# Тема: Патофизиология печени (2 лекции)

ЦЕЛЬ: способствовать формированию теоретических знаний и современных представлений о этиологии и патогенезе печеночной недостаточности.

Время лекции –2 лекции по 1 астрономич. часу.

Основные вопросы:

*Определение понятия и общая* характеристика печеночных функций

Этиология поражений печени.

Общий патогенез печеночной недостаточности

Стадии развития недостаточности

Проявления печеночно-клеточной недостаточности.

Печеночная кома.

**ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – патологическое состояние, характеризующееся комплексными нарушениями обмена веществ в сочетании с поражением мозга.**

**ПН характеризуется снижением одной, нескольких или всех функций печени ниже уровня, необходимого для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма.**

**Печень в организме человека и животных выполняет важные и многогранные функции, направленные на сохранение гомеостаза.**

**К ним относится следующие в какой то степени искусственно выделенные функции:**

**поддержание стабильного содержания глюкозы, аминокислот,высокодисперсных белков в сыворотке крови**

**удаление большей части продуктов метаболизма азотистых соединений**

**усвоение пищевых триглицеридов и жирных кислот – носителей энергии;**

**производство желчи,**

**участие в обмене гормонов, в первую очередь поддержание их уровня на периферии;**

**дезинтоксикация различных веществ, в том числе лекарственных и ксенобиотиков – *чужеродных веществ***

**экскреция с желчью разнообразных метаболитов, токсических и лекарственных веществ;**

**депонирование крови и поддержание сосудистого тонуса;**

**участие в процессах кроветворения (печеночное кроветворение в эмбриональном периоде, в эритропоэзе как депо железа и цианокобаламина, в синтезе компонентов свертывающей и противосвертывающей систем крови).**

**Можно выделить две группы причин ПН.**

***К первой группе* относятся патологические процессы, локализующиеся в печени и желчевыводящих путях:**

**гепатиты: а) - вирусные, бактериальные; б) – гепатиты токсогенные;**

**дистрофии (гепатозы);**

**постнекротический, портальный и билиарный циррозы печени.**

**опухоли печени;**

**паразитарные поражения ее;**

**генетические дефекты гепатоцитов;**

**действие физических факторов (ионизирующая радиация (лучевой гепатит), механическая травма;**

**камни, опухоли, воспаления желчевыводящих путей с выраженным холестазом,**

***Ко второй группе* причин относятся патологические процессы вне печени:**

**шок, в том числе послеоперационный; сердечная недостаточность; нарушение местного кровообращения (ишемия, тромбоз, эмболия); общая гипоксия; почечная недостаточность; белковое и витаминное (вит Е) голодание, жирная пища; аллергические реакции дефицит селена; эндокринопатии, сахарный диабет, ожирение;**

**метастазы опухолей в печень (лейкоз).**

Общий патогенез ПН может быть представлен в виде следующей цепи изменений:

Действие повреждающего фактора.-Изменение молекулярной архитектоники мембран гепатоцитов.-Усиление свободнорадикального перекисного окисления липидов. -Частичная или полная деструкция мембран + повышение их проницаемости.-Выход из лизосом их гидролаз, что потенциирует повреждение мембран клеток. -Освобождение поврежденными макрофагами некрозогенного фактора и ИЛ-1, способствующих воспалительной и иммунной реакции в печени.-Образование аутоантител и аутосенсибилизированных Т-киллеров, вызывающих дополнительное аутоаллергическое повреждение гепатоцитов.

Каждое из перечисленных патогенетических звеньев может стать на определенной стадии развития ПН доминирующим, что должно быть учтено при выборе лечения.

Например: активаторами ПОЛ являются свободные радикалы кислорода, гидроксильный радикал, продукты микросомальной биотрансформации гепатотоксических ксенобиотиков (чужеродных веществ) /галотан, хлороформ, тетрахлорметан и др./, промежуточные продукты распада /альдегиды, перекиси, кетоны/ которые являются высокотоксичными веществами, т. к. сами, обладая свободными радикалами, могут вызвать усиление процесса ПОЛ или вступать во взаимодействие с макромалекулами белков. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах эндоплазматического ретикулума сопровождается общим снижением активности систем оксигеназ со смешанной функцией и деградацией терминального компонета этой системы – цитохрома Р450  и конверсия его в неактивную форму Р420.

