

Синдромы поражения
желудочно-кишечного
тракта,
гепатология

.

Жировой гепатоз

- наиболее частая форма алкогольного и алиментарного поражения печени. Диагноз жировой печени правомочен в тех случаях, когда содержание жира в печени превышает 10 % ее влажной массы. Жировые включения чаще имеют крупные размеры и локализуются во 2й и 3й зонах печеночной дольки. В тяжелых случаях жировые включения распределяются диффузно. При микровезикулярном стеатозе в печеночных клетках имеет место уменьшение количества митохондриальной ДНК.

Патогенез

- По механизму развития гепатозы возникают вследствие избыточного поступления жиров в печень, перегрузки печени пищевыми жирами и углеводами или вследствие нарушения выведения жиров из печени. Нарушение выведения жира из печени происходит при снижении количества веществ, участвующих в переработке жиров (белок, липотропные факторы). Нарушается образование из жиров фосфолипидов, бета-липопротеинов, лецитина. И лишние свободные жиры откладываются в печеночных клетках.

клиника

- У больных жировым гепатозом течение заболевания бессимптомное. Чаще это пациенты женского пола с повышенной массой тела. При лабораторных исследованиях выявляется гиперлиппротеинемия. Больные предъявляют жалобы на чувство тяжести и переполнения в правом подреберье, подложечной или околопупочной области, вздутие живота, непереносимость жирной пищи. Функциональные пробы печени изменены мало. В ряде случаев жировой гепатоз может сопровождаться портальной гипертензией, симптомами холестаза.

диагностика

- Диагностику жирового гепатоза осуществляют на основании жалоб пациентов, клинической картины, биохимических анализов крови, но окончательно установить диагноз помогает пункционная биопсия печени. Исследование под микроскопом кусочков печеночной ткани выявляет наличие жировых капель в большинстве клеток печени.

Лечебные подходы

- Лечение жирового гепатоза.
Назначается диета с повышенным содержанием белков, ограничением жиров, особенно тугоплавких животного происхождения. Назначаются препараты, улучшающие обмен жиров - витамин В12, фолиевая кислота, липоевая кислота, холинхлорид, препараты печени - прогепар, рипазон, сирепар, гепатрин. Рекомендуется достаточная физическая активность.



Синдром холестаза

- Застой компонентов желчи в ткани печени принято называть **холестазом**.
- Различают внутри и внепеченочный холестаз. При внутрипеченочном холестазе выделяют внутриклеточную, внутриканальцевую и смешанную формы

ВИДЫ

- **Функциональный холестаз** означает снижение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот).
- **Морфологический холестаз** представляет собой накопление компонентов желчи в гепатоцитах, желчных протоках.
- **Клинический холестаз** означает задержку в крови компонентов, в норме экскретируемых в желчь. Клиническими признаками холестаза чаще являются кожный зуд, желтуха, повышение активности щелочной фосфатазы, глутамилтранспептидазы, концентрации билирубина и желчных кислот в сыворотке.

Механизмы образования и секреции желчи

- **Внепеченочный холестаз** развивается при внепеченочной обструкции желчных протоков.
- **Внутрипеченочный холестаз** возникает при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков. Он может развиваться на уровне гепатоцитов или внутрипеченочных желчных протоков. Соответственно выделяют холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов, каналикул, дуктул или смешанный. Кроме того, различают острый и хронический холестаз, а также желтушную и

формы

- Существует несколько форм холестаза: парциальный характеризуется уменьшением объема секретируемой желчи; диссоцианный связан с задержкой только отдельных компонентов желчи (на ранних стадиях первичного неdestructивного холангита в сыворотке крови повышается содержание только желчных кислот и активности щелочной фосфатазы, в то время как уровень билирубина, холестерина, фосфолипидов остается в норме); тотальный связан с нарушением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку.

желчеобразование

- Желчь представляет собой жидкость, изоосимчную плазме, состоящую из воды, электролитов, органических веществ (желчных кислот и солей, холестерина, конъюгированного билирубина, цитокинов, эйкозаноидов и других веществ) и тяжелых металлов.
- За сутки осуществляется синтез и отток от печени около 600 мл желчи Гепатоциты ответственны за секрецию двух фракций желчи зависящей от желчных кислот (около 225 мл/сут) и не зависящей от желчных кислот (около 225 мл/сут) Клетками желчных протоков секретруется 150 мл/сут желчи.

- Желчь вырабатывается гепатоцитами и дренируется через сложную систему желчных ходов, расположенных внутри печени. Эта система включает желчные канальцы, желчные протоки и междольковые протоки. Желчные канальцы расположены между гепатоцитами, которые образуют их стенки. Диаметр канальцев 12 мкм (он меньше в третьей и постепенно увеличивается по направлению к первой зоне ацинуса) прилежащих межклеточных пространств канальцы отделены соединительными комплексами соседних гепатоцитов.

