

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.**

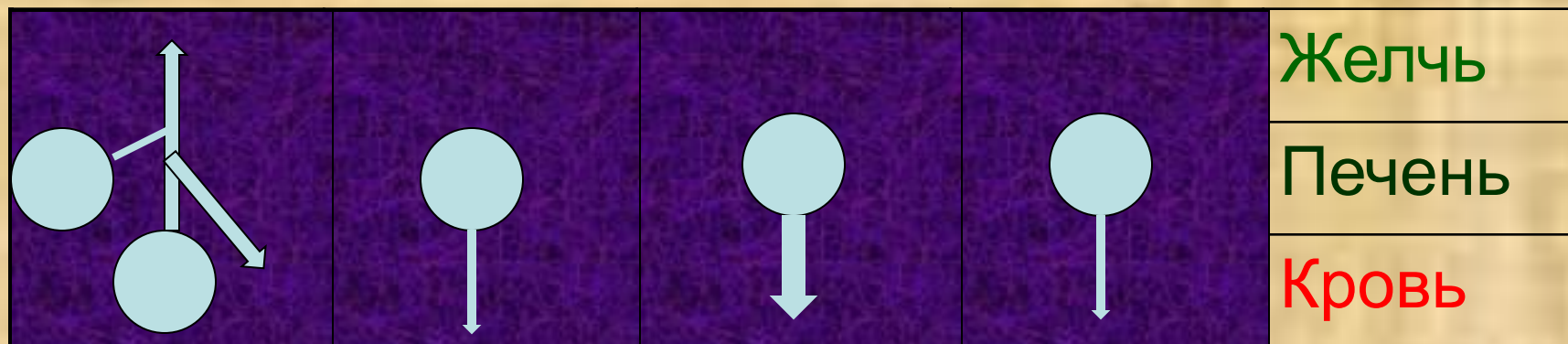
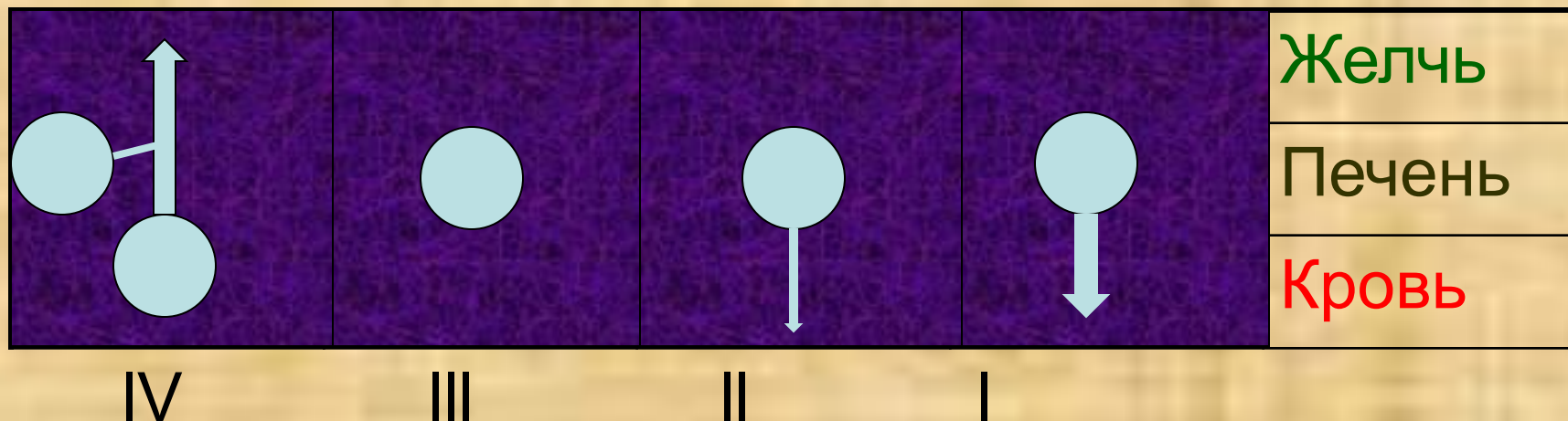
ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ. БИОХИМИЧЕСКИЕ (лабораторные) СИНДРОМЫ (продолжение)

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
- иммуноцитолитический
- 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 содержание аммиака, фенолов и концентрации аминокислот в периферической крови.

