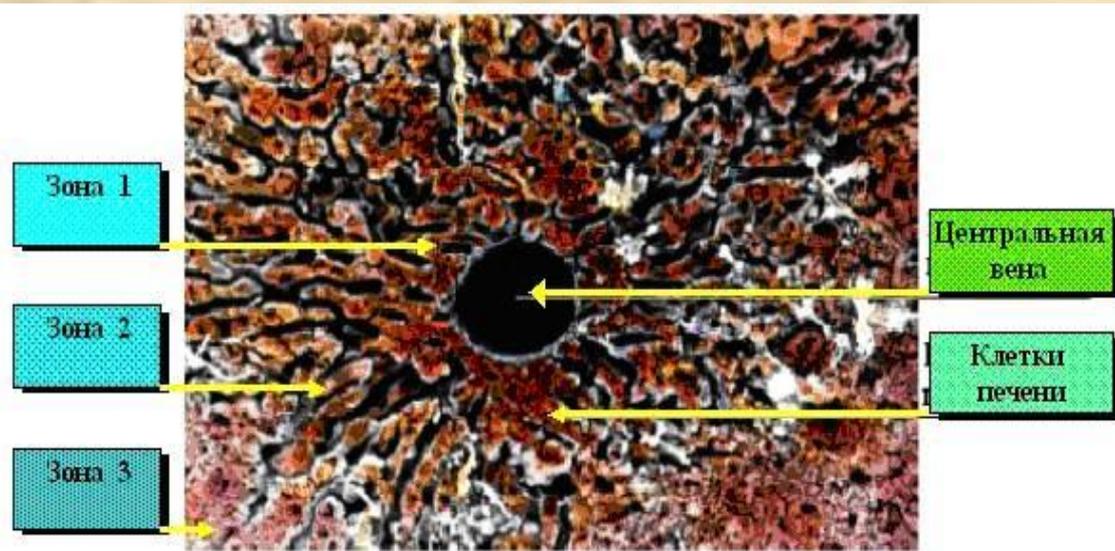


Патобиохимия печени

Анатомическое деление печени по функциональному принципу



Маркеры поражения печени

- **Индикаторы цитолиза**

– повышение активности ферментов:

аланинаминотрансферазы

аспартатаминотрансферазы

сорбитолдегидрогеназы

гамма-глутамилтранспептидазы

Гиперферментемия

- Начальные стадии повреждения клеток, при которой повышается проницаемость клеточных мембран, характеризуются выходом в кровь растворимых ферментов цитозоля (альдолаза, АЛАТ, ЛДГ, гексокиназа, пируваткиназа).
- На второй стадии цитолиза в крови появляются ферменты, в норме связанные с ЭПР, митохондриями, лизосомами, ядерной мембраной (цитохромоксидаза, кислая фосфатаза, глюкуронидаза).

Гиперферментемия

Ферменты в активной форме не сорбируются из крови какими-либо тканями и не накапливаются в них, скорее всего, первоначально в плазме крови происходит их **инактивация**, а затем уже ферменты улавливаются и подвергаются катаболизму в клетках различных тканей .