В развитии лучевого гепатита образование свободных радикалов и радиотоксинов так же преобладает в патогенезе этой формы гепатита.

При поражении вирусом гепатита В возникают очаги иммунного цитолиза гепатоцитов, в которых персистирует вирус. При этом обнаруживается поверхностный антиген вируса гепатита В (ΗΒsAg). Индукцию цитолиза обеспечивают циркулирующие иммунные комплексы как гетерологичные, содержащие АГ вируса, так и аутологичные, образующиеся с включением печеночного аутоантигена – липопротеида, к которому вырабатываются АТ (IgG).

Из определения понятия «недостаточность печени» следует, что каждая стадия недостаточности отражает определенные взаимоотношения органа и организма, а смена одной стадии другой знаменует новый уровень взаимоотношений между ними, клинически проявляющийся развитием новых симптомов и признаков.

Стадии печеночной недостаточности. Рассмотрим теперь варианты, возникающие при различных печеночных заболеваниях.

При повреждениях печени обеспечивается принцип минимальной ее работы (состояние относительного покоя) в котором участвуют многие системы и механизмы. Однако интегрально этот принцип реализуется путем изменения микроциркуляции печени с ограничением притока крови по воротной вене к синусоиду.

При действии гепатотоксического агента печеночные клетки повреждаются по-разному: одни – в значительной степени, другие – менее выражено, третьи – остаются сохранными.

Пораженные гепатоциты для своего восстановления требуют покоя, поэтому именно к таким участкам паренхимы резко сокращается приток портальной крови, т.к. автономный сигнал, направленный из пораженной части печени дает команду, обеспечивающую относительный покой печеночным клеткам. Автономный сигнал из непораженной части печени при этом направлен на относительную неперегрузку здоровых клеток.

Что же происходит при этом в организме?

В систему управления приходят афферентные сигналы от печени:

А – информирует об относительной перегрузке здоровых гепатоцитов

Б – о необходимости покоя пораженным гепатоцитам.

В *латентной стадии* *(преджелтушной)* заболевания в пораженной небольшой части печени будет резко снижен портальный кровоток и обеспечен относительный покой гепатоцитов. Здоровые гепатоциты при этом способны обеспечить потребности организма. В крови и моче появляется уробилиноген (причиной этого служит повреждение ферментных механизмов захвата и окисления этого пигмента); высокий уровень в крови печеночных трансаминаз (аспартат амино трансферазы, аланин амино трансферазы и др.), легко проникающих через поврежденную клеточную мембрану.

В следующей, *первой стадии* ПН микроциркуляторное русло, отражающее рабочие возможности печени, уже в большей степени не соответствует потоку портальной крови, предполагается при этом, что пораженные гепатоциты остаются в состоянии покоя. В крови и моче появляется уробилиноген (причиной этого служит повреждение ферментных механизмов захвата и окисления этого пигмента); высокий уровень в крови печеночных трансаминаз (аспартат амино трансферазы, аланин амино трансферазы и др.), легко проникающих через поврежденную клеточную мембрану.

При таких условиях наступает раздвоение портального кровотока. Часть крови, соответствующая пропускной способности здоровых гепатоцитов, проходит через печень, другая часть направляется из воротной вены по анастамозам в нижнюю и верхнюю полые вены, сердце, малый круг кровообращения, аорту, а оттуда частично по печеночной артерии обратно в печень.

*2 стадия.* *Стадия выраженной ПН*. В этой стадии, а ее еще называют *желтушной* нарушается процесс конъюгации свободного билирубина с глюкуроновой кислотой в связи со снижением активности глюкуранилтрансферазы. Вследствие этого уменьшается количество образующегося связанного билирубина. Параллельно с этим поврежденные гепатоциты начинают выделять синтезируемую ими желчь не только в желчные капилляры, но и в кровеносные. Это обусловливает появление в крови свободных желчных кислот, увеличение в ней уровня общего билирубина за счет связанного, а также появление его в моче. Кроме этого, сдавление желчных капилляров поврежденными отечными гепатоцитами затрудняет эвакуацию из них желчи и создает условия для увеличения ее резорбции в кровеносные капилляры печени. В связи с этим уменьшается поступление желчи в кишечник, наблюдается проявление холемии.