VI. СИНДРОМ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ПЕЧЕНИ.

Индикаторные тесты синдрома:

- α -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»**).

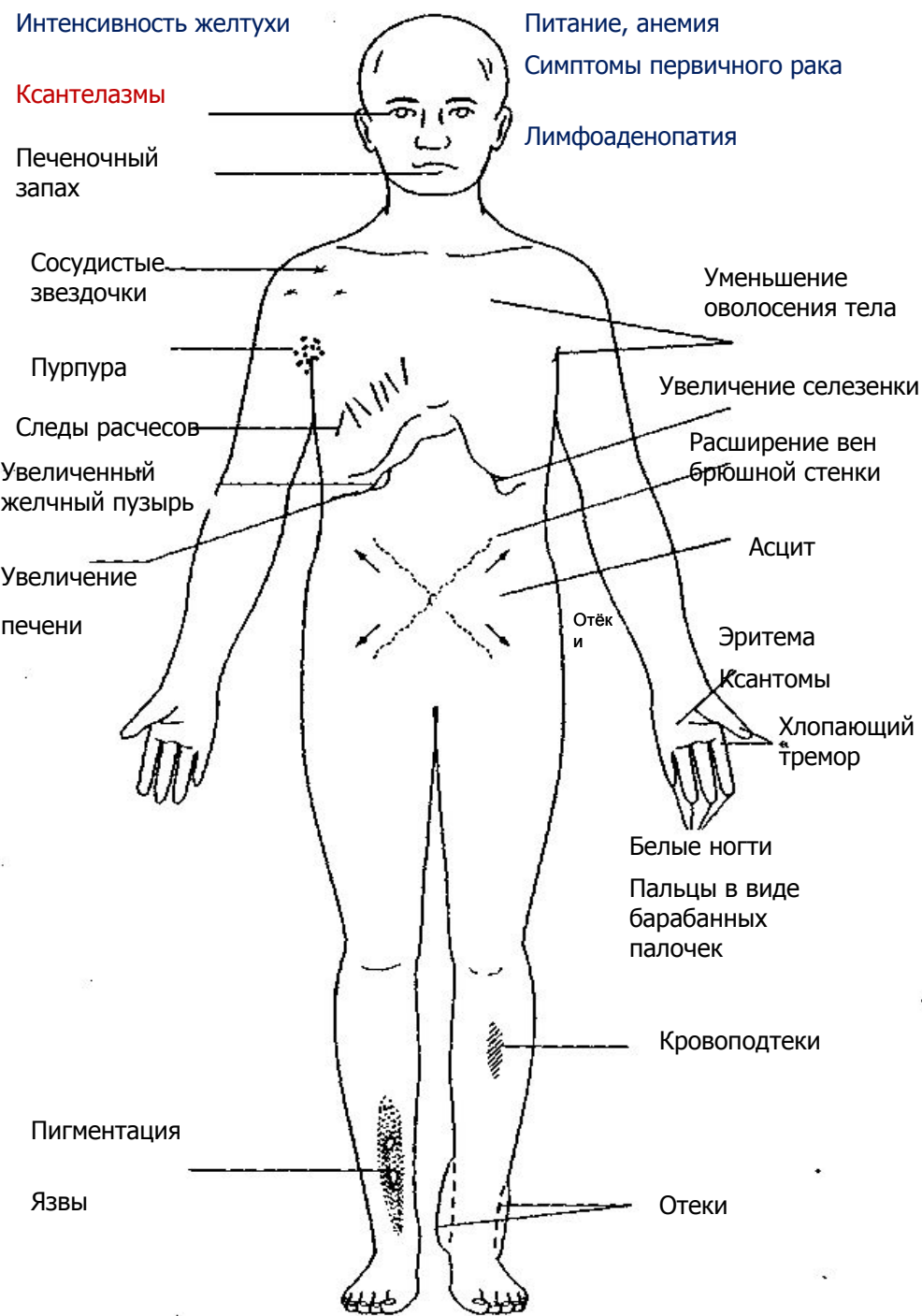
**6. СИНДРОМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО
ДИАТЕЗА.**

**7. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ –
анемия (желудочно-кишечные
кровотечения, уменьшение запасов
железа, Вит В₁₂, фолатов, нарушение
свертывания крови).**

