- 3 -

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Семяндяева М.И., Неклюдова Е.А. Недоста-

точность печени.-М.: Медицина, 1978.-328 с.

2. Алажиль Д., Одьевр М. Заболевания печени и желчных путей

у детей: Пер. с англ.-М.: Медицина, 1982.-486 с.

3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология.-М.:

Медицина, 1984.- 405 с.

4. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов: Пер. с

чешск.-М.: Медицина, 1985.-430 с.

5. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы

печени.-М.: Медицина, 1987.-270 с.

6. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезнй пече-

ни.-М.: Медицина, 1988.-304 с.

7. Классификация и критерии диагностики внутренних болезней.

Под ред. А.Д.Куимова, Новосибирск, 1995 - 107 - 114 с.

8. Klinische Pathophysiologie. Stuttgert - New York, 1987 -

864 - 900 с.

.

- 4 -

Для своей жизнедеятельность организм постоянно нуждается

в введении различных веществ из окружающей среды. Основная

масса этих веществ в составе пищи поступает в желудочно-ки-

шечный тракт, где и происходит их расщипление и последующее

всасывание. Эти вещества могут иметь кислую и щелочную при-

роду, обладать биологической активностью, иметь антигенные

свойства, наконец, быть токсическими. В процессе расщепление

многих веществ образуются токсические промежуточные продук-

ты. Тем самым, непосредственное поступление этих веществ в

общий кровоток привело бы к серьезным последствиям.

По сути между желудочно-кишечным трактом и внутренней

средой - системой крови, лимфы и тканевой жидкости, находит-

ся печень - гепато-билиарной система. Именно здесь и проис-

ходит основная часть биохимических процессов, направленных

на поддержание постоянства внутренней среды.

Печень выполняет многообразные функции, поэтому наруше-

ние ее деятельности влечет за собой ряд патологических изме-

нений в организме. При патологии печени, с одной стороны,

нарушается пищеварение, развивается интоксикация, изменяется

сосудистый тонус, снижается свертываемость крови, нарушается

кроветворение, иммунологическая реактивность. С другой сто-

роны, различные заболевания, связанные с инфекционно-токси-

ческими факторами,нарушениями диеты, приводят к развитию пат

ологии печени. Поэтому знания причин, вызывающих патологию

печени, патологических процессов, протекающих в ней, необхо-

димо, чтобы правильно оценить и предвидеть все многообразие

изменений, наступающих в организме при заболеваниях печени.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Согласно современным представлениям, печень взрослых

высшых позвоночных представляет собой сложноразветвленный

орган ацинарного строения. Структурно-функциональной едини-

цей органа являются простые почечные ацинусы-мельчайшие раз-

нокалиберные участи паренхемы, имеющих форму тутовой ягоды,

ориентированных вокруг мельчайших терминальных разветвлений

воротной вены и терминального участка печеночной артерии.

Вместе с ними проходят и начальные участки мельчайших желч-

ных протоков,так называемые внутрипеченочные желчные ходы

или дуктулы.

В соотвецтвии с реально существующими условиями крово-

обращения в паринхеме следует различать три зоны печеночных

клеток в простом ацинусе, которые отличаются условиями свое-

го существования, функциями и строением.

Первая зона представлена клетками, находящимися в опти-

мальных условиях кровообращения. Но в то же время, клетки

этой зоны первыми и в наибольшей степени вступают в контакт

с различными вредоносными факторами. Т.к клетки первой зоны

ацинуса первыми встречаются с кровью воротной вены, то они

хорактеризуются особо высокой активностью распираторных

окислительныхферментов цикла Кребса,наиболее высокими пока-

зателями энергитического потенциала, углеводного обмена

(проежде всего глюконеогенеза), максимальным накоплением ла-

бильногогликогена в цитоплазме, а в ряде случаев и в ядре, а

также наиболее высоким урнем белкового обмена.

Условия существования печеночных клеток по мере удале-

ния от осевого синусоида ацинуса постепенно ухудшаются и в

наименее выгодных услвиях находятся клетки третьей зоны-зоны

циркуляторной периферии ацинуса,оказываясь тем самым наиме-

ние резистентными к любым повреждениям. Через клетки третьей

зоны протекает кровь с относительно бедным содержанием кис-

лорода и питательных веществ, поэтому у этих клеток наиболее

выражены процессы синтеза основных "экспортируемых" клеткой

белков- альбумина, фибриногена, и др. У этих клеток весьма

высок уровень гликолитических процессов. Гепатоциты этой зо-

ны в первую очередь накапливают различные печеночные пигмен-

ты, в большинстве своем содержащие липиды. В этих клетках

ранее всего и чаще всего формируются липидные накопления.

Процессы активного респираторного окисления в клетках треть-

ей зоны выражены значительно слабее.

Сложность функции печени и преобладание в них синтети-

ческих и клиренсных функций обусловливает ряд особенностей

строения эпителиальной паринхемы. Печеночные клетки распола-

гаются переплетенными однорядными пластинами, благодаря чему

микроциркулярное русло синусоиды непосредственно сопрекаса-

ется с каждой паринхиматозной клеткой. паринхемотозной клет-

кой. Максимальному облегчению обмена между кровью и гепато-

цитом способствует своеобразное страение стенок печеночных

синусоидов, которое не имеет свойственной капиллярам других

органов базальной мембраны.Стенка построена из в один ряд

лежащих на каркасе ретикулярных волокон купферовских клеток,

между краями которых имеются щелевые пространства.Между куп-

феровскими клтками и гепатоцитами имеется свободное прост-

ранство - пространство Десси, которое заполнено гликокалик-

сом. На поверхности гепатоцита,обращенной в п ространство

Десси, имеются микроворсинки, которые увеличивают обменные

возможности на границе кровь-гепатоцит.

Выведение продуктов внешней секреции печеночных кле-

ток-желчи осуществляется со стороны другого - билиардного

полюса гепатоцита в желчные капилляры. Они представляют со-

бой щелевидные ходы между двумя или тремя клетками.

Т.о.желчные капилляры не имеют собственных клеток. Они гер-

метически замкнуты специальным замыкающим аппаратом, связы-

вающим по их краю наружные клеточные мембраны соседних гепа-

тоцитов.

Экзокринная и эндокринная (или метаболическая ) функции

печени осуществляется в основном одними и тем же клетками -

гепатоцитами. Они отвецтвенны за образование и выделение

желчи, а также замногочисленные преобразования веществ,пос-

тупающих с кровью в печень. К настоящему времени известно

более 500 метаболических функций печени.

Схематически можно выделить следующие основные функции

печени:

1.Белковый обмен.

2.Углеводный обмен.

3.Липидный обмен.

4.Обмен витаминов.

5.Водный и минеральный обмен.

6.Обмен желчных кислот и желчеобразование.

7.Пигментный обмен.

8.Обмен гормонов.

9.Детоксицирующая функция.

БЕЛКОВЫЙ ОБМЕH

Участие печени в белковом обмене включает в себя ряд

функций:

1. Синтез белка.

2. Распад белка.

3. Переаминирование и дезаминирование аминокислот.

4. Образование мочевины, глютамина и креатина.

5. Специфический обмен некоторых аминокислот.

Синтез белков осуществляется, прежде всего, из свобод-

ных аминокислот, которые поступают в обменный фонд печени из

трех источников:

1) экзогенные свободные аминокислоты, поступающие с

кровю воротной вены из кишечника;

2) эндогенные свободные аминокислоты и другие продукты

эндогенного белкового распада;

3) аминокислоты, образующиеся в процессе обмена из уг-

леводов и жирных кислот.

У взрослых людей с весом тела около 70 кг 12 кг относят-

ся к белкам, из которых 200-300 г. ежедневно подлежат расхо-

ду и неосинтезу. Из них белки мускулатуры составляют 53% и

белки печени 20%. После мускулатуры печень - орган с наибо-

лее интенсивным синтезом белка. Печень синтезирует из амино-

кислот ежедневно 50 г. белка, из которых 12 г. относятся к

альбумину.

В печени синтезируются все альбумины, 90% альфа1-гло-

булинов (альфа1-гликопротеид, альфа1-липопротеид, альфа1-ан-

титрипсин ), 75% альфа2-макроглобулинов ( церулоплазмин,

альфа2-антитромбин, альфа2-макроглобулин) и 50% вета-глобу-

линов (гемопексин, трансферин, вета2-микроглобулин, значи-

тельное ко личество липопротеидов ). В условиях патологии

печень может синтезировать и гамма-глобулины.

Кроме того, печень синтезирует большое количество про-

коагулянтов (фибриноген,протромбин, проконвертин, проакцеле-

рин и антигемофильные факторы).