Причины повышения активности **АЛАТ**

Превышение нормы в 10 -100 раз

острый вирусный гепатит

*(в период выраженной желтухи,
гипербилирубинемии)*

Причины повышения активности **АЛАТ**

Превышение нормы < 10 раз

хронический гепатит

гепатит при алкоголизме

лекарственное поражение печени

ишемический гепатит

Причины повышения активности АсАТ

Артефактные

гемолиз эритроцитов

*существенная задержка эритроцитов от
сыворотки*

Причины повышения активности АсАТ

Значительное повышение

*недостаточность кровообращения при
шоке и гипоксии*

инфаркт миокарда

*острый вирусный или токсический
гепатит*

Причины повышения активности **АсАТ**

Умеренное повышение

цирроз печени

механическая желтуха

поражение скелетной мускулатуры

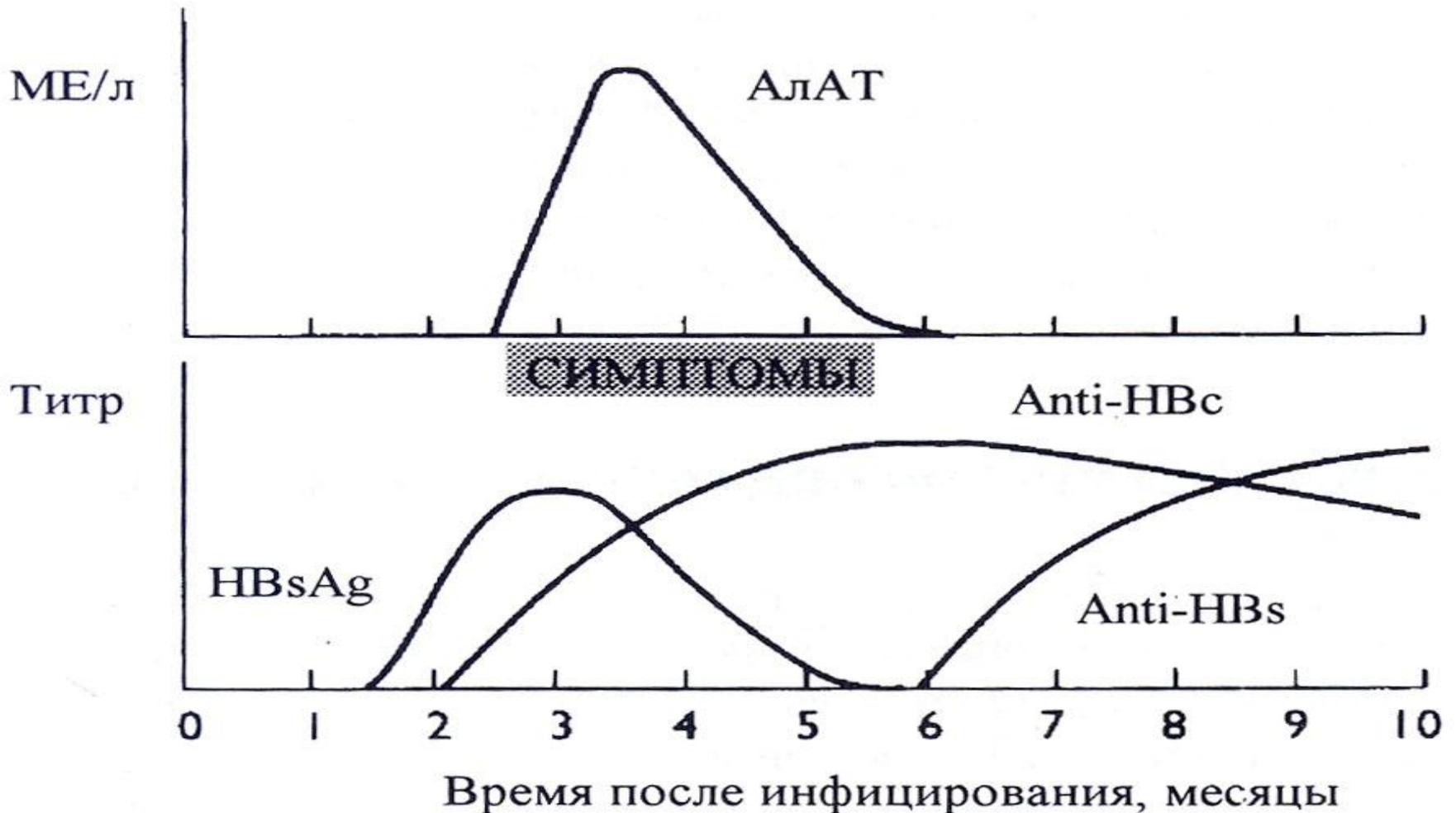
выраженный внутрисосудистый гемолиз

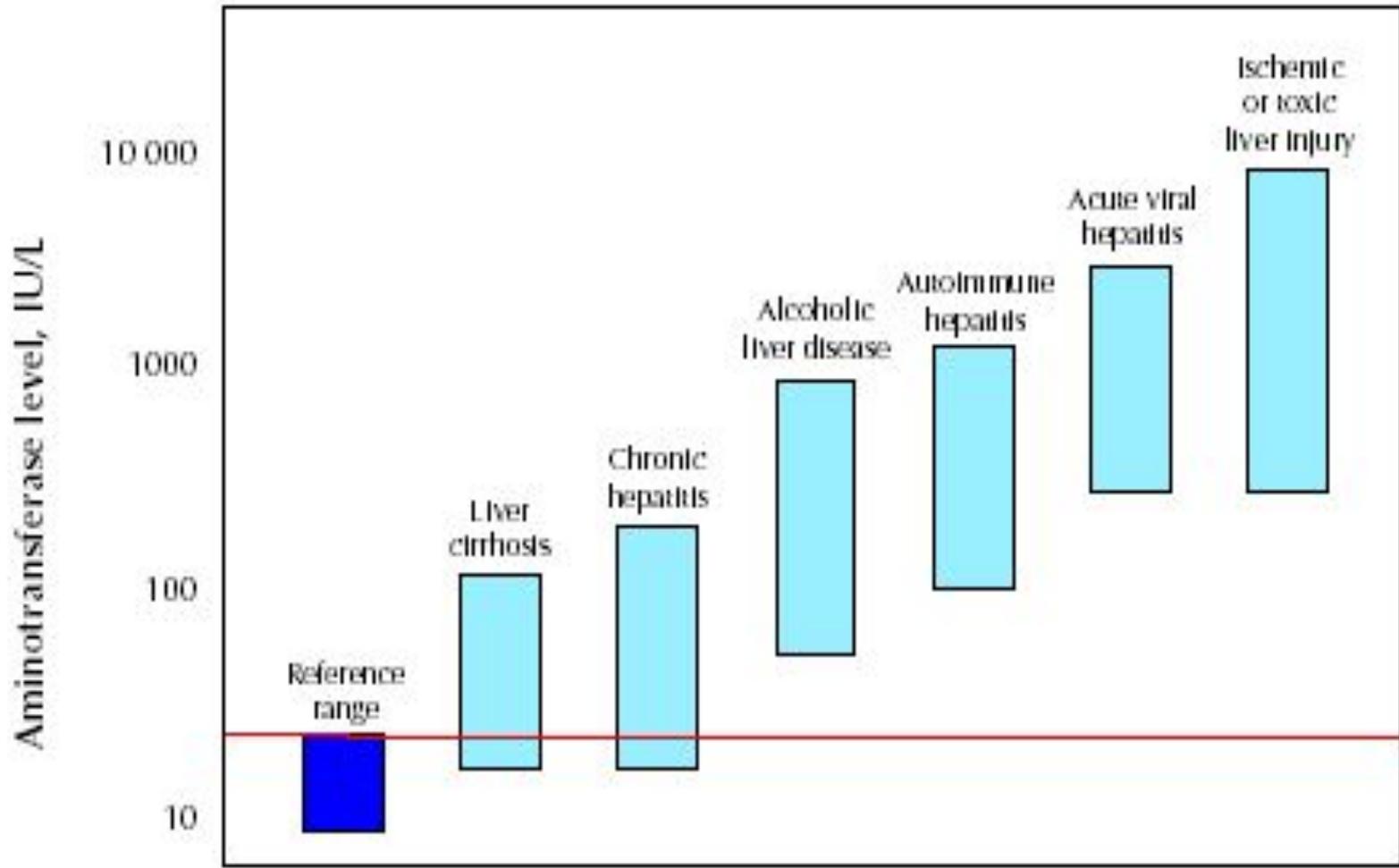
панкреатит

дерматомиозит

травма или оперативное вмешательство

Изменение активности АлАТ и серологические показатели после заражения вирусом гепатита В





