, кратковременное и незначительное увеличение уровня ЩФ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Болезни печени. М., Медицина, 1984.
2. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. кн. 7 (болезни органов пищеварения). М., Медицина, 1996
3. Хендерсон Джозеф М. Патопфизиология органов пищеварения. М. и Санкт-Петербург, 1997
4. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М., МИА, 1998
5. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. Санкт-Петербург, 1993
6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. М., Геотар медицина, 1999.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Структурно-функциональные особенности печени	2
Этиология заболеваний печени	5
Лабораторные и инструментальные методы исследования при заболеваниях печени	6
Патофизиологические синдромы при заболеваниях печени	8
Острые гепатиты	19
Цирроз печени.	22
Желчнокаменная болезнь	24
Рекомендуемая литература	26

Патофизиология печени

*Методические разработки для самостоятельной работы
студентов лечебного и педиатрического факультетов.*

Щелкунова Галина Петровна
Бережнова Нелли Ивановна

Гарнитура Таймс Объем 2,5 уч.-изд. л.
Тираж 600 экз.
РГМУ, Москва, 117437, Островитянова, 1. 4223