анатомия

- Из желчных канальцев желчь поступает в желчные протоки (холангиолы или промежуточные канальцы Геринга), имеющие базальную мембрану. Канальцы Геринга устелены эпителием и гепатоцитами. Холангиолы образуют начало желчных ходов. Через пограничную пластинку холангиолы входят в порталные тракты, где приобретают строение междольковых протоков, наиболее мелкие ветви которых имеют диаметр 15-20 мкм. Междольковые протоки выстланы кубическим эпителием, лежащим на базальной мембране. Протоки анастомозируют между собой, увеличиваются в размерах и становятся крупными (септальными или трабекулярными) диаметром до 100 мкм, выстланными высокими призматическими эпителиоцитами с базально расположенными ядрами.
- Два главных печеночных протока выходят из правой и левой долей в области ворот печени

- Гепатоцит представляет собой полярную секреторную эпителиальную клетку, имеющую базолатеральную (синусоидальную и латеральную) и апикальную (канальцевую) мембраны. Канальцевая мембрана содержит транспортные белки для желчных кислот, билирубина, катионов и анионов, микроворсинки. Органеллы представлены аппаратом Гольджи и лизосомами. С помощью везикул осуществляется транспорт белков (IgA) от синусоидальной к канальцевой мембране, доставка синтезирующихся в клетке транспортных белков для холестерина, фосфолипидов, желчных кислот. Цитоплазма гепатоцита вокруг канальцев содержит структуры цитоскелета: микротрубочки,

Работа Na^+ , K^+ градиента

- Образование желчи включает захват желчных кислот, других органических и неорганических ионов и их транспорт через синусоидальную мембрану. Этот процесс сопровождается осмотической фильтрацией воды, содержащейся в гепатоците и парацеллюлярном пространстве. Роль движущей силы секреции выполняет Na^+ , K^+ АТФаза синусоидальной мембраны, обеспечивая химический градиент и разность потенциалов между гепатоцитами и окружающим пространством. В результате градиента концентрации натрия (высокая снаружи, низкая внутри) и калия (низкая снаружи, высокая внутри) содержимое клетки имеет отрицательный заряд по сравнению с внеклеточным пространством, что облегчает захват положительно заряженных ионов и экскрецию отрицательно заряженных ионов.

Транспорт органических молекул

- Транспортный белок для органических анионов является натрийнезависимым, переносит молекулы ряда соединений, включая желчные кислоты, бромсульфалеин и, вероятно, билирубин. На поверхности синусоидальной мембраны происходит также захват сульфатов, неэтерифицированных жирных кислот, органических катионов. Транспорт желчных кислот в гепатоците осуществляется с помощью цитозольных белков, среди которых основная роль принадлежит гидрооксистероиддегидрогеназе. Меньшее значение имеют белки, связывающие жирные кислоты, глутатионтрансфераза. В переносе желчных кислот участвуют эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи.

Транспорт молекул в желчь

- Транспорт белков жидкой фазы и лигандов (IgA, липопротеины низкой плотности) осуществляется посредством везикулярного транспорта. Время переноса от базолатеральной до канальцевой мембраны составляет около 10 мин.
- Канальцевая мембрана представляет собой специализированный участок плазматической мембраны гепатоцита, содержащий транспортные белки, ответственные за перенос молекул в желчь против градиента концентрации

Изменения ферментных систем

- В канальцевой мембране локализуются ферменты: щелочная фосфатаза, глутамилтранспептидаза. Перенос желчных кислот осуществляется с помощью канальцевого транспорта белка для желчных кислот. Ток желчи, не зависящий от желчных кислот, определяется, повидимому, транспортом глутатиона, а также канальцевой секрецией бикарбоната, возможно, при участии белка. Вода и неорганические ионы (в особенности Na) экскретируются в желчные капилляры по осмотическому градиенту путем диффузии через отрицательно заряженные полупроницаемые плотные контакты.

Условия формирования изменений

- Секреция желчи регулируется многими гормонами и вторичными мессенджерами, включая цАМФ и протеинкиназу. Эпителиальные клетки дистальных протоков вырабатывают обогащенный секрет, модифицирующий состав канальцевой желчи, - к называемый дуктулярный ток желчи.
- Давление в желчных протоках, при котором происходит секреция желчи составляет 15-25 см вод. ст. Повышение давления до 35 см вод. ст. ведет к подавлению секреции желчи, развитию желтухи.