Причины повышения активности ГГТП

Превышение нормы > 10 раз

алкогольное поражение печени

холестаза

рак поджелудочной железы с

обструкцией печеночного протока

Причины повышения активности ГГТП

Превышение нормы в 5–10 раз

гепатит острый и хронический

цирроз без холестаза

другие заболевания печени панкреатит

Причины повышения активности ГГТП

Превышение нормы < 5 раз

алкоголизм

ятрогенные отравления

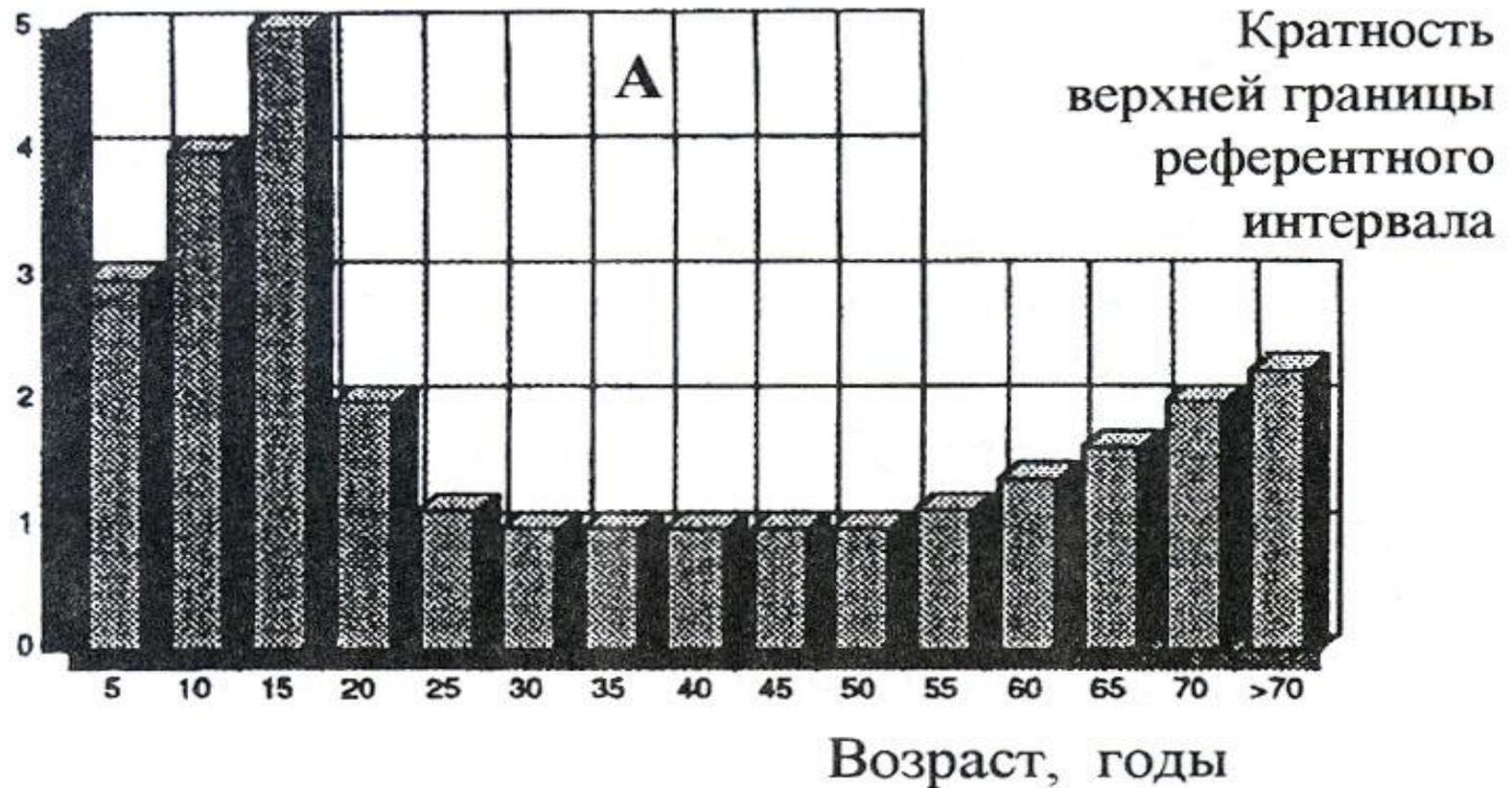
(антиконвульсанты, фенобарбитал)

застойная сердечная недостаточность

Гамма-глутамилтрансфераза

- Экспрессия и механизм увеличения активности в крови идентичен таковым для ЩФ
- Существенный вклад в суммарную активность фермента в крови могут вносить внепеченочные причины (ИМ, ХОБЛ, почечная недостаточность)

Влияние возраста на референтные границы активности щелочной фосфатазы в сыворотке



Причины повышения активности ЩФ

Печеночная ЩФ

патология печени

- застой в печени*
- снижение элиминации с желчью*
- вирусные гепатиты*
- циррозы*

Причины повышения активности ЩФ

ЩФ желчи

холестаза

– обтурационные желтухи

(индуктивный синтез фермента, повторное поступление в кровь)

Причины повышения активности ЩФ

Кишечная ЩФ

*синтезируется энтероцитами,
выделяется в просвет кишечника,
частично всасывается в кровь*