*3 стадия. Прекомы.* При дальнейшем ухудшении состояния печени и насыщении крови общего круга кровообращения продуктами, попавшими из воротной крови, а также в результате застоя крови в бассейне воротной вены нарастают явления общей интоксикации.

В этой стадии происходит полная утрата способности гепатоцитов захватывать и преобразовывать свободный билирубин в связанный. В связи с этим уровень свободного билирубина в крови начинает нарастать. На этом фоне начинает снижаться содержание в крови связанного билирубина и, как правило, исчезает уробилиноген. Последнее является следствием того, что в кишечник практически не поступает прямой билирубин. Нарушение барьерной и других функций печени, появление в крови токсических форм билирубина и других метаболиттов приводят к существенному нарушению гомеостаза организма и угрозе развития печеночной комы.

Печень выполняет множество функций, и они нарушаются не все, а лишь парциально. У части больных наблюдается преимущественное поражение желчевыделительной функции, у других, наоборот, - при резко выраженной гипопротеинемии и гипоальбуминемии уровень билирубина крови остается практически в пределах нормальных величин.

Еще одно распространенное и хорошо известное явление – сохранение мочевинообразовательной функции печени при резком нарушении выделения желчи.

Очевидно, разные системы гепатоцита повреждаются в разной степени, а некоторые практически продолжают выполнять свою функцию.

Многообразие функций печени и их раздельное повреждение делает необходимым при употреблении термина ПН уточнять, какая именно функция или группа функций имеет преимущественное нарушение.

Выделяют три формы недостаточности печени:

нарушение экскреторной функции.Биохимические изменения – повышение содержания в сыворотке крови холестерина, билирубина, фосфолипидов, желчных кислот (без изменения их нормального соотношения), повышение активности щелочной фосфатазы.

нарушение печеночно-воротного кровообращения.

развитие клеточно-печеночных изменений. Больше всего отражают нарушения пигментного обмена и белковообразовательной функции печени. : гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, билирубинемия, снижение содержания холестерина, тромбоцитопения, снижение уровня протромбина, проконвертина, фибриногена, диссоциация желчных кислот в крови, изменение аминокислотного спектра крови, повышение уровня железа, витамина В12, высокая активность индикаторных и органоспецифических ферментов и др.

Нарушение участия печени в углеводном обмене( неустойчивый уровень глюкозы крови), липидном обмене (накапливается уксусная кислота, снижением способности образовывать фосфолипиды

Гипераммониемия, ув. Аммиака, гипоальбуминемия, гипоонкия крови коагулопатия

Снижение всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К; Уменьшении способноси гепатоцитов превращать провитамины в активные витамин Торможение процесса образования из витаминов коферментов

Снижение детоксикации разнообразных веществ в печени путем их биотрансформации, фагоцитоза и элиминации через желчный шунт. Детоксикации подвергаются продукты естественного метаболизма тканей, вещества, поступающие из кишечника по системе v. Portae, такие как аммиак, индол, скатол, и др.

Ослабление антитоксической функции печени при ее поражении может обусловить повышение чувствительности организма к различным лекарственным средствам – хинину, морфину, барбитуратам, наперстянке и др. Это связано с тем, что при уменьшении их расщепления в печени токсичность этих веществ для организма увеличивается, вызывая отравление.

Нарушение экскреторной функции печени при затруднении выделения желчи также может привести к накоплению токсических веществ в организме.

По преимущественному поражению комплекса функций внутри этого синдрома может быть выделено несколько форм;

Печеночно-клеточная желтуха. Желтуха (иктерус) – симптомокомплекс, обусловленный нарушением обмена билирубина и сопровождающийся желтушным окрашиванием склер, слизистых оболочек и кожи. В основе изменений при печеночно-клеточной желтухе лежит возвращение билирубина в кровь после его соединения в гепатоците с глюкуроновой кислотой (связанный, прямой билирубин) и нарушение захвата свободного билирубина печеночной клеткой. Такие нарушения происходят из-за изменения самих гепатоцитов. Печень остается нормальных размеров или может быть увеличена. В крови повышается содержание связанного (в основном) и свободного билирубина; выделение уробилина с мочой и стеркобилина с калом уменьшено. В моче появляются желчные пигменты. В отличие от холестаза при печеночно-клеточной желтухе нет повышения уровня холестерина, фосфолипидов и β- липопротеидов в крови, имеется диссоциация желчных кислот за счет увеличения холевой кислоты. Эти явления связаны с нарушением синтетической функции печени, чего, как правило, не наблюдается при холестатическом синдроме.