Условия развития и прогрессирования

- В развитии холестаза важная роль отводится желчным кислотам, обладающим выраженными поверхностноактивными свойствами. Желчные кислоты вызывают повреждение клеток печени и усиливают холестаз. Их токсичность зависит от степени липофильности (и, соответственно, гидрофобности). К гепатотоксичным желчным кислотам относят хенодезоксихолевую (первичную желчную кислоту), а также литохолевую и дезоксихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишечнике из первичных под действием бактерий)

Изменение цитоскелета

- Под влиянием желчных кислот наблюдается повреждение мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ, повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. Желчные кислоты вызывают апоптоз гепатоцитов, aberrantную экспрессию антигенов HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, которая может быть фактором развития аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков.

Синдром холестаза объединяется в 2 группы

- **Нарушение образования желчи:**
- Вирусные поражения печени.
- Алкогольные поражения печени.
- Лекарственные поражения печени.
- Токсические поражения печени.
- Доброкачественный рецидивизирующий холестаз.
- Нарушение микроэкологии кишечника.
- Холестаз беременных.
- Эндотоксемии.
- Циррозы печени.
- Бактериальные инфекции.

Основные нозологии

- **Нарушение тока желчи:**
- Первичный билиарный цирроз.
- Первичный склерозирующий холангит.
- Болезнь Кароли.
- Саркоидоз.
- Туберкулез.
- Лимфогранулематоз.
- Билиарная атрезия.
- Идиопатическая дуктопения. Реакция отторжения трансплантата. Болезнь "трансплантат против хозяина".

Основные причины

- Гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз могут быть обусловлены вирусным, алкогольным, лекарственным, токсическим поражением печени, застойной сердечной недостаточностью, эндогенными нарушениями (холестаз беременных).
- Экстралобулярный (дуктулярный) холестаз характерен для таких заболеваний, как цирроз.



Поражение транспортных систем желчных кислот

- При гепатоцеллюлярном и каналикулярном холестазае преимущественно поражаются транспортные системы мембран, а при экстралобулярном - эпителий желчных протоков. Для внутripеченочного холестаза характерны поступление в кровь, а следовательно, и в ткани различных компонентов желчи, преимущественно желчных кислот, и их дефицит или отсутствие в просвете двенадцатиперстной кишки и других отделах кишечника.

Симптомы холестаза

- **Клинические проявления.** При холестазе избыточная концентрация компонентов желчи в печени и тканях организма вызывает печеночные и системные патологические процессы, обуславливающие соответствующие клинические и лабораторные проявления болезни.
- В основе формирования клинических симптомов лежат 3 фактора:
- избыточное поступление желчи в кровь и ткани;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и каналы

Осложнения холестаза

- Выраженность клинических симптомов внутрипеченочного холестаза зависит от основного заболевания, нарушения экскреторной функции гепатоцитов, печеночноклеточной недостаточности. Ведущими клиническими проявлениями холестаза (острого и хронического) являются кожный зуд, нарушение переваривания и всасывания. При хроническом холестазе наблюдаются поражение костей (печеночная остеодистрофия), отложения холестерина (ксантомы и ксантелазмы), пигментация кожи вследствие накопления меланина.

Клинические проявления

- В отличие от гепатоцеллюлярного повреждения такие симптомы как слабость и утомляемость, для холестаза нехарактерны. Печень увеличена с гладким краем, уплотнена, безболезненна. Спленомегалия при отсутствии билиарного цирроза, портальной гипертензии встречается нечасто. Кал обесцвечен. Предполагают, что кожный зуд при холестазе вызывают соединения, синтезирующиеся в печени и в норме экскретирующиеся в желчь. Имеется мнение о важной роли опиоидных пептидов в развитии зуда.
- Стеаторея обусловлена недостаточным содержанием солей желчных кислот в просвете кишечника, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е, К, и соответствует выраженности желтухи. При этом отсутствует адекватное мицеллярное растворение липидов. Стул становится жидким, слабоокрашенным, объемным, зловонным. По цвету кала можно судить о динамике обструкции желчных путей (полная, интермиттирующая, разрешающаяся).

Дефицит витаминов

При непродолжительном холестазае возникает дефицит витамина К, что приводит к увеличению протромбинового времени. Длительный холестаз способствует снижению уровня витамина А, проявляющемуся нарушением адаптации глаз к темноте - "куриная слепота". У больных возникает дефицит витаминов D и E. Дефицит витамина D является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (остеопороз, остеомалация) и проявляется тяжелым болевым синдромом в грудном или поясничном отделе позвоночника, спонтанными переломами при минимальных травмах. Изменения костной ткани усугубляются нарушением всасывания кальция (связывание кальция с жирами в просвете кишечника, образование кальциевых мыл).