Поддержание постоянного аминокислотного состава крови

также является одной из основных функций печени.Вслучае не-

достка какой либо аминокислоты с помощью переаминирования и

дезаминирования осущесществляется пополнение этого недостат-

ка. Спектр аминокислот, подвозимых в крови портальной вены в

печень, претерпевает в печени изменения, поскольку аминокис-

лоты частично могут распадаться до мочевины, частично участ-

вуют в биосинтезе белков или глюкозы, частично проходит че-

рез печень неизмененными. Поскольку в печени преимущественно

распадаются ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин

и метионин), в мускулатуре распадаются главным образом ами-

нокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин или изолей-

цин), кровь печеночной вены содержит относительно более вы-

сокий уровень аминокислот с разветвленными цепями, по срав-

нению с кровью воротной вены.Аминокислоты с разветвленными

цепями в мускулатуре и в головном мозге служат для получения

энергии.Напротив,ароматические аминокислоты, которые конку-

рируют с аминокислотами с разветвленными цепями за транс-

портные системы в гематоэнцефалическом барьере, превращаются

в нейротрансмиттеры.Обезвреживание аммиака в головном мозге

достигается посредством образования глютамина из глютама-

та.Глютамин с кровью транспортируется к почкам и к печени, и

служит в почках в качестве субстрата для выведения аммиака в

мозге и, следовательно,для регуляции кислотно-щелочного рав-

новесия при помощи почек.В печени происходит обезвоживание

аммиака из глютамина через цикл мочевины.Образование мочеви-

ны представляет собой определенную ступень обезвреживания

мочевины в печени, поскольку мочевина выделяется с мочой, и

образование мочевины является необратимым.

Обезвреживание аммиака и функция печени в

качестве регулятора величины рН.

Биосинтез мочевины и глютамина представляет собой важ-

нейшую возможность обезвреживания аммиака печенью.Синтез мо-

чевины происходит в печени, в цикле мочевины, открытом Krebs

и Henseleit (46).Глютамин образуется при переносе аммиака из

глютамата посредством глютаминсинтетазы.Отщепление ионов ам-

мония от глютамина производится посредством глютаминазы.Син-

тез и расщепление глютамина происходит совместно в глютами-

новом цикле.В соответствии с концепцией метаболического зо-

нирования печеночного ацинуса цикл мочевины и реакция глюта-

миназы глютаминового цикла локализуется в перипортальной зо-

не, в то время как реакция глютаминсинтетазы глютаминового

цикла находится в перивенозной зоне (32)(рис.34.5).Поскольку

фермент, определяющий скорость цикла мочевины, локализующе-

гося перипортально, карбамилфосфатсинтетаза имеет незначи-

тельное сродство с ионами аммония (Кm=1-2мМ/л), по сравнению

с перивенозно локализуемой глютаминсинтетазой глютаминового

цикла (Кm=0,3мМ/л), обезвреживает только при высоких кон-

центрациях аммония в цикле мочевины.Ионы аммиака, которые

обезвреживаются при токе перипортальной крови от перипор-

тального в перивенозном направлении не через цикл мочевины,

происходит вследствие высокого сродства глютаминсинтетазы к

аммиаку еще в перивенозной зоне печеночного ацинуса.Таким

образом, аммиак в физиологических концентрацией портальной

крови (0,3мМ/л) обезвреживается посредством образования мо-

чевины,а также посредством синтеза глютамина.

Поскольку при синтезе мочевины в печени, наряду с ионами

аммония, также используются ионы бикарбоната (см. суммарную

формулу на рис.34.5) и синтезируемый в печени, транспортиру-

емый к почкам глютамин выводится в виде ионов аммония пос-

редством печеночной глютаминазы в мочу, и печень в состоянии

стабилизировать значение рН посредством изменения скорости

синтеза глютамина - таким образом, печень обладает функцией

стабилизатора величины рН.

При метаболическом ацидозе в печени понижается скорость

синтеза мочевины, в ней снижается уровень бикарбоната.Ско-

рость синтеза глютамина в печени повышается, транспортируе-

мый к почкам глютамин отдает больше ионов аммония и, следо-

вательно, протонов в мочу.При метаболическом алкалозе необ-

ратимо повышается синтез мочевины, расходуется больше бикар-

боната.Напротив, вследствие уменьшенного синтеза глютамина в

печени, почки уменьшают подачу глютамина для выведения ионов

аммония в мочу (рис.34.5).

Нарушения метаболизма аминокислот

и синтеза мочевины при болезнях печени.

При острых и хронических заболеваниях печени могут воз-

никать изменения обмена аминокислот и белков вследствие

уменьшения функциональной массы гепатоцитов и вследствие на-

личия портосистемного шунта потока крови.

Нарушения обмена аминокислот при хронических заболевани-

ях печени выявляются тем, что спектр аминокислот в плазме по

сравнению со здоровыми при хронических заболеваниях печени

характеризуется понижением содержания аминокислот с разветв-

ленными цепями на 30-50% (лейцин, изолейцин, валин) и повы-

шением содержания ароматических аминокислот (тирозин, фени-

ламин и метионин).Понижение содержания аминокислот с раз-

ветвленными ?аминокислотами(цепями) приводит при хронических

заболеваниях печени к наблюдаемой гиперинсулинемии.Гиперин-

сулинемия обусловлена повышенным распадом аминокислот с раз-

ветвленными цепями на переферии, в мускулатуре и жировой

ткани (84) и, следовательно, к понижению содержания этих

аминокислот в плазме.Повышение содержания ароматических ами-

нокислот в плазме при хронических заболеваниях печени объяс-

нсется уменьшением распада этих аминокислот в печени вследс-

твие нарушения функций печени, поскольку содержание ключевых

печеночных ферментов распада ароматических аминокислот, для

триптофана - триптофанпирролаза, в печени понижено (84).

Поскольку при хронических болезнях печени и при циррозе

также уменьшена скорость синтеза мочевины вследствие умень-

шения содержания ферментов цикла мочевины, таким образом,

объясняется повышение содержания аминокислот плазмы, особен-

но ароматических аминокислот, а также в уменьшенном распаде

аминокислот в цикле мочевины (32).Поскольку обезвоживание

ионов аммония в цикле мочевины локализуется в перипортальной

зоне печеночного ацинуса, и при циррозе особенно повреждает-

ся морфологически перипортальный регион, что объясняется

уменьшением скорости синтеза мочевины при хронических забо-

леваниях печени и наступившей гипераммониемией, а также

склонностью к развитию метаболического алкалоза.Метаболичес-

кий алкалоз имеет место при хронических заболеваниях печени

вследствие снижения потребления бикарбоната вследствие

уменьшения скорости синтеза мочевины, причем компенсаторно

для обезвреживания аммиака в перивенозной зоне печеночного

ацинуса может быть повышен синтез глютамина.(32)(рис.34.5).

При наличии застойной печени перивенозная зона печеноч-

ного ацинуса необратимо повреждена в отношении обезврежива-

ния ионов аммония посредством синтеза глютамина.Это может

приводить к метаболическому ацидозу вследствие уменьшенного

выделения аммония почками при застойной печени (32).Таким

образом, изменения метаболизма аминокислот и обезвреживания

аммония при хронических болезнях печени представляют собой

важные факторы в патогенезе изменений кислотно-щелочного

равновесия и в возникновении печеночной энцефалопатии.

Нарушения метаболизма белка

при заболеваниях печени.

Изменения белков плазмы при заболеваниях печени могут

отражать изменения биосинтеза белка в печени, поскольку мно-

гие белки плазмы синтезируются исключительно в печени.

Альбумин: больные с циррозом печени часто имеют понижен-

ный уровень сывороточных альбуминов.Этот уровень может быть

отражением пониженного запаса альбуминов в плазме, а может

при нормальном запасе плазменных альбуминов быть также выра-

жением эффекта разбавления.Так, у больных с циррозом печени

и гипоальбуминемией, а также с асцитом часто наблюдается

нормальный запас альбумина в плазме и даже повышенный общий

альбумин в теле, вследствие повышения экстраваскулярного за-

паса альбумина.Таким образом, при характеризации метаболизма

альбуминов при болезнях печени следует проводить различие

между больными с асцитом и без него.

У больных с циррозом печени без асцита гипоальбуминемия

обозначает уменьшение синтеза альбуминов, интраваскулярного

запаса альбуминов и общего альбумина всего тела.Ежедневный

синтез альбумина может уменьшаться при циррозе с 10-12 г до

4 г.

У больных с циррозом печени с асцитом, несмотря на гипо-

альбуминемию, синтез альбумина, напротив, очень часто бывает

нормальным.Секреция синтезируемого в гепатоцитах альбумина в

плазму может нарушаться коллагеном цирроза, так что до 89%

новосинтезированного альбумина непосредственно переходит в

асцит и, таким образом, несмотря на нормальный синтез альбу-

мина, может возникать гипоальбуминемия.По этой причине уро-

вень сывороточного альбумина не находит выражения в произво-

дительности синтеза печенью, вследствие длительного времени

полужизни распада альбумина, которое составляет около 3-х

недель. Напротив, определение факторов свертывания в крови

является отражением производительности синтеза в печени,

поскольку время полужизни факторов свертывания очень невели-

ко.