Причины повышения активности ЩФ

Костная ЩФ

ПАТОЛОГИЯ КОСТИ

- опухоли, миелома*
- рахит*
- гиперпаратиреоз*
- рост костей у детей*

Причины повышения активности ЩФ

Почечная ЩФ

*частично всасывается в кровь,
в основном экскретируется с мочой*

Причины повышения активности ЩФ

Плацентарная ЩФ

*появляется в крови при беременности
наибольшее содержание в третьем
триместре*

Причины повышения активности ЩФ

***Неидентифицированные изоферменты
ЩФ***

*опухолевого происхождения близки к
плацентарному изоферменту*

Щелочная фосфатаза

- Печеночная ЩФ экспрессируется на поверхности эпителия желчных канальцев (кроме того, присутствует в костной ткани, плаценте, почках, кишечнике, лей коцитах)
- **Холестаз** увеличивает синтез и высвобождение ЩФ в просвет желчных канальцев
- Период полужизни фермента в крови – 7 дней
- При подозрении на внепеченочную причину увеличения активности ЩФ в крови **дополнительным** диагностическим тестом является определение активности **гамма-глутамилтрансферазы**

Энзимодиагностика диффузных поражений печени

- **Синдром нарушения целостности гепатоцитов** характеризуется повышением в плазме крови активности АСАТ, АЛАТ, ЛДГ4, ЛДГ5, а также специфических печеночных ферментов – фруктозо-1-фосфатальдолазы, сорбитдегидрогеназы.
- Повышение активности АСАТ и АЛАТ в сыворотке крови менее чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная степень выраженности цитолиза, от 5 до 10 раз – средняя степень выраженности, выше 10 раз – высокая степень выраженности цитолиза.
- **Синдром холестаза** сопровождается повышением активности в сыворотке крови щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы.
- **Синдром печеночно-клеточной недостаточности** проявляется уменьшением активности в крови холинэстеразы, протеаз-факторов свертывания крови.

Маркеры поражения печени

- Индикаторы мезенхимального воспаления

изменение синтеза белков

- снижение содержания альбуминов
- повышение содержания γ -глобулинов
- изменение осадочных проб

Маркеры поражения печени

- **Индикаторы холестаза**

повышение активности ферментов:

щелочной фосфатазы

5'-нуклеотидазы

Лей цинаминопептидазы

повышение содержания билирубина

ФЕРМЕНТЫ ПЕЧЕНИ

1. Экскреторные ферменты	ЩФ, ЛАП, γ -ГТ
2. Секреторные ферменты	ХЭ, ЛДГ
3. Индикаторные ферменты	АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГДГ
а. цитоплазматические ферменты (= унилокулярные)	АЛТ, γ -ГТ, ЛДГ
б. митохондриальные ферменты (= унилокулярные)	ГЛДГ
в. митохондриально- цитоплазматические (=билокулярные)	АСТ

Маркеры повреждения печени

Параметр	Ферменты	Функция
Целостность гепатоцитов	АСАТ АЛАТ	Катаболизм а/к для включения их в ЦТК
Холестааз	ЩФ Гамма-глутамилтрансфераза	Производство желчи Перенос глутамильных остатков
Функциональная активность печени	Альбумин Протромбиновое время	Синтез на «экспорт» Витамин К-зависимый гемостаз

Маркеры поражения печени

- **Индикаторы печеночной недостаточности**
 - *Снижение выделительной функции*
 - *Нарушение синтеза белков*
 - *Нарушение синтеза прокоагулянтов*
 - *Нарушение образования холестерина и его эфиров*
 - *Нарушение обезвреживания аммиака*

Токсический гепатит

Печень выполняет антитоксическую функцию, независимо от путей поступления и места приложения яда в организме.

Различные по своему строению вещества могут вызвать поражение печени. Некоторые из них – так называемые гепатотропные яды – обладают особым сродством к ткани печени и оказывают специфический гепатотропный эффект, поступая в организм даже в небольших дозах- хлорированные нафталины (галовакс), хлорированные углеводороды (хлороформ и др.), азокрасители, бензол, стирол, фосфор, мышьяк, фосфорорганические пестициды, тяжелые металлы и др. Выделение группы гепатотропных ядов условно, ибо многие токсические вещества, не проявляя определенного тропизма к печеночной ткани, все же повреждают последнюю, нарушая те или иные ее функции. Печень может повреждаться вторично, например при гипоксических состояниях.

Токсический гепатит

- Патогенез сложен и не вполне ясен. Яд может оказать прямое действие на паренхиму. Проникая внутрь печеночной клетки, проходит через оболочку митохондрий и инактивируя окислительные ферменты, **нарушает дыхательную активность клетки** (хлорированные углеводороды).
- Возможны поражения и других ферментных систем печени - **холинэстеразы** (ртуть), **фосфатазы** (фтор) и др.
- Большое значение придается **нарушению внутридолькового кровообращения** с последующей гипоксией и дегенеративными изменениями соответствующих участков (хлорированные углеводороды и др.).
- Тяжелые поражения печени при действии мышьяка, свинца могут быть обусловлены **инактивацией сульфгидрильных групп** серосодержащих аминокислот и нарушением жизненно важного обмена этих кислот. Аналогично действует селен.

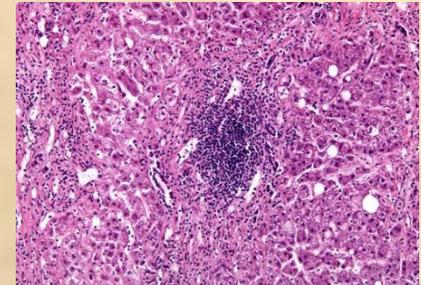
Токсический гепатит

Различные вещества природного и синтетического происхождения, оказывающие токсическое и(или) аллергическое действие на организм в целом, могут вызывать токсическое повреждение печени. Печень выполняет важную роль в метаболизме ксенобиотиков (чужеродных веществ), при этом она нередко становится мишенью для их повреждающего действия.

Именно в печени накапливаются токсичные вещества, всасывающиеся через кишечник и циркулирующие с кровью.

Токсины можно условно разделить на бытовые и производственные. Особое место среди токсических поражений печени занимают медикаментозные гепатиты.

Выделяют производственные яды органической природы (углерода тетрахлорид, хлорированный нафталин, тринитротолуол, трихлорэтилен и др.), металлы и металлоиды (медь, бериллий, мышьяк, фосфор), инсектициды (ДДТ — дихлордифенилтрихлорэтан, карбофос и др.)