Дисгормональные расстройства

- В возникновении остеопороза при внутрипеченочном холестазае, помимо дефицита витамина D, участвуют кальцитонин, паратгормон, гормон роста, половые гормоны, внешние факторы (обездвиженность, неполноценное питание, уменьшение мышечной массы), уменьшение пролиферации остеобластов под влиянием билирубина.
- Маркерами хронического холестаза являются ксантомы, отражающие задержку липидов в организме (чаще располагаются вокруг глаз, на ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине). Образованию ксантом предшествует гиперхолестеринемия на протяжении 3 мес и более. Ксантомы могут подвергаться обратному развитию при снижении уровня холестерина. Разновидностью ксантом являются ксантелазмы.

Нарушения обмена

- При холестазах наблюдается нарушение обмена меди, способствующее процессам коллагеногенеза. У здорового человека около 80 % всасываемой меди в кишечнике экскретируется с желчью и удаляется с калом
- При холестазах медь накапливается в желчи в концентрациях, близких наблюдаемым при болезни Вильсона-Коновалова. В ряде случаев может обнаруживаться пигментное роговичное кольцо Кайзера-Флейя. Медь в ткани печени накапливается в гепатоцитах, холангиоцитах, клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Локализация отложения избыточного содержания меди в клетках III или I зоны обусловлена этиологическими факторами. Кроме того, нами установлено, что избыточное отложение меди в клетках Купфера, в отличие от его накопления в паренхиматозных клетках, является прогностически неблагоприятным фактором в развитии избыточного фиброзирования в ткани печени, других органах и тканях.

Полиорганные изменения

- У больных хроническим холестазом имеют место дегидратация, изменение деятельности сердечно-сосудистой системы. Нарушаются сосудистые реакции в ответ на артериальную гипотензию (вазоконстрикцию), наблюдаются повышенная кровоточивость, нарушение регенерации тканей, высокий риск развития сепсиса. Печеночная недостаточность присоединяется при длительности холестаза более 35 лет. В терминальной стадии развивается печеночная энцефалопатия. Длительный холестаз может осложняться образованием пигментных конкрементов в желчевыводящей системе, осложняющихся бактериальным холангитом. При формировании билиарного цирроза обнаруживаются признаки портальной гипертензии и печеночноклеточной

Биохимические изменения

- В периферической крови выявляются мишеневидные эритроциты, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз. В течение 3 нед в сыворотке крови повышается содержание связанного билирубина. Биохимическими маркерами холестаза являются щелочная фосфатаза и углутамилтранспептидаза, лейцинаминопептидаза и 5нуклеотидаза. При хроническом холестазе повышается уровень липидов холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, липопротеинов, в основном за счет фракции липопротеинов низкой плотности. В то же время концентрация липопротеинов высокой плотности снижена. В сыворотке повышено содержание хенодезоксихолево́й, литохолево́й и дезоксихолево́й желчных кислот. Уровень альбуминов и глобулинов при остром холестазе не меняется. Активность АсАТ, АлАТ повышается незначительно. В моче обнаруживаются желчные пигменты, уробилин.

патоморфология

- Морфологически печень при холестазах увеличена в размерах, зеленоватого цвета, с закругленным краем. На поздних стадиях на ее поверхности видны узлы. При световой микроскопии наблюдается билирубиностаз в гепатоцитах, клетках синусоидов, канальцах третьей зоны дольки. Выявляются "перистая" дистрофия гепатоцита, пенистые клетки, окруженные мононуклеарными клетками. Некроз гепатоцитов, регенерация и узловатая гиперплазия на начальных этапах холестаза выражены минимально. В портальных трактах (первая зона) наблюдаются пролиферация дуктулов, наличие желчных тромбов, гепатоциты превращаются в клетки желчных протоков и формируют базальную мембрану. Обструкции желчных протоков способствует развитие фиброза. При холестазах могут образовываться тельца Мэллори. Микроциркуляторное русло печени и ее клеточные элементы подвергаются реактивным изменениям. Наблюдается набухание клеток выстилки синусоидов, их дистрофические изменения, наличие вакуолей, содержащих компоненты желчи или их метаболиты.