Факторы свертывания: печень играет важную роль в гемос-

тазе, поскольку она ответственна за синтез большинства фак-

торов свертывания и за распад фибринолитических факторов.Пе-

чень синтезирует фибриноген (фактор 1) и факторы свертывания

5, 7, 9 и 10, причем, за исключением фибриногена, все другие

факторы для синтеза нуждаются в витамине К.Тяжелые острые

болезни печени могут, посредством выпадения функции печени,

вследствие уменьшения синтеза, привести к быстрому падению

содержания факторов свертывания 2, 5, 7 и 10 с удлинением

протромбинового времени, поскольку время полужизни факторов

свертывания лежит между 2 и 4 днями.Уровень фибриногена в

крови, как правило, не уменьшен.Поскльку для синтеза факто-

ров свертывания 2, 7, 9 и 10 также необходим витамин К, ко-

торый в качестве жирорастворимого витамина в кишечнике вса-

сывается при участии желчных кислот и образуется микробами

кишечника, то мальабсорбция, застойная желтуха и стерилиза-

ция содержимого кишечника антибиотиками приводят к нарушени-

ям свертывания вследствие дефицита витамина К. Введение ви-

тамина К устраняет при нормальной функции печени эти наруше-

ния свертывания.

Наряду с факторами свертывания при тяжелых поражениях

печеночной паренхимы вследствие нарушений синтеза активность

холинэстеразы и концентрации гаптоглобина и церулоплазмина в

плазме понижены.

Экстрацеллюлярный фибриногенез.

матрикс - коллаген.

Соединительная ткань экстрацеллюлярного матрикса печени

содержит три основные группы макромолекул: 1. Коллаген; 2.

Протеогликан и 3. Гликопротеины, которые все при циррозе пе-

чениобнаруживаются по повышенным концентрациям в печени

(73).

Коллаген представляет собой гетерогенный класс протеи-

нов, их аминокислотный состав на одну треть представлен гли-

цином и на одну четверть пролином и гидрооксипролином. Кол-

лаген очень устойчив по отношению к протеолитическому распа-

ду, только специфические ферменты (коллагеназы) расщипляют

коллаген.

В печени человека можновыделить пять различных типов

коллагена, имеющих структурные различия между собой: колла-

ген типа I, III, IV, V, VI. В нормальной печени человека

коллаген типа I и типа III составляют примерно треть всего

коллагена печени, который составляет, в общем, 2-8 мг/1г сы-

рого веса печени. Содержание коллагена повышается при цирро-

зе до 30 мг/1мг сырового веса печени, так что в конечной

стадии цирроза печени печень может содержать примерно 15 г

коллагена. Коллаген типа IV, V и VI в нормальной печени че-

ловека количественно представляют собой менее значимые ком-

поненты. Все типы коллагена находятся, в том или ином коли-

чественном выражении, в области портального факта, в прост-

ранстве Дисса и в фибротических фактах печени, причем гепа-

тоциты, купферовские клетки, клетки Ито, эндотелиальные

клетки синусоида, а также клетки портального тракта и воспа-

лительные клетки способны к синтезу коллагена.Фибриногенез:

под фибриногенезом понимают образование соединительной тка-

ни, например, в печени.При всех формах цирроза печени до сих

пор наблюдалось повышенное содержание коллагена.При биосин-

тезе коллагена внутриклеточно в качестве предстадий сначала

образуется препроколлаген и после отщепления аминокислот по-

лучается преколлаген, гидроксилированием остатков лизина или

пролина, например, посредством внутриклеточной пролингидрок-

силазой.Определение активности печеночной пролингидроксилазы

в пунктатах печени применяется для характеристики коллаген-

синтетазы, поскольку может быть обнаружена корреляция между

синтезом коллагена и активностью этого фермента в легочной

ткани.Проколлаген подвергается при секреции из клеток, а

также внеклеточно,дальнейшим ферментативным превращениям

посредством проколлагенпептидаз,до того, как он внеклеточно

образует соответствующие структуры коллагеновых фибрилл.На

поверхности новообразованных коллагеновых фибрилл, а также и

в плазме могут быть образованы проколлагеновые фибриллы.По

этой причине производится радиоиммунологическое определение

проколлагеновых пептидов, в особенности, проколлагеновых

пептидов типа 3, в плазме, для охарактеризации метаболизма

коллагена при заболеваниях печени.

Не менее существеена для организма и многостронная

роль печени в катаболизме белка. В печени осуществляются все

этапы ращепления белковых веществ до образования аммиака,

мочевины,глютамина и креатина. Если мочевина и креатин евля-

ютсяпутями обезвреживания аммиака, то глютамин - транспорт-

ная форма а ммиака в крови.

Печеночная паренхема осуществляет и катаболизм нукле-

оопротеидов с ращеплением их до аминокислот, пуриновых и пи-

римидиновых оснований. Причем последние превращаются в моче-

вую кислоту.

Гепатоциты содержат ряд ферментов, обеспечивающих спе-

цифический обменотдельных аминокислот. Так, около 90% фени-

лаланина превращается в печени в тирозин. Из триптофана об-

разуется триптамин, серотанин, никотиновая кислота. Регуля-

ция белкового обмена достаточно устойчевая функция печени.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Участие печени в углеводном обмене включает в себя

следующие функции :

1.Включение галактозы и фруктозы в метобализм.

2.Глюконеогенез.

3.Окисление глюкозы .

4.Синтез ираспад гликогена.

5.Образование глюкороновой кислоты.

Печень занимает ключевые позиции в углеводном обмене:

ей пренадлежит главная роль в поддержании стабильной кон-

центрации глюкозы в сывортке крови. Это достигается за счет:

1)синтеза и расходованея глюкозы;

2)активациии торможения глюконеогенеза.

В пострезорбтивной фазе, примерно черер 4 часа после

приема пищи, потребность организма в глюкозе составляет при-

мерно 7,5 г в час, причем мозг потребляет 6 г в час и эрит-

роциты 1,5 г в час.Эта потребность в глюкозе покрывается пе-

ченью, где 4,5 г в час поставляется за счет распада гликоге-

на и 3 г в час - глюконеогенезом из лактата, аминокислот и

глицерина (43).

При обычном питании с потреблением углеводов, равном

примерно 100 г эквивалента глюкозы во время еды в ходе фазы

резорбции только в первые оба часа после приема пищи всасы-

вается примерно 40-60 г глюкозы в час.Мозг и эритроциты пот-

ребляют только примерно 7,5 г в час.Избыточная глюкоза преж-

де всего воспринимается печенью, превращается в гликоген,

жир или в СО2.Инсулин, который при всасывании глюкозы однов-

ременно выделяется в кровь воротной вены, стимулирует это

поглощение глюкозы и превращение.

Фруктоза превращается в печени при помощи фермента фрук-

токиназы во фруктозо-1-фосфат и, наконец,альдолазой печени

переводится в триозы глицеринальдегид и дигидроксиаце-

тон-фосфат, которые могут метаболизироваться в лактат.Таким

способом в нормальной печени в лактат превращается около 70%

поглощенной фруктозы.При инфузии фруктозы происходит повыше-

ние уровня лактата в сыворотке в 2-5 раз с развитием лакта-

тацидоза, в то время как при инфузии глюкозы в крови наблю-

дается лишь двукратный подъем концентрации лактата.Причиной

развития лактатацидоза при инфузии фруктозы, в отличие от

инфузии глюкозы можно усматривать в том, что вследствие

очень высокой активности фруктокиназы в печени, с полувреме-

нем, равным 18 минутам, фруктоза очень быстро переводится в

печени в лактат.

Галактоза в тонком кишечнике освобождается из лактозы,

при пассаже крови воротной вены через печень почти полностью

удаляется посредством фосфорелирования специфической галак-

токиназой из крови.Элиминация галактозы через рот или после

внутривенной инъекции галактозы применяется для характериза-

ции функции печени (86).

Нарушения метаболизма углеводов

при заболеваниях печени.

Поскольку печень работает как глюкостат для целей глюко-

зогомеостаза организма человека, то заболевания печени ведут

к гипогликемии, но чаще к гипергликемии ("гепатогенный диа-

бет").Генетически обусловленные дефекты в метаболизме угле-

водов в печени ведут к тяжелым врожденным заболеваниям с

функциональными ограничениями печени.

Гипергликемия и "гепатогенный диабет".

При хронических заболеваниях печени, особенно при цирро-

зах, часто наблюдается нарушение гомеостаза глюкозы.Наруше-

ние гомеостаза глюкозы у больных с циррозом печени выявляет-

ся часто при проведении тестов на толерантность к инсулину

(18).Примерно половина всех больных с циррозом печени обна-

руживают патологическую толерантность печени и в 10% мягкий

корригируемый диетой и сульфанилмочевины сахарный диа-

бет(18).