Преимущественное нарушение белковосинтетической функции.

Геморрагический диатез. Клинически у больных определяются кровоподтеки и кровоизлияния, экхимозы – частые подкожные кровоизлияния, носовые, маточные и геморроидальные кровотечения, нередко массивные кровотечения из верхних отделов ЖКТ. В крови снижено количество протромбина, проацеклерина, проконвертина, фибриногена, плазминогена, повышено содержание плазмина, удлинено время свертываения и время кровотечения, снижено время рекальцификации, усилена фибринолитическая активность.

А также «субтотальная ПН» сопровождающаяся нарушением подавляющего большинства функций.

Финалом нарастающей ПН является печеночная кома.

ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА. – потенциально обратимое расстройство функций ЦНС

(полная утрата сознания, отсутствие рефлексов, нарушение кровообращения, дыхания, обмена веществ), возникающее в связи с тяжелым поражением функций печени и (или) массивным порто-системным сбросом крови. Это высшее проявление печеночно-клеточной недостаточности.

Выделяют два основных вида печеночной комы:

Печеночно-клеточная (собственно печеночная, «эндогенная»), возникающая на фоне массивного некроза паренхимы печени,

порто-кавальная (шунтовая, порто-системная, «экзогенная»), обусловленная наличием порто-кавальных анастомозов.

Нередко наблюдается смешанная форма комы, развитие которой связано с действием обеих названных причин.

ПК характеризуется полной утратой сознания, подавлением всех рефлексов (в том числе сухожильных, роговичных и зрачковых), признаками поражений ткани головного мозга, в результате чего развиваются расстройства дыхания и кровообращения.

Шунтовая печеночная кома.

Эта разновидность комы возникает как следствие тяжелого поражения печени склеротического (цирротического) характера. Цирроз печени может быть исходом острого или хронического гепатита, хронической венознозастойной гипоксии ее, поражения паренхимы печени (желчнобилиарный цирроз) и сопровождается развитием портальной гипертензии. Стойкая длительная портальная гипертензия ведет к развитию портокавальных анастамозов (через геморроидальные, пищеводные, пупочную вены), по которым часть крови, иногда значительная, «сбрасывается», минуя печень, в общий кровоток. Учитывая, что эта кровь содержит большое число необезвреженных в печени метаболитов, развивается состояние интоксикации организма продуктами обмена веществ, в норме инактивирующихся в печени.

Печеночно клеточная кома возникает при массивном некрозе паренхимы печени, когда существенно снижаются ее гомеостатическая и барьерная функции.

В основе развития комы лежат несколько взаимосвязанных патогенетических механизмов. Гипогликемия , тяжелый ацидоз, интоксикация организма., нарушение аминокислотного и белкового обмена. Избыток аммиака и возникающий в связи с этим дефицит α – кетоглютарата резко снижает интенсивность процессов окисления, сопряжения окисления и фосфорилирования, что приводит к дефициту АТФ.

Многие поврежденные гепатоциты подвергаются деструкции. Содержащиеся в них вещества попадают в кровь и оказывают патогенное действие на клетки органов и тканей, в том числе – нервной системы. Свой «вклад» в интоксикацию организма вносят и желчные пигменты: в крови нарастает содержание не захватываемого печенью свободного билирубина, токсически действующего на клеточные мембраны.

Нарастает поступление в кровь высокотоксичных продуктов распада ароматических аминокислот (индола, скатола, фенола), а также – гнилостного разложения белков (путресцина, кадаверина).

В связи с общей интоксикацией организма нарушается системная гемодинамика: снижается сердечный выброс, развивается артериальная гипотензия, падает объем циркулирующей крови. Нарушения в системе свертывания крови (дефицит протромбина, фибриногена и других факторов, изменение ее реологических свойств) создают условия развития кровотечений, кровоизлияний, сладжирования крови в микрососудах органов и тканей. Возникает прогрессирующая общая гипоксия смешанного характера.