ВИДЫ НЕКРОЗА ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

- фокальные некрозы гепатоцитов (снижена восприимчивость к окраске, исчезает ядро, гепатоциты замещаются лейкоцитами);
- некробиоз группы гепатоцитов, находящейся в состоянии "перистой" дегенерации, завершается билиарным или ретикулярным (сетчатым) некрозом;
- центрлобулярный зональный некроз гепатоцитов (обычно в секционных препаратах).
- Альтерация паренхимы обусловлена токсическим влиянием компонентов желчи, а также механическим давлением расширенных тромбированных желчных канальцев. Застой желчи и некробиоз гепатоцитов сопровождаются воспалительными мезенхимальноклеточными реакциями (присоединяются не ранее 10го дня застоя), затем происходят гиперплазия ретикулиновых волокон в дольке и разрастание соединительной ткани в портальном поле - начало формирования билиарного цирроза. Застой желчи также сопровождается пролиферацией холангиол. В ткани печени снижено содержание гликогена и РНК, еличено количество липидов, имеет место положительная ШИК-акция гликопротеинов, белка и его активных групп, снижена акность оксидоредуктаз и увеличена КФ и ЩФ. Расширен просвет канальцев от 1 до 8 мкм, на билиарном полюсе гепатоцита отсутствуют ворсинки, или они укорочены и принимают форму баллона или пузыря. Эктоплазма преканальцевой зоны гепатоцита расширена, аппарат Гольджи увеличен в размерах, отмечается гиперплазия гладкой ЭПС. Число лизосом увеличено, они беспорядочно расположены в гепатоцитах (не только в перибилиарной зоне, но и у васкулярного полюса), а также выходят в пространство Диссе. Митохондрии имеют признаки дистрофических изменений. Место стыковки клеток в области желчных канальцев выглядит интактным. Ультраструктура измененной печени идентична при внутри и внепеченочном холестазае. Имеющиеся различия носят количественный характер: при внепеченочном холестазае они выражены более резко.

Патоморфоз печени при холестазае

- Застой желчи в печени закономерно сопровождается пролиферацией холангиол (дуктулярная пролиферация). Пролиферирующие желчные ходы могут ничем не отличаться от обычных желчных протоков. Иногда пролиферирующие желчные протоки не имеют четкого просвета, образованы двумя рядами овальных клеток с вытянутым ядром и базофильной цитоплазмой. Значительное число протоков в портальном поле говорит об их пролиферации.
- Пролиферация желчных ходов имеет приспособительнокомпенсаторное значение и направлена на коррекцию желчевыделения. При устранении причины застоя желчи дуктулярная реакция редуцируется, происходит полное восстановление портальной триады.
- Результаты клинических и биохимических исследований не всегда позволяют разграничить внутри и внепеченочный холестаз. Большое значение имеет алгоритм диагностического обследования.

ДИАГНОСТИКА

- В пользу внепеченочной механической обструкции с развитием желчной гипертензии свидетельствуют боли в брюшной полости (наблюдаются при локализации конкрементов в протоках, опухолях), пальпируемый желчный пузырь Лихорадка и ознобы могут являться симптомами холангита. Плотность и бугристость печени при пальпации отражают далеко зашедшие изменения или опухолевое поражение печени. Алгоритм диагностического обследования предполагает в первую очередь выполнение УЗИ органов брюшной полости, позволяющее выявить характерный признак механической блокады желчных путей - надстенотическое расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм) При выявлении расширения протоков целесообразно проведение холангиографии. Процедурой выбора является эндоскопическая ретроградная холангиография (ЭРХГ). При невозможности ретроградного заполнения желчных путей используется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). В случае отсутствия признаков внепеченочной обтурации желчных протоков проводят биопсию печени Данную процедуру можно выполнять только после исключения обструктивного внепеченочного холестаза (во избежание развития желчного перитонита). Выявить уровень поражения (внутри или внепеченочный) помогает также холесцинтиграфия с иминодиуксусной кислотой, меченной технецием.

Лечение

- Особенностью диеты при холестазае является ограничение количества нейтральных жиров до 40 г/сут, включение в питательный рацион растительных жиров, маргаринов, содержащих триглицериды со средней длиной цепи (их всасывание происходит без участия желчных кислот).
- Этиотропное лечение показано при установлении причинного фактора В зависимости от уровня развития внутripеченочного холестаза показана патогенетическая терапия. При снижении проницаемости базолатеральной и/или каналикулярной мембраны, а также при ингибировании Na^+, K^+ -АТФазы, других мембранных переносчиков показано использование гептрала - препарата, активное вещество которого (Садеметионин) входит в состав тканей и жидких сред организма и участвует в реакциях трансметилирования. Гептрал обладает антидепрессивной и гепатопротективной активностью, используется в течение 2 нед по 5-10 мл (400-800 мг) в/м или в/в, а в дальнейшем по 400 мг 2-4 раза в день 1,5-2 мес. С этой же целью показаны антиоксиданты, метадоксил.

- **Прогноз.** Функция печени при синдроме холестаза долгое время остается сохранной. Печеночноклеточная недостаточность развивается довольно медленно (как правило, при длительности желтухи более 3 лет). В терминальной стадии развивается печеночная энцефалопатия.