Наблюдаемый при циррозе печени гиперинсулинизм является

следствием уменьшенного распада инсулина в печени.С другой

стороны, несмотря на повышение периферического уровня инсу-

лина, в крови у больных с циррозом печени наблюдается умень-

шение толерантности к глюкозе, у больных с циррозом печени

наблюдается резистентность к инсулину.Резистентность к инсу-

лину является следствием уменьшения сродства или числа ре-

цепторов инсулина, поскольку у больных с циррозом печени

наблюдается уменьшение числа рецепторов инсулина в моноци-

тах, эритроцитах и жировых клетках (60,85).В некоторых слу-

чаях резистентность к инсулину дополнительно может быть

обусловлена дефектом рецепторов, а также нарушением реакций,

которые ведут к активированию рецепторов пострецепторными

дефектами.Резистентность к инсулину, с другой стороны, снова

приводит к уменьшению толерантности глюкозы.Таким образом,

патогенез гепатогенного сахарного диабета попадает в пороч-

ный круг, в котором заболевание печени ведет к уменьшению

степени превращения глюкозы и, следовательно, к гиперглике-

мии.Гипергликемия ведет к гиперинсулинемии, поскольку распад

инсулина в печени замедляется при повреждениях печени.Гипе-

ринсулинемия характеризуется ?"Догоп"-регуляцией рецепторов

инсулина, и понижением числа рецепторов инсулина, следствием

чего является резистентность инсулина.Резистентность инсули-

на ведет к гипергликемии через понижение превращения глюко-

зы.

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Роль печени в метаболизме липидов и липопротеинов состо-

ит в синтезе липидов (триглицериды, холестерин и фосфолипи-

ды), липопротеинов (ЛГОНП и ЛПВП), апопротеинов, липопротеи-

нов и ферментов метаболизма липопротеинов и жиров (леци-

тин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), а также в катаболизме

хиломикрон, остатков ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

В липидном и липопротеиновом обмене жирные кислоты с ко-

роткими и средними цепями транспортируются из пищи через во-

ротную вену прямо в печень, в то время как жирные кислоты с

длинными цепями должны расщепляться в слизистой оболочке

тонкого кишечника на триглицериды, они, как и холестерин пи-

щи, транспортируются в виде хиломикрон.Хиломикроны, которые

через грудной проток попадают в кровь, посредством липопро-

теилипазы превращаются в остатки хиломикрон, которые воспри-

нимаются Е-рецепторами аполипопротеинов печени.Экзогенный

холестерин здесь смешивается с эндогенным холестерином и вы-

деляется печенью с желчью, метаболизируется в желчные кисло-

ты или с синтезируемыми в печени триглицеридами выводится в

кровь в виде ЛПОНП.

ЛПОНП в качестве важнейшего богатого триглицеридами ли-

попротеина синтезируется печенью, в крови подвергается мета-

болическому каскаду при взаимодействии с липопротеинлипазой

и, вероятно, также при участии печеночной триглицеридлипазы

в ЛПНП (рис.34.6).ЛПНП представляют собой для переферических

клеток главный источник холестерина.С другой стороны, части-

чы ЛПНП воспринимаются рецепторами ЛПНП гепатоцитов в клетки

печени и лизосомальными ферментами разрушаются на компонен-

ты.В гепатоцитах повышение содержания свободного холестерина

вызывает торможение HMG-СоА-редуктазы, ключевого фермента

синтеза холестерина, активацию ацил-КоА-холестерин-ацилт-

рансферазы и следовательно, накопление свободного холестери-

на в форме эфиров холестерина и, наконец, торможение образо-

вания рецепторов ЛПНП в клетках, следствием чего является

поглощения холестерина.Зависимое от рецепторов поглощение

ЛПНП представляет собой существенный элемент регуляции син-

теза холестерина в теле и гомеостаза холестерина (10).

Наряду с ЛПОНП в печени также происходит первый этап

синтеза ЛПВП, образования ЛПВП и передача их в кровь.При

воздействии лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), ново-

образованные ЛПВП превращаются в ЛПВП, причем освобождается

эфир холестерина, который переносится на ЛППП и ЛПВП.ЛПВП

транспортируют холестерин из переферических клеток в печень

обратно и разрушаются в печени (рис.34.6).Таким образом,

ЛПВП представляет собой резервуар для избыточного холестери-

на переферических клеток, который транспортируется к печени

и там образует запас холестерина, который используется для

желчной секреции холестерина, распада желчных кислот или для

повторной утилизации.Вследствие этой центральной роли печени

в метаболизме липопротеинов при заболеваниях печени имеют

место качественные и количественные изменения липидов плаз-

мы.

Нарушения метаболизма

липопротеинов при заболеваниях печени.

При заболеваниях печени с желтухой нередко наблюдается

повышение неэстерифицированного холестерина в сыворотке, в

то время как уровень холестерина оказывается очень часто

?.Пониженный уровень эфиров холестерина в плазме при заболе-

ваниях печени может рассматриваться во взаимосвязи с пони-

женной активностью лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ)

в пораженной печени, что находит отражение также в перефери-

ческой крови и, таким образом, в уменьшенной этерификации

холестерина жирными кислотами.При хронической застойной жел-

тухе вследствие регургитации желчи, богатой холестерином и

лецитином, в плазме наблюдается повышение свободного холес-

терина и лецитина в крови.

Гипертриглицеридемия, которая может наблюдаться при ост-

ром и хроническом гепатитах, а также при холестазе, и сильно

связана с частицами ЛПВП, обогащенными триглицеридами, объ-

ясняется понижением активности печеночной липазы, которая в

норме отщепляет триглицериды.С другой стороны, появление бо-

гатых триглицеридами ЛПВП при застойной желтухе может объяс-

няться понижением содержания эфиров холестерина в частицах

ЛПВП вследствие уменьшения активности ЛХАТ при уменьшении

образования эфиров холестерина.

У больных с холестазом в плазме в 99% наблюдается особый

липопротеин, так называемый липопротеин Х (ЛП-Х), в то время

как при отсутствии холестаза ЛП-Х в 97% не может быть обна-

ружен в плазме (80).Для дифференциального диагноза желтухи,

тем не менее, определение липопротеина Х бесполезно, пос-

кольку он повышается при внутрипеченочном и внепеченочном

холестазе.

Клинически липопротеинемия при хронической застойной

желтухе приводит к образованию ксантом в коже, в которых об-

наруживаются ошеломляющие количества прежде всего эстерифи-

цированного холестерина, наряду со свободным холестерином.

ОБМЕН ВИТАМИНОВ

Печень участвует в обмене почти всех витаминов.Она

заключается в выполнении следующих функций:

1.Участие во всасывании и, прежде всего, жирораствори-

мых витаминов.

2.Синтез витаминов.

3.Образование биологически активных форм витаминов.

4.Депонировании и выделении избытка витаминов из орга-

низма.

ВОДНЫЙ И МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

Роль печени в поддержании минерального обмена заключа-

ется главным образом в ее участии обмена и депонирования ме-

ди, железаи и цинка.

Участие печени в водно-солевом обмене связано:

1) с поддержанием онкотического давления плазмы;

2) с регуляцией уровня натрия и калия плазмы крови

путем влияния на уровень альдостерона в плазме крови.

ОБМЕН ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЕ

Желчные кислоты подвергаются кишечно-печеночной циркуля-

ции.Ежедневно в печени синтезируется 200-600 мг желчных кис-

лот из холестерина.Этот синтез выравнивается дневной потерей

желчных кислот в кале (200-600 мг) и в моче (0,5 мг), так

что запас желчных кислот в организме человека остается пос-

тоянным и равным 3 г. В печени также происходит конъюгация

желчных кислот с аминокислотами глицином и таурином, сульфа-

тирование, глюкуронирование и глюкозирование.Выделяемые в

желчь желчные кислоты при голодании преимущественно попадают

в желчный пузырь.Во время пищеварения после сокращения желч-

ного пузыря запас желчных кислот 2-3 раза проходит кишеч-

но-печеночный цикл, причем основная часть желчных кислот ре-

зорбируется в терминальной части тонкого кишечника, так что

ежедневно, в случае 3-4-кратного приема пищи 12-36 г желчных

кислот поступает в тонкий кишечник.Только незначительная

часть желчных кислот поступает в толстый кишечник и метабо-

лизируется ферментами микробов.Часть этих желчных кислот ре-

зорбируется в толстом кишечнике.Резорбируемые в кишке желч-

ные кислоты кровью воротной вены доставляются к печени и

большей частью воспринимаются гепатоцитами.Небольшая часть

желчных кислот экстрагируется гепатоцитами из крови воротной

вены и поступает в переферическую циркуляцию, так что при

физиологических условиях концентрация желчных кислот в пере-

ферической крови составляет 120-200 мкг/дл (3-5 мкмоль/л),

что очень низко.Циркулирующие в переферической крови желчные

кислоты лишь незначительно выделяются с мочой (0,5

мг/сут=1,3 мкМ/сут), поскольку печень эти желчные кислоты

экстрагирует с высокой эффективностью и выделяет с

желчью.Таким способом запас желчных кислот сохраняется пос-

редством кишечной экстракции и секреции в желчь

(рис.34.7)(14).