8. СИНДРОМ ЖЕЛТУХИ

9. ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

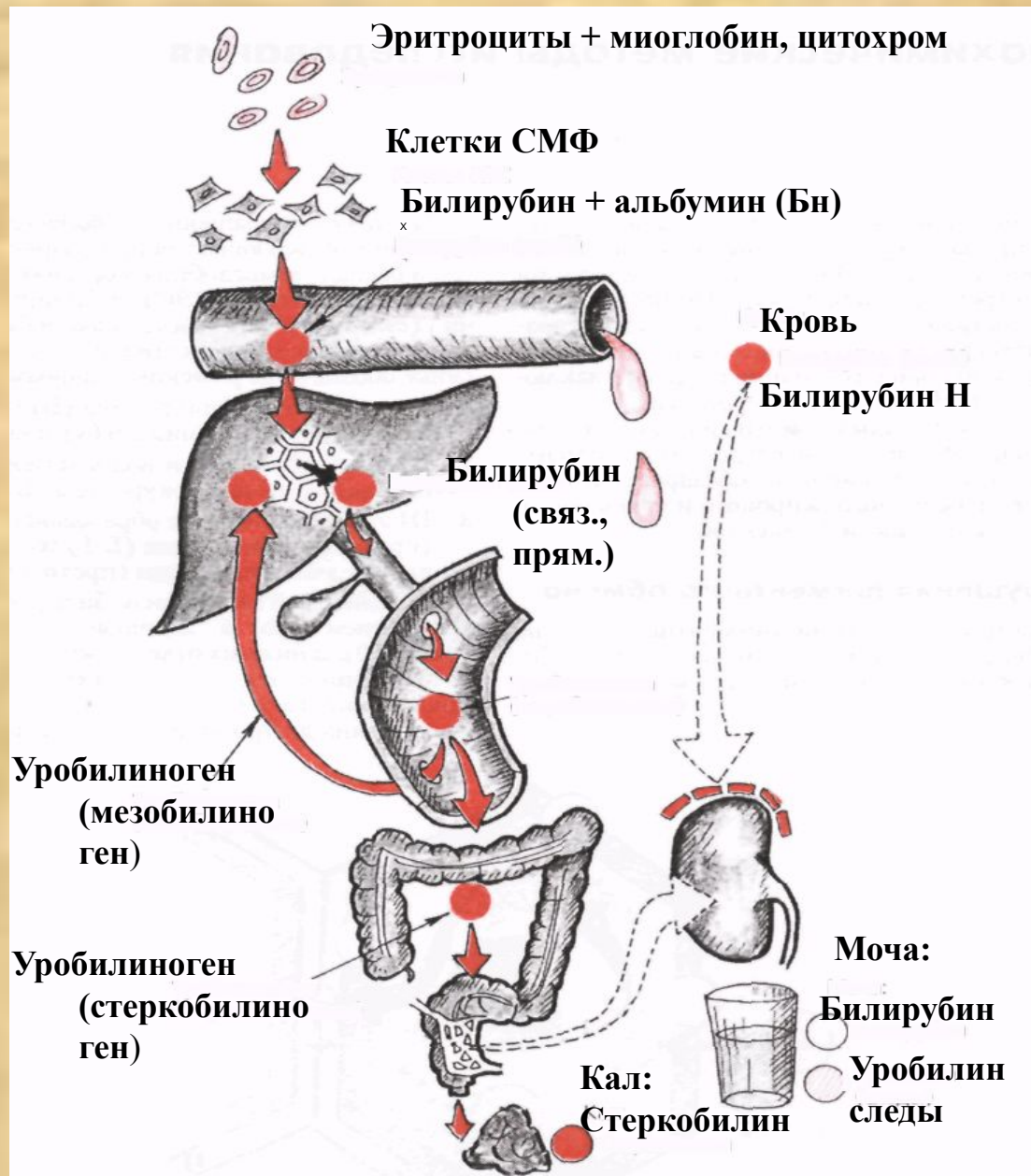
10. ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА.