Синдром гипербилирубинемии Дабина-Джонсона

- Встречается редко. Страдают лица молодого возраста. Заболевание чаще встречается у мужчин, носит семейный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу. При этом состоянии нарушается процесс экскреции билирубин-глюкуронида, а также других органических анионов в желчные ходы. Общее состояние таких лиц не страдает. Наиболее частый симптом - желтуха. Реже бывают боли в животе, тошнота, рвота. Печень увеличена более чем у половины больных, может быть уплотнена.

Особенности диагностики

- Увеличивается концентрация билирубина (преимущественно конъюгированного) в сыворотке крови; определяются билирубин, копропорфирин 1a и уробилиноген в моче; стеркобилин в кале. Функциональные пробы печени чаще в норме. По неизвестной причине синдром сопровождается характерным нарушением процесса выделения с мочой копропорфиринов с реверсией нормального соотношения изомеров I и III. При пункции печени обнаруживается накопление коричневого липохромного пигмента в гепатоцитах, обуславливающего их окраску в зеленовато-коричневый цвет за счет меланина или липофусцина. Структура печени при этом не нарушена. Причина отложения пигмента неизвестна.

Синдром гипербилирубинемии Жильбера

- ферментопатическая гипербилирубинемия, доброкачественная семейная негемолитическая гипербилирубинемия, наследственный пигментный гепатоз
- Заболевание имеет врожденный характер и наследуется по доминантному типу.
- **Распространенность.** При массовых обследованиях почти у 2 % практически здоровых молодых мужчин обнаруживалась гипербилирубинемия. В других странах неконъюгированная гипербилирубинемия у молодых здоровых мужчин встречается еще чаще. Так, в Англии она наблюдается у 3 % и даже у 5 %. Мужчины болеют в 2-4 раза чаще, чем женщины.

Патогенез

- Механизм гипербилирубинемий при этом неоднороден. Основное значение придается нарушению конъюгации и захвату билирубина гепатоцитами, но, наряду с этим, могут иметь место незначительно выраженные проявления гемолиза. Причиной нарушения захвата билирубина гепатоцитами может быть повреждение синусоидального полюса гепатоцитов и заполнение пространства Диссе органеллами.

- Патогенез заболевания неясен. По-видимому, он обусловлен нарушениями транспортной функции белков (глутатионтрансфераза, протеины X и Y), доставляющих неконъюгированный билирубин к микросомазе гепатоцита, снижением функции билирубин-гликозилтрансферазы - фермента эндоплазматической сети (микросом) гепатоцита, осуществляющего конъюгацию билирубина.

Симптомы

- Первые признаки нарушения обмена билирубина появляются во время полового созревания, продолжают в течение всей жизни. Самочувствие таких людей не страдает. Провоцирующими факторами могут быть усиленная физическая нагрузка, оперативные вмешательства, ряд лекарственных средств. Интенсивность желтухи может быть различной: от умеренной до резко выраженной. Всегда обнаруживается желтушность склер. При объективном исследовании отклонения от нормы не выявляются. Размеры печени могут быть несколько увеличены, но чаще всего нормальные. функция печени, как правило, нормальная.

Особенности диагностики

- Лабораторная диагностика отмечает повышение уровня свободного билирубина в 2-3 раза выше нормы. Уровень билирубина около 30-40 ммоль/л (максимум до 140 ммоль/л). Функция печени страдает мало. Можно обнаружить угнетение выделительной функции печени. Из диагностических тестов используется проба с бромсульфалеином. В норме через 45 мин в крови остается 5-6 % краски. При гипербилирубинемии типа Жильбера в сыворотке крови через указанный промежуток времени после введения остается ее 40-60 %. Может наблюдаться интермиттирующая альбуминурия. В качестве проб, улавливающих нарушения деятельности печени, заслуживают внимания проба с никотиновой кислотой, которая оказывается положительной у 80-85 % больных, и проба с ограничением энергетической ценности пищи, которая положительна у 90 % больных. В биоптатах печени наблюдаются нормальное строение печеночных балок, признаки активизации купферовских клеток. Встречаются жировая дистрофия, избыточное отложение пигмента липофусцина

Прогноз

- Прогноз благоприятен. Специального лечения не требуется. Как правило, после 40-45 лет у таких больных гипербилирубинемия исчезает. У ряда больных через 30-40 лет установлено развитие желчнокаменной болезни, дуоденальных язв.

Гепатолиенальный синдром

- определенные группы заболеваний:
- Поражение самой печени (острые и хронические диффузные поражения).
- Врожденные и приобретенные дефекты сосудов портопеченочной системы.
- Болезни накопления.
- Болезни сердечно-сосудистой системы.
- Болезни кроветворной системы.

Симптомы

- Увеличение печени и селезенки (размеры их при этом могут быть различными) является ведущим клиническим симптомом данного состояния независимо от причинного фактора. При поражениях непосредственно печени определяется плотная консистенция указанных органов, нередко отмечается их болезненность при пальпации.