Синтез желчных кислот.

В печени происходит синтез первичных желчных кислот (хо-

левая и хенодезоксихолевая кислоты) из неэстерифицированного

холестерина.Первый шаг синтеза желчных кислот состоит в

7а-гидроксилировании холестерина при воздействии расположен-

ной в микросомах холестерин-7а-гидроксилазы.Это ферментатив-

ное 7а-гидроксилирование холестерина является шагом, опреде-

ляющим скорость биосинтеза желчных кислот, активность фер-

мента холестерин-7а-гидроксилазы регулируется количеством

желчных кислот, воспринимаемых гепатоцитами из воротной ве-

ны, посредством торможения по принципу обратной связи.После-

дующие шаги биосинтеза состоят в перемещении двойной связи

от 7а-гидроксихолестерина к 7а-гидроксихолес-

тен-4-еn-3-ону.Этот промежуточный продукт представляет собой

пункт разветвления для синтеза в направлении холевой кислоты

или хенодезоксихолевой кислоты.При помощи 12а-гидроксилиро-

вания посредством расположенной в эндоплазматическом ретику-

луме 12а-гидроксилазы происходит синтез холевой кислоты.Пос-

ле прохождения этого места разветвления в цитозоле происхо-

дит насыщение двойной связи и восстановление 3-оксо-группы в

3а-гидроксигруппу.Когда эти ферментативные реакции на стеро-

идном ядре заканчиваются, причем две гидроксигруппы являются

предступенями для хенодезоксихолевой кислоты или три гидрок-

сигруппы являются предступенями холевой кислоты в стероидном

ядре, то происходит укорочение боковой цепи в митохондриях

после гидроксилирования у С-24 и образуются С-24 желчные

кислоты, т.е. хенодезоксихолевая или холевая кислоты (детали

биосинтеза см. Matern и Gerok)|52|(рис.34.8).

Конъюгация желчных кислот в печени.

В печени желчные кислоты перед выделением в желчь конъ-

югируют с аминокислотами глицином и таурином в соотношении

3:1.Возможно также сульфатирование (65), глюкуронирование

(2) и глюкозирование желчных кислот (55) в печени человека

(рис.34.9).При помощи этих конъюгаций повышается раствори-

мость желчных кислот.Выделяемые с желчью желчные кислоты в

кишечнике подвергаются, если они всасываются неизмененными,

дальнейшему метаболизму при помощи бактериальных ферментов.

Интерстициальное всасывание и бактериальный

метаболизм желчных кислот.

Неконъюгированные желчные кислоты и глицин-конъюгирован-

ные дигидроксилированные желчные кислоты могут всасываться

пассивной диффузией в верхней тонкой кишке, поскольку эти

желчные кислоты не диссоциируют.Поскольку в просвете верхней

тонкой кишки значение рН составляет от 5,5 до 6,5 и значения

рК для свободных неконъюгированных желчных кислот составляют

от 5,0 до 6,5 и для глицин-конъюгированных желчных кислот

составляют между 3,5 и 5,2, то резорбция этих желчных кислот

возможна в верхней тонкой кишке. Основное количество конъ-

югированных желчных кислот, в особенности, полярных тау-

рин-конъюгированных желчных кислот и тригидроксилированных

желчных кислот, резорбируется вследствие диссоциации и пос-

редством активного транспорта в терминальном отделе подв-

здошной кишки.

Желчные кислоты, которые поступают в слепую кишку, под-

вергаются воздействию бактериальных ферментов.Под действием

этих ферментов происходит деконъюгация глицин- и тауринкоа-

гулированных желчных кислот, к 7а-дегидроксилированию и к

7а-дегидрогенизированию желчных кислот.Вследствие бактери-

ального 7а-дегидроксилирования из первичных желчных кислот,

холевых и хенодезоксихолевых кислот приводит к 7-кетолитохо-

левой кислоте, которая в печени превращается в третичную

желчную кислоту, уродезоксихолевую кислоту (рис.34.8)

Транспорт желчных кислот в воротную вену.

Резорбируемые в кишечнике желчные кислоты вскоре исклю-

чительно кровью воротной вены переводятся в печень. В крови

желчные кислоты транспортируются главным образом с альбуми-

ном, а также будучи связанным с ЛПВП. Концентрация желчных

кислот в крови воротной вены составляет 800 мкг/л (20

мкМ/л), т.е. примерно в 6 раз выше, чем в периферической

крови. После еды концентрация желчных кислот в крови ворот-

ной вены повышается от 2 до 6 раз.

Поглощение желчных кислот

или секреция печенью

Гепатоцеллюлярное поглощение желчных кислот из синусои-

дальной крови исключительно эффективно, поскольку при одно-

разовом пассаже крови более чем 80% желчных кислот экстраги-

руется из портальной крови гепатоцитами. Поглощение желчных

кислот представляет собой осуществляемый переносчиком, зави-

симый от натрия транспорт, который определяется активностью

Nа 5+ 0, К 5+ 0 - АТФазы и управляется кинетикой Михаэлиса-Ментена.

При этом максимальная скорость поглощея (V 4max 0) печенью желч-

ных кислот больше, чем транспортный максимум (Т 4m 0) желчной

экскреции (см.рис. 34.2).

После коньюгации желчных кислот в гепатоцитах происходит

секреция желчных кислот в желчные канальцы. Секреция желчных

кислот в желчные канальцы также осуществляется с помощью пе-

реносчика, хотя и независимого от натрия, причем физиологи-

ческий внутриклеточный отрицательный мембранный потенциал

предоставляет необходимую силу для канальцевой экскреции ио-

нов желчных кислот в желчные канальцы (58)(см.рис.34.2). Ре-

цепторные и транспортные белки гепатоцитов для поглощения,

внутриклеточного транспорта и секреции желчных кислот в

желчь частично охарактеризованы (11).

Образование желчи.

Желчь представляет собой водный раствор желчных кислот,

холестерина, фосфолипидов, билирубина и неорганических

электролитов. Образование жнлчи производится посредством ге-

патоцитов, причем желчные канальцы изменяют концентрацию и

состав желчи. По это причине различают гепатоцитарное обра-

зование желчи и канальцевые образование желчи.

Гепатоцитарный поток желчи.

При гепатоцитарной секреции желчи в желчные канальцы

можно различать зависимый от желчных кислот поток желчи и

независимый от желчных кислот поток желчи. Это различие по-

лучается из линейного соотношения между гепатоцитарной сек-

рецией желчных кислот и потоком желчи. Также если гепатоциты

больше не выделяют желчных кислот, еще происходит поток жел-

чи в желчные канальцы, так называемый независимый от желчных

кислот гепатоцитарный поток желчи. У людей образуется около

11 каналикулярной желчи на 1 мкмоль выделяемых желчных кис-

лот. Поскольку при интактной энтерогепатической циркуляции

выделяется около 15 мкмолей желчных кислот в минуту, это

обозначаетзависимый от желчных кислот каналикулярный поток

желчи, равный примерно 225 мл/сутки. Поскольку независимый

от желчных кислот каналикулярный поток желчи составляет в то

же время около 225 мл/сут и дуктулярная секреция покрывает

150 мл/день, у людей ежедневно вырабатывается около 600 мл

желчи (рис.34.10)(77).

Зависимые от желчных кислот каналикулярное образование

желчи происходит таким образом, что желчные кислоты путем

активного транспорта выделяют в качестве анионов через мемб-

рану желчного канальца в каналец. Для выравнивания осмоти-

ческого равновесия и для достижения электронейтральности в

желчный каналец поставляются вода и ионы натрия, через межк-

леточные "тесные соединения" в желчный каналец

(см.рис.34.2). С транспортом желчных кислот в желчные ка-

нальцы связан транспорт лецитина и холестерина в желчь, но

не транспорт билирубина. Независимый от желчных кислот кана-

ликулярный поток желчи, вероятно, происходит при помощи

опосредуемого Nа 5+ 0/К 5+ 0-АТФ-азой Nа 5+ 0-транспорта и стимулируется

фенобарбиталом. Он примерно равен зависимому от желчных кис-

лот каналикулярному образованию желчи.

Поток желчи в ходах.