Токсический гепатит

Токсический гепатит может быть вызван лекарственными, наркотическими препаратами, алкоголем и его суррогатами. Отравляющие вещества могут попасть в организм с воздухом, содержащим примеси химикатов, ядов, растворителей. Возможно поражение печени вследствие острых пищевых отравлений. Медикаментозное поражение может быть вызвано лекарственными препаратами. В группу риска попадают антигистаминные препараты и антибиотики, жаропонижающие, антиревматические, гормональные препараты, антидепрессанты, нейротропные и психотропные вещества, многие антидиабетические средства. Токсическое поражение печени может вызвать как передозировка лекарства, так и длительный приём одного или нескольких препаратов. Алкоголь может вызвать токсический гепатит, как при однократном чрезмерном употреблении, так и при систематическом употреблении различных видов алкогольных напитков.

Токсический гепатит

Развивается в течение нескольких часов или дней после контакта с токсином.

может занять долгое время: проходит несколько месяцев, прежде чем проявляются признаки и симптомы токсического гепатита.

Симптомы токсического гепатита часто уходят, когда воздействие токсина на организм прекращается.

Токсический гепатит может приводить к повреждению печени, что приводит к необратимому рубцеванию ткани печени (циррозу), а в некоторых случаях – к печеночной недостаточности.

Острое токсико-химическое поражение печени

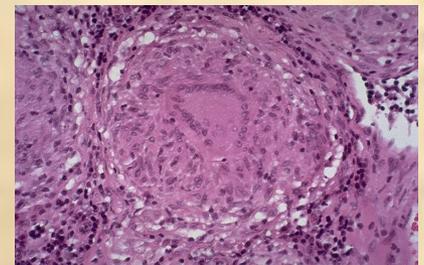
Снижение аппетита, болезненная увеличенная печень. При средней и тяжелой степени уже в первые часы – рвота, нарастающая желтуха, геморрагические явления, дискинезия желчных путей . Высокое содержание билирубина в крови за счет прямой фракции.

Течение процесса очень variabelно. Возможно, ухудшение под влиянием каких-либо провоцирующих факторов или спонтанно. Процесс может закончиться как полным выздоровлением, так и развитием печеночной недостаточности и переходом в острую дистрофию печени.

При воздействии некоторых ядов (четырёххлористый углерод, дихлорэтан) уже в первые часы развивается тяжёлый гепаторенальный синдром, когда, наряду с токсической дистрофией печени, возникает и некронефроз. После перенесенного острого гепатита могут длительно сохраняться остаточные явления: дискинезия желчных путей , холецистит, функциональные нарушения печени.

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ

ВСТРЕЧАЕТСЯ ПРИ ВИРУСНЫХ (ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ, ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА), БАКТЕРИАЛЬНЫХ (ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ, КИШЕЧНЫЙ ИЕРСИНИОЗ, ЛЕПТОСПИРОЗ, ТУБЕРКУЛЕЗ, СИФИЛИС, СЕПСИС И ДР.), ПРОТОЗОЙНЫХ (АМЕБИАЗ, МАЛЯРИЯ) ИНФЕКЦИЯХ. ГЕПАТИТ В ЭТИХ СЛУЧАЯХ ПРОТЕКАЕТ, КАК ПРАВИЛО, НА ФОНЕ ТИПИЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, СРЕДИ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ГЕПАТИТА ЛИДИРУЮЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЗАНИМАЮТ ВИРУСЫ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ГРУППЫ БОЛЕЗНЕЙ, ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЗВАНИЕМ «ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ». КРОМЕ ТОГО, ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ ОСТРОГО ГЕПАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ ОТРАВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕПАТОТОКСИЧНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ЧТО СОПРОВОЖДАЕТСЯ ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ. СИНДРОМ ОСТРОГО ГЕПАТИТА МОЖЕТ БЫТЬ ОДНИМ ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (ГЕПАТИТ-СИНДРОМ, ГЕПАТИТ-СПУТНИК , РЕАКТИВНЫЙ ГЕПАТИТ).

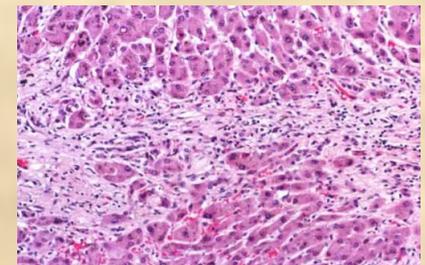


Хронический гепатит

классификация хронических гепатитов- выделение этиологического фактора.

Причинами хронических гепатитов являются ВГВ (вирус гепатита В), ВГС (вирус гепатита С), ВГD (вирус гепатита D), включая микст-инфекции, аутоиммунные реакции, лекарственные средства и токсины.

Выделяют хронический гепатит неустановленной этиологии. При вирусной этиологии заболевания современная классификация предусматривает установление не только наличия возбудителя, например, ВГВ (вирус гепатита В), но и оценку его репликативной активности. Активность патологического процесса при хроническом гепатите оценивают по клиническим проявлениям и лабораторным тестам, отражающим функциональное состояние печени (определяется степень компенсации функций печени), а также с учетом морфологических показателей .



Хронический токсический гепатит

- При этой форме иногда отмечается скудность субъективных и объективных данных, течение может быть бессимптомным. Наиболее частые симптомы – боли в правом подреберье и увеличение печени, выраженность которых зависит от тяжести интоксикации. Застойный желчный пузырь (холецистография), Астеновегетативный синдром. Небольшой субфебрилитет. Нарушение липидного обмена, наиболее показательным считается повышение уровня В-липопротеинов. Нарушение пигментного обмена с увеличением фракции свободного билирубина. Часты сдвиги белковых фракций, повышение содержания γ -глобулинов, снижение А/Г-коэффициента. Все эти функциональные изменения обычно не резко выражены, но могут удерживаться долгие годы после перенесенного гепатита.
- В общей клинической картине интоксикации поражение печени может быть ведущим синдромом (отравления дихлорэтаном, четыреххлористым углеродом, тринитротолуолом). При некоторых интоксикациях поражение печени происходит параллельно развитию другой симптоматики отстает на второй план (свинец, бензол, фтор и др.).
- Прогрессирование процесса может наблюдаться у рабочих и после прекращения контакта с токсическим агентом, однако цирроз или новообразования в этих случаях являются редкостью.