- Объективные признаки при желтухе

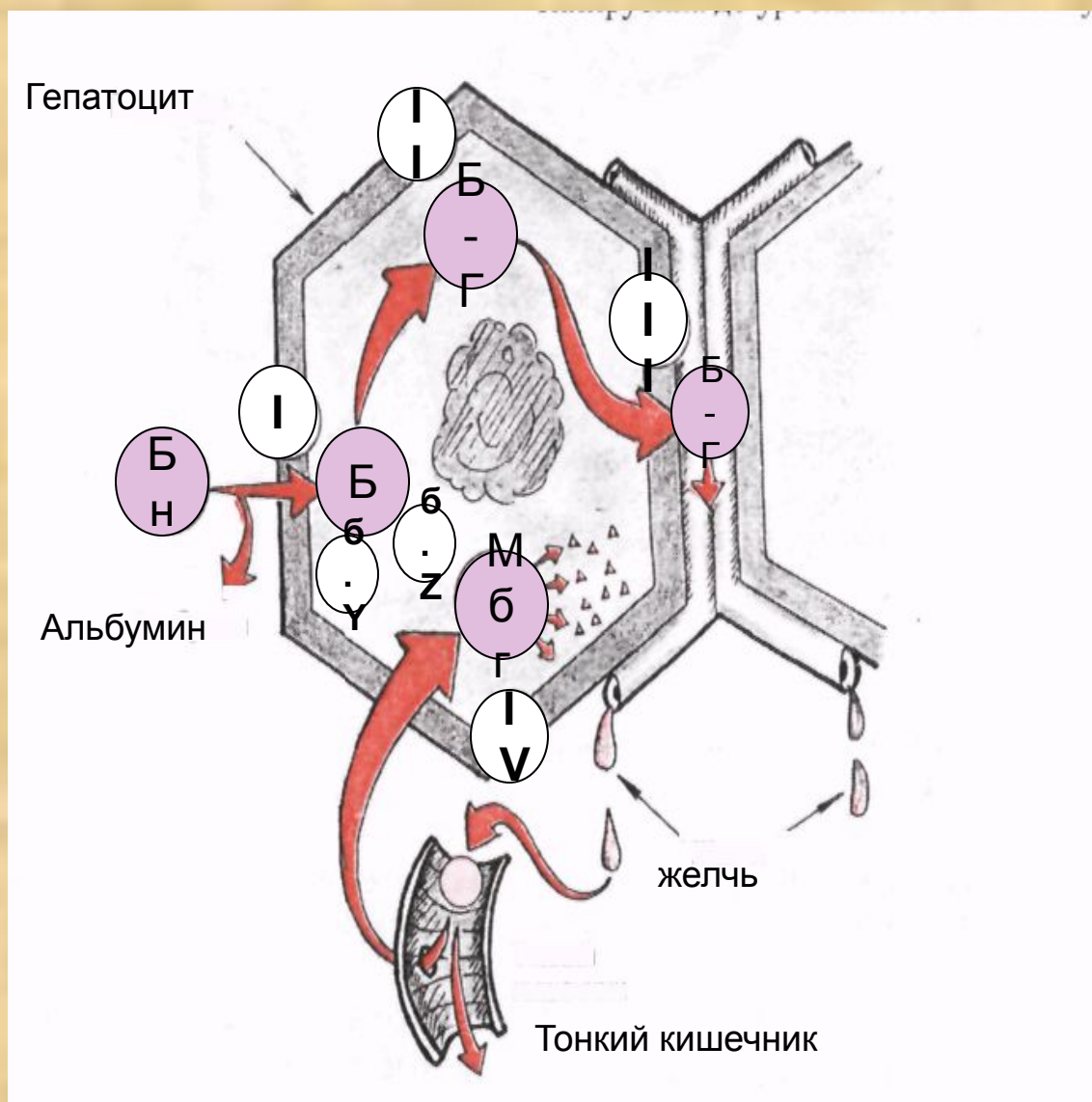
Желтуха – клинико-
лабораторный синдром,
развивающийся вследствие
появление в крови
избыточного количества
билирубина и
проявляющийся желтушным
окрашиванием кожи,
слизистых оболочек и склер
(*билирубин $40 >$ ммоль/л*)

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 **снижением**
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, β -фенилэтиламин.** Отсюда – **вытеснение истинных нейротрансмиттеров – нарушение (блок) постсинаптической передачи.**

III. Известна и роль тормозного нейротрансмиттера – γ - 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⁺/K⁺ 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.