В желчных ходах происходит секреция и/или резорбция не-

органических электролитов и воды, причем гормон секретин от-

ветственен за секрецию в ходах. Примерно 30% основного пото-

ка желчи относится к секреции желчи в ходах.

Нарушение метаболизма желчных кислот

при заболеваниях печени

Циркулирующие в кишечно-печеночном круге желчные кислоты

выполняют важные функции (табл.34.3). Из этих главных функ-

ций происходят клинические последствия, причем при заболева-

ниях печени происходят нарушения в метаболизме желчных кис-

лот (31).Болезни печени могут приводить к нарушениям синте-

за, конъюгации и желчной секреции желчных кислот, а также к

нарушениям поглощения желчных кислот из воротной вены.

Нарушения биосинтеза желчных кислот наиболее выражены

при циррозе печени (52).При циррозе печени наблюдается

уменьшенное образование холевой кислоты вследствие понижения

активности 12а-гидроксилазы при биосинтезе холевой кислоты в

печени.Понижение интенсивности биосинтеза холевой кислоты

приводит к понижению запаса холевой кислоты у больных с цир-

розом печени.Поскольку бактериальное 7а-дегидроксилирование

холевой кислоты в дезоксихолевую при циррозе печени наруше-

но, то при циррозе печени наблюдается также уменьшение запа-

са дезоксихолевой кислоты.Хотя при циррозе печени биосинтез

хенодезоксихолевой кислоты протекает без повреждений, общий

запас желчных кислот вследствие уменьшения синтеза холевой

кислоты уменьшается наполовину.Вследствие уменьшения запаса

желчных кислот имеет место уменьшение концентрации желчных

кислот в тонком кишечнике при приеме пищи.Таким образом, ре-

зорбция жирорастворимых витаминов и жиров нарушается, по

этой причине при циррозе печени имеют место куриная слепота

(недостаток вит.А), остеомаляция (недостаток витамина Д),

нарушения свертывания крови (недостаток вит.К) и стеаторрея.

Конъюгация желчных кислот с аминокислотами глицином и

таурином в норме происходит при соотношении 3:1 (52).При тя-

желом гепатите конъюгация холевой кислоты с глицином пониже-

на, так что определение скорости этой конъюгации предлага-

лось в качестве прогностического теста для течения острого

гепатита.Напротив, сульфатирование желчных кислот при забо-

леваниях печени не уменьшается, поскольку активности суль-

фотрансфераз желчных кислот в пунктатах у больных с легкими

повреждениями печеночной паренхимы или у больных с тяжелым

лостазом примерно равны (50).В отличие от сульфатирования,

ферментативное глюкуронирование желчных кислот при циррозе

печени по сравнению с нормой понижено, как показали измере-

ния активности УДФ-глюкуронилтрансферазы желчных кислот в

ткани печени при различных заболеваниях печени (56).Также

билирубин в печни человека конкурентно тормозит глюкурониро-

вание желчных кислот (53). То, что все же при холестазе у

человека наблюдается повышенное выделение глюкуронидов желч-

ных кислот в моче, можно объяснить глюкуронированием желчных

кислот в почках человека (56).

При заболеваниях печени, в особенности при циррозе пече-

ни, может быть нарушена секреция желчных кислот (14, 37).

Уменьшение секреции желчных кислот при циррозе печени приво-

дит к упомянутой стеаторрее и к уменьшению резорбции жиро-

растворимых витаминов с соответствующим синдромом недоста-

точности.

Печеночное поглощение желчных кислот при заболеваниях

печени также нарушено. В то время как у здоровых печень экс-

трагирует около 85% коньюгированных тригидроксилированных

желчных кислот и 60-70% коньюгированных дигидрооксилирован-

ных желчных кислот из крови воротной вены, при заболеваниях

печени вследствие внепеченочного или внутрипеченочного пор-

тосистемного шунта кровотока, вследствие уменьшенной способ-

ности гепатоцитов поглощать желчные кислоты из крови и

вследствие рефлекса желчных кислот из желчи в кровь имеет

место повышение концентрации желчных кислот из крови. Это

явление используется в диагностических целях, поскольку по-

вышение концентрации желчных кислот в сыворотке представляет

собой чувствительный параметр для распознавания заболеваний

печени.

Метаболизм желчных кислот и холестаз.

Холестаз можно определить как нарушение секреции желчи,

причем каждая стадия секреции, начиная от образования желчи

в мембране желчного канальца гепатоцитов (внутрипеченочный

холестаз) до выделения желчи через сосочек двенадцатиперс-

тной кишки (внепеченочный холестаз).Следствием холестаза яв-

ляется повышенная концентрация желчных кислот в гепатоцитах

с торможением по принципу обратной связи ферментов, опреде-

ляющих биосинтез желчных кислот, то есть холестерин-7а-гид-

роксилазы.Это приводит к уменьшению биосинтеза желчных кис-

лот.Посредством повышения внутрипеченочной концентрации

желчных кислот, при холестазе желчные кислоты применяются в

качестве субстратов для сульфатирования, глюкуронирования и

гидроксилирования.При этом образуются не только сульфатиро-

ванные и глюкуронированные желчные кислоты, а также 1- и

6-гидроксилированные желчные кислоты в печени при холестазе

(1).

Наблюдаемые при холестазе повышенные внутрипеченочные

концентрации желчых кислот, в особенности дегидроксилирован-

ные желчные кислоты, как хенодезоксихолевые кислоты, могут

разрушать гепатоциты в качестве детергентов.Они могут изме-

нять состав плазматических мембран гепатоцитов, а также на-

рушать биотрансформацию эндогенных субстратов (желчных кис-

лот холестерина) и экзогенных веществ (медикаменты), напри-

мер, посредством торможения цитохрома Р450 (67,68,76).Таким

же образом внутрипеченочное повышение концентраций желчных

кислот может усиливать холестаз в форме порочного круга.

Это одна из сложных интегральных метаболических функций

печени. Желчь - это и экскреторный и секреторный продукт пе-

чени, в состав которого входят вещества, являющиеся одновре-

менно баластными и даже токсичными для организма метаболита-

ми, подлежащими удалению из организма, и вещества, активно

участвующие в ряде физиологических процессов пищеварения в

кишечнике, которые способствуют ращеплению и всасыванию пи-

щевых веществ.

Нормальная желчь состоит из желчных кислот, холестерои-

на, фосфолипидов, билирубина, белков, минеральных ионов и

воды. Основные инградиенты гидрофобны и становятся гидрофиль-

ными лишь в виде сложного макромалекулярного комплекса -

желчной мицеллы. Конечный продукт желчеобразования - желчь

состоит из дух фракций: первичной - печеночно-клеточной и

вторичной - протоковой желчи.

ПИГМЕНТНЫЙ ОБМЕН

При физиологических условиях концентрация билирубина в

плазме составляет 0,3-1,0 мг/дл (5,1-17,1 мкМоль/л).Если

уровень билирубина в плазме составляет около 3 мг/дл (50

мкМоль/л), то клинически это проявляется в форме желтухи

склер, слизистых оболочек и кожи.

Билирубин происходит из ферментативного разрушения ге-

моглобина или гемопротеинов (цитохром 450, цитохром В5, ка-

талаза, триптофанпирролаза, миоглобин).После ферментативного

освобождения гема из гемоглобина или гемопротеинов посредс-

твом микросомальных гемоксигеназ в мембране цитоплазматичес-

кого ретикулума посредством активирования кислорода при воз-

действии НАДФ-цитохром-с-редуктазы происходит образование

а-гидрокси-гема, причем активированный кислород воздействует

на а-метиновые мостики циклического тетрапиррола.Благодаря

этому расщепляется протопорфириновое кольцо при освобождении

монооксида углерода, и возникает комплекс биливердина с желе-

зом.После гидролиза комплекса биливердина с железом на железо

и биливердин IXа посредством биливердинредуктазы цитозоля

происходит восстановление центрального метинового кольца би-

ливердина в биливердин IXa2 (45).Поскольку три фермента

(микросомальная гемоксиназа и НАДФН-цитохром-с-редуктаза, а

также биливердинредуктаза цитозоля), которые катализируют

образование билирубина из гема, в форме ферментативного

комплекса на поверхности эндоплазматического ретикулума, би-

ливердин на этом комплексе восстанавливается в билирубин

(рис. 34.11)(91).Таким образом, образованный из биливердина

билирубин представляет собой субстрат для билирубин-УДФ-глю-

куронилтрансферазы, содержащейся в эндоплазматическом рети-

кулуме.УДФ-глюкуронилтрансфераза катализирует образование

билирубинмоноглюкуронидов.Затем происходит синтез билирубин-

диглюкуронидов, осуществляемый УДФ-глюкуронилтрансферазой

(рис.34.12)(6).Для образования билирубиндиглюкыронидов из

билирубинмоноглюкуронидов обсуждались возможности спонтанно-

го образования диглюкуронидов (83) или ферментативный пере-

нос глюкуроновой кислоты от молекулы билирубинмоноглюкурони-

да при связывании билирубиндиглюкуронидов посредством били-

рубинглюкуронозид-глюкуронозилтрансферазы (40).посредством

глюкуронирования нерастворимый в воде билирубин приобретает

водорастворимость.