Диагностика токсического гепатита

По клиническим проявлениям очень сложно отличить токсический гепатит от других заболеваний печени. Обязательными и необходимыми анализами при диагностике являются:

биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ крови и общий анализ мочи.

Сбор анамнеза для установления причин заболевания Для уточнения диагноза, степени воспаления клеток печени в помощь - ультразвуковая диагностика, компьютерная и магниторезонансная томография, сцинтиграфия печени. При необходимости выявить или уточнить источник отравления назначают пункционную или лапароскопическую краевую биопсию.

АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

- **Острый алкогольный гепатит** - протекает быстро
- **Хронический алкогольный гепатит**- протекает медленно.
- Форма заболевания зависит от качества и доз употребляемого алкоголя, а также от исходного здоровья человека и наличия у него других заболеваний. Обычно первые «звоночки» этой болезни алкоголик ощущает после тяжелого запоя.
- При острой форме гепатита происходит воспаление тканей печени с некрозами ее центральных долек. Особенно бурно развивается воспалительный процесс, если больной находится в состоянии запоя и плохо питается.
- Наиболее частый вариант острого алкогольного гепатита – желтушный. Склеры глаз, кожа туловища, рук и ног приобретает интенсивный желтый цвет. Больной ощущает слабость и сильные боли в печени, температура тела повышается. В некоторых случаях алкогольный гепатит имеет холестатический вариант течения, то есть наблюдается нарушение оттока желчи из печени.



Алкогольный цирроз печени

Признаки астенизации – потеря массы тела, часто достигающая до полного истощения

Большой живот вследствие увеличения печени и селезенки

Печеночная диспепсия – изменение стула В нем появляются примеси не переваренных жиров. Во рту больной ощущает горький привкус; отеки и сниженный тургор кожи – происходит из-за потери белка;

Поливитаминная недостаточность – нехватка витаминов А, D, E, К из-за нарушения выработки желчных кислот, Из-за авитаминоза у.

Внешние симптомы алкогольного цирроза печени: увеличение окружности живота, покраснение ладоней , появление сосудистых звездочек на руках т верхней части туловища.

Нарушение функций центральной системы приводит к агрессивности и повышенной раздражительности больного, нарушениям сна, [алкогольным психозам](#) и делирию.

Периферическая нервная система – боли в конечностях и нарушение их чувствительности, периферические парезы и параличи. алкогольный миозит – мышечная слабость и боли.

.

*Комбинации результатов простых тестов оценки функции печени
при разных заболеваниях печени*

Тест \ Состояние	Острый гепатит	Хронический активный гепатит	Хронический устойчивый гепатит	Цирроз	Холестаз	Опухоли и инфильтраты
Билирубин	N-↑↑	N-↑	N	N-↑	↑-↑↑↑	N
Трансаминазы	↑↑↑	↑↑	↑	N-↑	N-↑	N-↑
Щелочная фосфатаза	N-↑	N ²	N	N-↑↑	↑↑↑	↑↑
Альбумин	N	N-↓	N	N-↓	N	N-↓
γ-Глобулины	N	↑	↑	↑	N	N
Протромбиновое время	N-↑ ¹	N-↑	N	N-↑ ¹	N-↑ ³	N

Примечание. Степень изменений зависит от тяжести поражения печени и его влияния на функцию печени.

¹ Не корректируется парентеральным введением витамина К.

² Корректируется парентеральным введением витамина К.

³ Может увеличиваться при наличии цирроза.

ФОРМЫ ХОЛЕСТАЗА

1. а. Холестаз без желтухи б. Холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов	ЩФ ↑, ЛАП ↑, γ-ГТ ↑ АЛТ ↑, γ-ГТ ↑, ХЭ ↑, ЛАП ↑, АСТ↑, ГлДГ↑
2. а. Холестаз с желтухой б. Холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов	ЩФ ↑, ЛАП ↑, γ-ГТ ↑, билирубин ↑ ЩФ ↑, ЛАП ↑, γ-ГТ ↑, билирубин ↑ АЛТ ↑, АСТ↑, ГлДГ↑

Лекарственное поражение печени

- **Факторы риска**

- генетическая предрасположенность
- беременность
- пожилой возраст
- злоупотребление алкоголем
- взаимодействие нескольких лекарственных веществ
- доза и длительность приема