Диагностика

- В указанный комплекс диагностических методов должны войти: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение функциональных печеночных тестов: билирубин, холестерин, общий белок сыворотки, белковые фракции, сулемовая и тимоловая пробы, протромбин, сахар крови, АсАТ, АлАТ, ЩФ. Инструментальные методы - эхография органов брюшной полости, в частности печени и желчного пузыря - позволяют подтвердить наличие гепатомегалии и спленомегалии, определить степень увеличения органов, разграничить очаговые и диффузные изменения печени. Ультразвуковая доплерография помогает ориентировочно уточнить состояние воротной вены и ее разветвлений.
- При выявлении гепатоспленомегалии в сочетании с измененными функциональными показателями и ферментными тестами можно с большой долей вероятности предполагать патологию печени, болезни накопления, очаговое поражение печени.

диагностика

- Сочетание гепатоспленомегалии с лимфо- или миелопролиферативным синдромом, патологическими изменениями в гемограмме позволяет предположить патологию кроветворной системы.
- Для диагностики данного состояния применяются такие методы исследования, как гепатосцинтиграфия, радиоизотопная гепатография, компьютерная томография, лапароскопия, пункционная и прицельная (под контролем

Морфологические изменения

- Морфологически при гепатолиенальном синдроме наблюдается преимущественно гиперплазия ретикулогистиоцитарной ткани печени и селезенки, могут формироваться инфильтративно-пролиферативные и дистрофические процессы. Патология сосудов портальной системы характеризуется наличием тромбоза, эндофлебита, явлений склероза, кавернозным изменением воротной вены или ее ветвей (при синдроме Бадда-Киари развивается эндофлебит печеночных вен)

Тканевые нарушения

- Нарушения метаболизма могут обуславливаться жировой дистрофией, перипортальным фиброзом, некрозом, цирротической трансформацией, также избыточным отложением в ткани печени определенных продуктов извращенного обмена веществ.

Прогноз

- В связи с многофакторным механизмом развития гепатолиенального синдрома дальнейшая его динамика прогнозируется довольно трудно.

Гиперспленизм

- представляет собой синдром, характеризующийся снижением количества форменных элементов крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) у больных с заболеваниями печени, проявляющимися гепатоспленоmegалией.

Причины

- Гиперспленизм чаще встречается у больных с хроническими гепатитами, циррозом печени, болезнями накопления, при гранулематозах с увеличением селезенки (саркоидоз, лимфогранулематоз), протекающих с синдромом портальной гипертензии.

Механизмы развития

- Решающее значение в развитии синдрома гиперспленизма принадлежит повышению давления в системе воротной вены с застоем крови в селезенке. Длительный застой крови способствует развитию соединительной ткани в селезенке с увеличением в ней количества клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Ведущим механизмом "гиперспленизма" является периферическое разрушение форменных элементов крови. Поскольку в патогенезе хронических гепатитов и циррозов печени существенное значение принадлежит иммунным нарушениям, частота развития иммунных цитопений при цирротической стадии достаточно велика. Обсуждаются вопросы спленогенного торможения костно-мозгового кроветворения, разрушения форменных элементов в селезенке

СИМПТОМЫ

- При данном синдроме чаще развивается лейкопения, которая может достигать значительной степени (ниже 2000 в 1 мл крови) с нейтропенией и лимфоцитопенией или умеренная тромбоцитопения. Анемия при гиперспленизме, как правило, регенераторного типа, с анизоцитозом эритроцитов (преобладание макроцитов при циррозе и гепатите). Уменьшение количества клеток в периферической крови сочетается с клеточным костным мозгом. Количество миелокариоцитов в пределах нормы или умеренно снижено. Увеличено число эритробластных элементов, плазматических и ретикулярных клеток, уменьшено число миелоидных элементов

Диагностика

- Важное место в диагностике гиперспленизма отводится инструментальным методам исследования: клиническому анализу крови, исследованию костного мозга, пункционной биопсии печени, радиоизотопным и иммунологическим исследованиям.

Лечение

- При отсутствии эффекта от применения стимуляторов лейкопоэза, а также при выраженной панцитопении назначается преднизолон в суточной дозе 20-40 мг в течение 2-3 мес. Критическое снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов является показанием для переливания эритроцитарной и тромбоцитарной массы. При отсутствии эффекта от этих методов лечения при выраженном гиперспленизме, геморрагическом и гемолитическом синдромах показаны спленэктомия, эмболизация селезеночной артерии.

Гепаторенальный синдром

- представляет собой функциональное нарушение почек, возникшее на фоне тяжелого заболевания печени с синдромом портальной гипертензии и связанное со снижением скорости клубочковой фильтрации, клинически проявляющейся развитием почечной недостаточности.