Нерастворимость в воде образующегося при разложении гема

билирубина IXa основывается на том, что образуются внутримо-

лекулярные водородные мостики между группой пропионовой кис-

лоты пиррольного кольца и азотом не находящихся по соседству

внешних пиррольных колец.Таким образом достигается ?стери-

чески складывание билирубина, что уменьшаются гидрофобные,то

есть липофильные свойства.По этой причине неконъюгированный

билирубин IXa диффундирует в мозг, плаценту и слизистую ки-

шечника.При воздействии световой энергии с длиной волны от

400 до 500 нм внешние пиррольные кольца молекулы билирубина

IXa могут поворачиваться вокруг двойной связи.Посредством

такой фотоизомеризации молекулы билирубина в так называемый

фотобилирубин больше не могут образовываться внутримолеку-

лярные водородные мостики.Таким образом, билирубин станивит-

ся водорастворимым и, следовательно, он может без конъюгации

с глюкуроновой кислотой выделяться в желчь.Эффект фотоизоме-

ризации билирубина применяется в случае фототерапии желтуш-

ных новорожденных.Посредством облучения кожи синим светом,

находящийся в коже билирубин IXA переводится в водораствори-

мый фотобилирубин, который связывается с альбумином и кровью

переносится к печени и там выводится в желчь.С помощью такой

фототерапии удается снизить уровень неконъюгированного били-

рубина в плазме до концентрации 5 мг/дл (85 мкМоль/л), даль-

нейшее снижение уровня билирубина посредством фототерапии

невозможно.

Количественно ежедневно у взрослых образуется около

250-350 мг билирубина на кг при распаде гема.При этом глав-

ным источником образования билирубина является гем гемогло-

бина.Около 70% ежедневно образующихся желчных пигментов воз-

никают из гемоглобина при распаде эритроцитов в ретикуло-эн-

дотелиальной системе (в селезенке, костном мозге и в печени).

Участие печени в ежедневном образовании билирубина сос-

тавляет 10-37%, причем в печени главным источником служат

микросомальные цитохромы, каталаза, триптофанпирролаза и ми-

тохондриальный цитохром b.Также в плазме связанные с гаптог-

лобином гемоглобин,метгемоглобин или метгемальбумин служат

источником печеночного образования билирубина,поскольку ге-

патоциты воспринимают компоненты гема для образования били-

рубина.

Транспорт билирубина

В плазме транспортируется как конъюгированный с глюкуро-

новой кислотой билирубин, так и неконъюгированный, связанный

с альбумином билирубин.При этом конъюгированный с глюкуроно-

вой кислотой билирубин характеризуется незначительным сродс-

твом с альбумином, как неконъюгированный билирубин.Таким об-

разом, незначительная часть билирубинглюкуронида при желтухе

не связана с альбумином, она фильтруется через клубочки.Не-

большая часть не реабсорбируется в канальцах, а выделяется с

мочой и обусловливает наблюдаемую при холестазе билирубину-

рию.Также наблюдается очень прочное, вероятно, ковалентное

связывание билирубинглюкуронида с альбумином у больных с хо-

лестазом с коньюгированной гипербилирубинемией (89).Посколь-

ку ковалентно связанный с альбумином билирубинглюкуронид об-

наруживает незначительный печеночный и почечный клиренс,

объяснение состоит в том, что улучшение желтухи в плазме

сопровождается еще повышенными значениями конъюгированного

билирубина, в то время как в моче билирубин уже больше не

наблюдается.

Неконъюгированный билирубин в плазме имеет высокое

сродство с местом связывания альбумина, таким образом, не-

конъюгированный билирубин в плазме появляется в нерастворен-

ном виде.При высокой концентрации билирубина в плазме не-

конъюгированный билирубин связывается с альбумином на двух

других местах с незначительным сродством.Из мест связывания

с меньшим сродством неконъюгированный билирубин может вытес-

няться при помощи свободных желчных кислот, из мест связыва-

ния с более высоким связыванием посредством медикаментов,

таких, как сульфаниламиды, анальгетики и нестероидные анти-

ревматики.

В печени находящийся в плазме крови связанный с альбуми-

ном неконъюгированный билирубин, а также конъюгированный с

глюкуроновой кислотой билирубин очень быстро воспринимается

синусоидной стороной гепатоцитов.Прием гепатоцитами билиру-

бина производится рецепторными белками (5) и соответствует

кинетике насыщения по Михаэлису-Ментену.Конгъюгированный би-

лирубин, бромсульфалеин, и синдоциановый зеленый также восп-

ринимаются теми же рецепторными белками на синусоидной сто-

роне гепатоцитов, в то время как желчные кислоты не конкури-

руют с билирубином за поглощение их гепатоцитами.

После транспорта билирубина через плазматическую мембра-

ну синусоида гепатоцитов билирубин связывается на транспорт-

ных белках в цитозоле; также обсуждается вопрос о связанном

с мембранами интрагепацитарным переносом билирубина.В гепа-

тоцитах билирубин, независимо от того, забирается ли он из

плазмы или образуется в гепатоцитах из гемопротеинов, пере-

водится при помощи микросомальной билирубин-УДФ-глюкуронилт-

рансферазы в билирубиндиглюкуронид.Перед тем, как образую-

щийся в гепатоцитах билирубин или воспринятый гепатоцитами

билирубин подвергается глюкуронированию,для части билирубина

возможен рефлюкс в плазму с возобновленным гепатоцитарным

поглощением билирубина.В небольшой части также возможна

внутрипеченочная деконъюгация билирубинглюкуронида с рефлюк-

сом неконъюгированного билирубина в плазму.На этой основе

можно объяснить, почему у больных с холестазом также наблю-

даются повышенные концентрации неконъюгированного билирубина

в плазме.

После конъюгации билирубина глюкуронированный билирубин,

вероятно, с помощью переносчика, выделяется через мембрану

канальца в желчь (рис.34.13).Бромсульфалеин, индоциановый

зеленый и рентгеноконтрастные вещества желчных путей конку-

рируют за систему транспорта билирубина в мембране желчного

канальца, которая подчиняется кинетике насыщения.В общем,

секреция билирубина посредством мембран желчного канальца

при переносе билирубина из плазмы в желчь представляет собой

шаг, определяющий скорость.Желчные кислоты, напротив, сецер-

нируются посредством другой транспортной системы мембран

желчный канальцев, в желчь.Поскольку при синдроме Дуби-

на-Джонсона имеет место генетический дефект транспортной

системы мембраны желчного канальца для секреции конъюгиро-

ванного билирубина и бромсульфалеина, то желчные кислоты се-

цернируются в желчь независимо от мембраны канальца.Хотя

желчные кислоты используют другую транспортную систему, по

сравнению с конъюгированным билирубином, в мембрану желчного

канальца, то обсуждается секреция билирубина в желчь в форме

смешанных мицелл с желчными кислотами, фосфолипидами и хо-

лестерином.Таким образом объясняется секреция водораствори-

мого неконъюгированного билирубина IXа в желчь, которая в

норме составляет меньше, чем 10% от общего билирубина в пе-

чени и при гемолитической анемии может составлять до 3% ка-

наликулярной билирубиновой секреции.Поскольку неконъюгиро-

ванный билирубин растворим в желчи, то этим объясняется час-

тота образования билирубиновых пигментных желчных камней при

хроническом гемолизе.

В желчных путях и в кишке сецернируемый билирубинглюку-

ронид не всасывается, но проходит через тонкий кишечник и

гидролизуется в терминальном отделе тонкой кишки и толстой

кишки при помощи бактериальной в-глюкуронидазы.Билирубин

восстанавливается бактериями толстого кишечника до уробили-

ногена и частично окисляется до уробилина в фекалиях.Менее

чем 20% ежедневно образуемого в толстом кишечнике уробилино-

гена участвуют в кишечно-печеночном цикле: он всасывается

втонком кишечнике, транспортируется в желчь, в то время как

оставшиеся 10% находятся в переферической циркуляции и потом

выводятся в мочу (см.889).При гемолизе, гепатоцеллюлярных

заболеваниях печени и при портосистемном шунте выведение

уробилина в моче увеличивается.

ОБМЕН ГОРМОНОВ

Печень тесно связанна с обменом гормонов. Нарушения

обмена гормонов клинически практически не проявляются при

острых процессах, но достаточно выражены при хронических за-

болеваниях и, прежде всего, церрозах.