Лекарственное поражение печени

- **Механизм поражения печени**

- прямое токсическое действие на клетки печени

- токсическое действие метаболитов лекарственных средств

- иммуноаллергические поражения печени

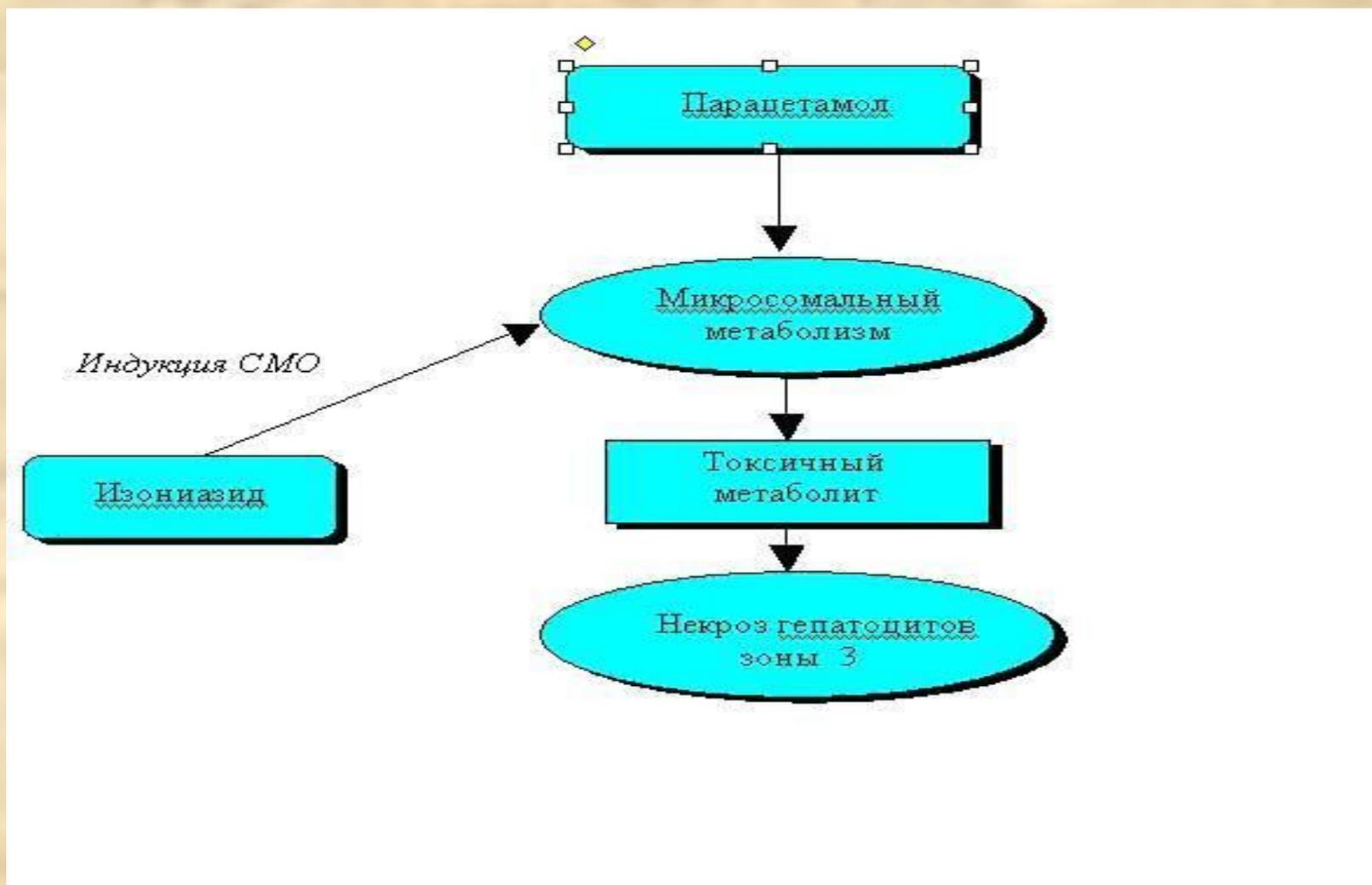
Формы медикаментозной патологии печени

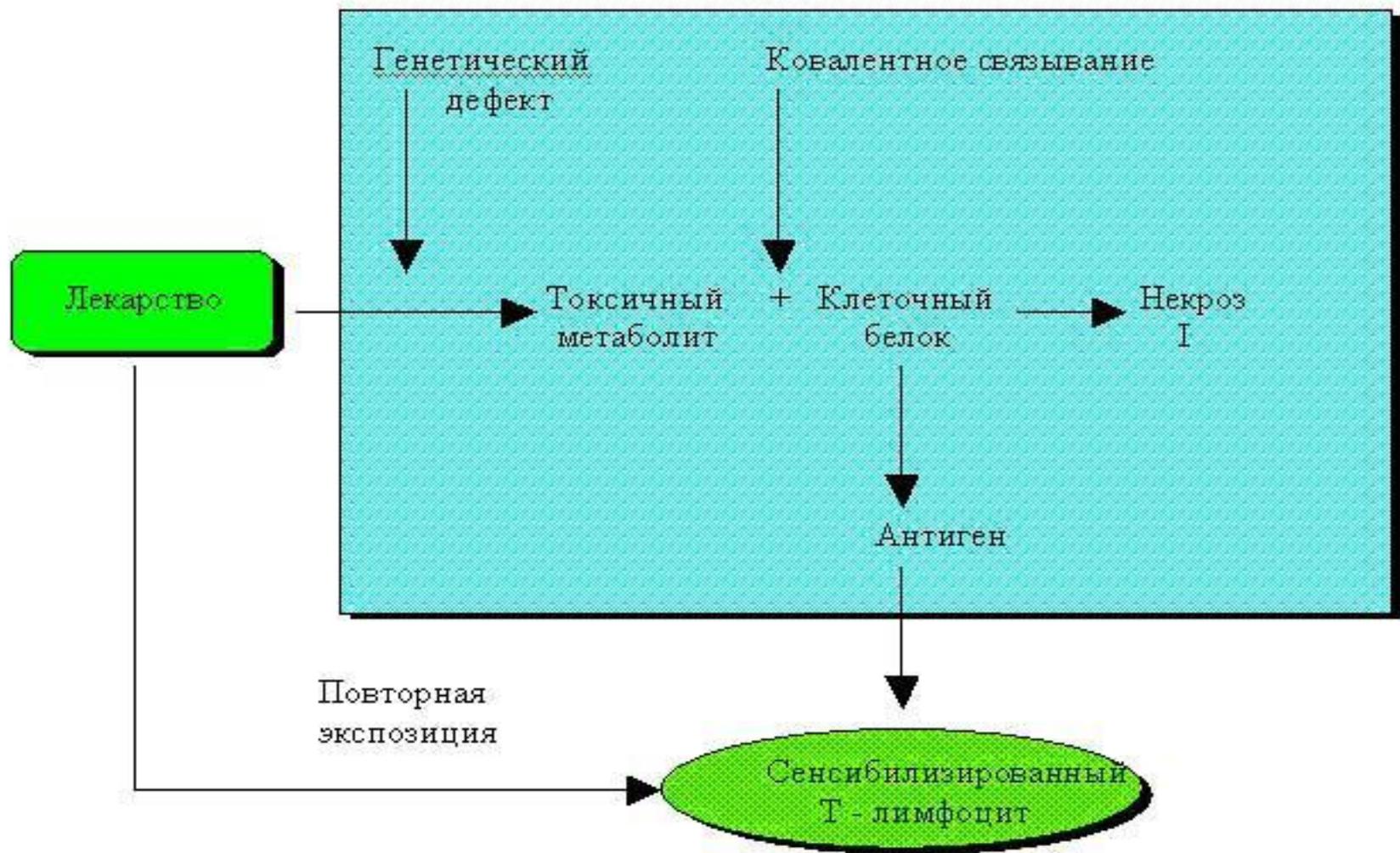
- Изолированное повышение уровня aminотрансфераз
- Гепатит, протекающий с желтухой
- Псевдохирургические формы гепатита
- Тяжелые формы гепатита
- Хронический гепатит