- Почечная недостаточность возникает при сохраненной функции почечных канальцев и связана с нарушениями артериального кровотока почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации обусловлено вне-почечным расширением артерий, в результате чего уменьшается общее сосудистое сопротивление с последующим развитием артериальной гипотензии.
- Развитие гепаторенального синдрома можно представить как нарушение баланса между системной вазодилатацией и почечной вазоконстрикцией. Данный дисбаланс характеризуется выраженной почечной вазоконстрикцией, несмотря на системную вазодилатацию. Сердечный выброс не изменяется или даже повышен, однако эффективный почечный кровоток уменьшается в результате перераспределения кровотока в головной мозг, селезенку и другие органы.

- Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается возрастанием уровня ренина в плазме. Наблюдается шунтирование крови в корковом слое почек. Этим объясняется частое развитие у таких лиц олигурической Почечной недостаточности после сравнительно небольших "провокационных" гемодинамических нарушений. Определенную роль в развитии синдрома играет уменьшение эффективного объема циркулирующей плазмы. Восполнение объема циркулирующей плазмы повышает почечный кровоток и усиливает диурез, однако этот эффект кратковременный и может привести к развитию кровотечения из варикозно расширенных вен.

патогенетически

- снижение кровотока, портальная перфузия вследствие шунтирования крови, уменьшение эффективного объема циркулирующей крови, повышение уровня вазоконстрикторов, в частности эндотелина-1, эндотелина-2, цистеинил-лейкотриенов, снижение почками синтеза простагландинов, калликреина, оксида азота, оказывающих сосудорасширяющее действие. В качестве прогностических факторов гепаторенального синдрома можно принять низкую концентрацию натрия в сыворотке (более 35 нг/мл), отсутствие гепатомегалии.

два типа гепаторенального синдрома.

- Для первого типа характерно быстро прогрессирующее (менее чем за 2 нед) снижение функции почек с повышением уровня креатинина крови в 2 раза, а уровня азота мочевины до 60-120 мг/дл, при этом снижается концентрация Na^+ в крови, наблюдается олигурия или анурия
- Второй тип гепаторенального синдрома характеризуется постепенным развитием почечной недостаточности, уровнем азота мочевины 30-80 мг/дл, сниженной концентрацией Na^+ в крови.

- Начальная (преазотемическая) стадия заболевания отличается недостаточным выделением мочи при водной нагрузке, снижением экскреции натрия и развитием гипонатриемии. Прогрессирование синдрома характеризуется нарастающей азотемией, печеночной недостаточностью и резистентным асцитом. Больные предъявляют жалобы на отсутствие аппетита, слабость и сильную утомляемость. Уровень азота мочевины в крови повышен, наблюдается гипонатриемия, повышается осмолярность мочи

сосудистое русло

- Важное место среди методов функциональной диагностики занимает дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование, которое позволяет оценить сопротивление артериального русла почек. При циррозе, не сопровождающемся азотемией и асцитом, сопротивление артериального русла всегда повышено, что может указывать на высокий риск развития гепаторенального синдрома. Сопротивление артериального русла значительно нарастает при наличии асцита и гепаторенального синдрома и является прогностическим признаком.

Ориентировочные признаки

- О проявлении гепаторенального синдрома можно думать в тех случаях, когда при печеночной недостаточности (обычно проявляющейся значительным асцитом, спленомегалией, варикозным расширением вен и желтухой) снижается выделение мочи (менее чем 100 мл/сут), нарастает уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови.
- В диагностике гепаторенального синдрома выделяют основные и дополнительные критерии.

Критерии синдрома

- Основные критерии:
- Наличие хронического заболевания печени с выраженной печеночной недостаточностью.
- Снижение клубочковой фильтрации почек:
 - уровень сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл;
 - показатель фильтрации меньше 40 мл/мин.
- Отсутствие других причин для развития почечной недостаточности.
- Отсутствие стойкого улучшения функции почек (снижение уровня сывороточного креатинина до 1,5 мг/дл и ниже или нарастание уровня КФ до 40 мл/мин и более) после отмены диуретиков и возмещения объема плазмы путем внутривенного введения 1,5 л изотонического раствора натрия хлорида.
- Содержание белка в моче менее 500 мг/дл и отсутствие ультразвуковых признаков обструкции мочевыводящих путей или поражения почечной паренхимы.
- Для установления диагноза гепаторенального синдрома обязательно наличие всех основных критериев. Дополнительные критерии:
- Количество отделяемой мочи ниже 500 мл в сутки.
- Содержание Na^+ в моче меньше 10 мэкв/л.
- Осмолярность мочи выше осмолярности плазмы.