Критерии диагностики медикаментозных гепатитов

- Хронология возникновения осложнений
- Регресс клинической симптоматики после отмены лечения
- Рецидив осложнения после повторного введения препарата
- Отсутствие другой возможной этиологии
- Результаты лабораторно-инструментальных исследований

Механизм повышения токсичности парацетамола

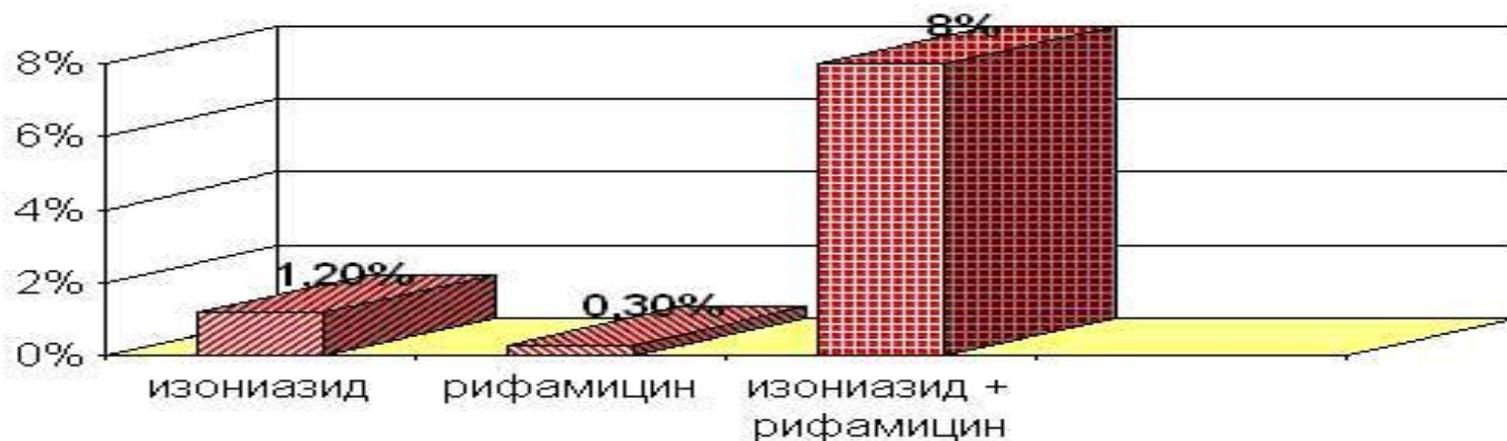




Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций



Частота развития гепатита при моно- и комплексной терапии



Лекарственные реакции печени

Тип реакции	Особенности	Токсичное вещество или препарат
Некроз зоны 3	Зависимая от дозы полиорганная недостаточность	Четыреххлористый углерод Парацетамол Галотан
Митохондриальная цитопатия	Развивается у детей, напоминает синдром Рейе Цирроз печени	Вальпроат натрия
Стеатогепатит	Длительный T 1/2	Пергикселин Амиодорон
Острый гепатит	Мостовидные некрозы Острый гепатит	Метилдофа Изониазид Галотан Кетокеназол
Аллергические реакции	Часто сопровождаются гранулематозом	Сульфаниламиды Хинидин Аллопуринол
Фиброз	Портальная гипертензия Цирроз	Метотрексат Винилхлорид Витамин А

Лекарственные реакции печени

<i>Холестаз</i>		
Канальцевый	Зависим от дозы, обратим	Половые гормоны
Паренхиматозно- канальцевый	Обратимая «обструктивная» желтуха	Хлорпромазин Эритромицин Нитрофурантоин Азатиоприн
Дуктулярный	Связь с возрастом. Почечная недостаточность	Беноксипрофен

Лекарственные реакции печени

Сосудистые реакции

Расширение синусоидов		Азатиоприн Половые гормоны
Обструкция печеночной вены	Тромбоз	Половые гормоны
Обструкция воротной вены	Тромбоз	Половые гормоны

Лекарственные реакции печени

<i>Билиарные реакции</i>		
Склерозирующий холангит	Холестаз	Флоксуридин при введении в печеночную артерию
Сгущение и застой желчи в желчном пузыре	Желчная колика	Цефтриаксон

Лекарственные реакции печени

<i>Неопластические реакции</i>		
Фокальная нодулярная гиперплазия	Носит доброкачественный характер, выявляется как объемное образование	Половые гормоны
Аденома	Может разрываться обычно наблюдается регрессия опухоли	Половые гормоны
Гепатоцеллюлярная карцинома	Встречается очень редко Течение относительно доброкачественное	Даназол Половые и анаболические гормоны

СТРАШНО ЗА ВУШИМА