Гормональные нарушения делятся на:

1)дисекреторные - указывают на увеличение или умень-

шении продукции гормона, что связано с поражением звена уп-

равления или самой эндокринной железы(пример,увеличение со-

держания катехоламинов при печеночной недостаточности);

2)гипоэкскреторные-нарушения экскреции гормонов с мо-

чей и желчью (пример, нарушение кон'югирования стероидов при

циррозах, и, следовательно, выведение их с мочей, или гине-

комастия при обтурации желчного протока);

3)гипометаболические - различные нарушения нормально-

го нарушения нормального обмена гормонов в печени (пример,

вторичный альдостеронизм, синдрос Иценко-Кушинга при цирро-

зах).

ДЕТОКСИЦИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ

Эндогенно и экзогенно вводимые вещества могут в орга-

низме чаловека вследствие их растворимости в липидах дейс-

твовать токсически.Экзогенно вводимые липидорастворимые ве-

щества в слизистой тонкого кишечника могут поступать с

кровью в печень и, в зависимости от печеночного клиренса,

участвовать в системной циркуляции и попадать в другие орга-

ны.Они не могут, как и эндогенные, липидорастворимые вещест-

ва, выделяться почками, а после гломерулярной фильтрации

вследствие их растворимости в липидах подвергаться в каналь-

цах почек обратной диффузии.

Обезвреживание (биотрансформация) липидорастворимых ве-

ществ достигается, как правило, в две фазы, посредством пе-

реведения их в водорастворимые метаболиты.В фазе 1 обезвре-

живанию подвергаются липидорастворимые вещества окислению,

восстановлению или гидролизу.Продукты реакции в фазе 1

обезвреживания нередко в фазе 2 подвергаются реакциям конъ-

югации.Таким образом, возникают водорастворимые конъюгаты,

которые выделяются почками или в желчь.Как правило, токси-

ческие вещества проходят обе фазы обезвреживания, ло того,

как они в виде конъюгатов элиминируются из организма челове-

ка.

Посредством ферментативных реакций фазы 1, таких как

окисление, восстановление или гидролиз, функциональные груп-

пы, такие как, например, гидроксильные группы, переводятся в

липидорастворимое состояние.Важнейшая ферментативная система

фазы 1 обезвреживания - это цитохром-Р450-монооксигеназная

система.Она локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и

состоит из двух ферментов; НАДФН-цитохром-Р450-редуктазы и

цитохрома Р450.Окисление органических соединений посредством

цитохром-Р450-монооксигеназной системы в качестве фазы 1

обезвреживания достигается посредством размещения подлежаще-

го обезвреживанию соединения на активном центре цитохрома

Р450.Цитохром-Р450 представляет собой содержащий гем фер-

мент, который ответственен за активирование кислорода и при-

соединение кислородного атома в органическое соединение при

образовании гидроксисоединение (рис.34.14).Восстановительные

эквиваленты поставляются НАДФН-цитохром Р450-редуктазой,

причем НАДФН переводится в НАДФ+.Таким образом, цитохром-

Р450-монооксигеназная система играет центральную роль не

только при обезвреживании чужеродных веществ, но также и при

биосинтезе стероидных гормонов и желчных кислот.Возникающие

таким образом гидроксилированные продукты фазы 1 обезврежи-

вания могут, наконец, подвергаться реакциям конъюгации фазы

2 обезвреживания, например, глюкуронированию (рис.34.14).

Из реакций конъюгации при обезвреживании эндогенных

(табл.34.4) и экзогенных веществ глюкуронирование у людей

является самым важным процессом.При этой реакции конъюгации

посредством УДФ-глюкуронилтрансферазы глюкуроновая кислота

от УДФ-глюкуроновой кислоты переносится на чужеродное ве-

щество или эндогенное вещество (билирубин, желчные кислоты,

стероидные гормоны) при освобождении УДФ (12,54).

Поскольку конъюгаты глюкуроновой кислоты растворимы в

воде, посредством глюкуронирования, которое возможно как в

печени, так и вне печени (53,56), элиминация липидораствори-

мых веществ становится возможной через почки и желчь.

Биотрансформация при заболеваниях печени.

В то время как рпи легком гепатите или при активности

ферментов биотрансформации в печени незначительно отличаются

от контролей , у больных с тяжелым гепатитом и тяжелым ак-

тивным хроническим гепатитом или циррозом печени наблюдается

понижение цитохрома-Р450 в печени.Также активность УДФ-глю-

куронилтрансферазы желчных кислот печени человека понижается

при циррозе печени (56).По этой причине при тяжелых заболе-

ваниях печени, в особенности, при циррозе печени, метаболизм

и элиминация лекарств могут быть значительно понижены.При

заболеваниях печени, тем не менее, изменяется не только би-

отрансформация медикаментов, но могут также необратимо меди-

каменты повреждать печень.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Экологические факторы, вызывающие заболевания пече-

ни,весьма разнообразны. В то же время можно выделить нес-

колько основных групп:

ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ

Основным инфекционным этиологическим фактором, вызыва-

ющим повреждение печени, являются вирусы. В настоящее время

известны пять вирусов, вызывающих развитие вирусных гепати-

тов.

1. Вирус гепатита А.

2. Вирус гепатита В.

3. Вирус гепатита ни А ни В:

а) вирус гепатита С;

б) вирус спорадического гепатита ни А ни В;

в) вирус эпидемического гепатита ни А ни Б.

Эти вирусы обладают прямой гепатотропностью и оказыва-

ют прямое воздействие на гепатоциты. Другие виды вирусов при

их циркуляции в крови могут оказывать влияния на печень,

приводя при этом к печеночной симптоматики которая присоеди-

няется к основному заболеванию (инфекционному мононуклеозу,

жельой лихорадке, цитомегалии, герпесу и некоторым видам эн-

теровирусной инфекции).

Бактерии, как правило, не приводят к развитею собс-

твенно заболеваниям печени, но могут нарушать ее функции и

появлению различных печеночных синдромов. Выражение заболе-

ваниея отмечаются при лептоспирозе, токсоплазмозе, бруцеле-

зе. Хронические заболевания печени развиваются при туберку-

лезе, сифилисе.

Грибковые поражения печени, как правило, вторичны,то-

есть возникают на фоне какого-то другого заболевания.

Можно говорить о паразитарном поражении печени, напри-

мер, эхинококком, или желчевыводящей путей, например, опис-

торхиями. Можно назвать поражения печени при аскаридозе,

амебиазе.

ТОКСИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Роль токсического этиологического агента могут играть

очень многие вещества неорганической и органической природы.

К первым относятся некоторые металлы металлоиды, а

также их соединения. Например, бериллий, золото, фосфор,

мышьяк, кобальт и другие.

К естественным органическим гепатоттоксическим агентам

можно отнести токсины растений - иктерогенин; микотоксины -

афлатоксин; некоторых бактерий - эндотоксины.

Среди искусственных органических соединений наибольшее

значение имеют галогеновые производные алканов, олефинов и

ароматических соединений, а также нитро- и аминоароматичес-

кие соединения.

Что касается медикаментов, то лишь немногие из них об-

ладают истинной гепатотоксичностью. Например, тетрациклин,

гризеофульвин и другие. Вместе с тем, известно несколько со-

тен лекарств, с большим или меньшим постоянством вызывающих

повреждение печени. Это их действие, в большинстве случаев,

обусловлено не собственно гепатотоксическим эффектом, а изв-

ращенной реакцией организма на введение препарата.

Следовательно, можно выделить два типа повреждения пе-

чени токсического характера:

1. Прямое повреждающее действие этиологического агента;

2. Повреждения опосредованные реакциями гиперчувствительнос-

ти.

Первые - прямое повреждение "предсказуемо", поскольку

развивается, как правило, у всех индивидуумов при введении

определенной дозы действующего агента. Их еще называют "до-

зозависимыми" повреждениями печени.

Поражение такого рода вызывают, как правило, промыш-

ленные органические и неорганические яды.

Повреждение печени, развивающееся в связи с гиперчувс-

твительностью к этиологическому агенту, может быть обуслов-

лено:

1) иммунными реакциями гиперчувствительности немедлен-

ного типов;

2) метаболическими реакциями или идиосинкразией, то

есть, генетически обусловленным аномальным метаболизмом хи-

мических соединенй.

Эти поражения называют также "непредсказуемыми" и "не-

дозозависимыми".

Поражения подобного типа чаще жругих вызываются ле-

карственными средствами, например, фторотан, альфа-метилдо-

фа, сульфаниламиды.

АЛКОГОЛЬ также является важным этиологическим фактором

в развитии заболеваний печени. Алкоголь непосредственно по-

ражает гепатоциты, хотя и доказано его сенсибилизирующее

влияние на печень по отношению к действию других гепатоток-

синов.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ

Сюда прежде всего можно отнести белковую несбалансиро-

ванность питания. Достаточным считается содержание белка в

пищевом рационе около 15-20%. Если в пище содержится белка

менее 8%, а тем более при сочетании с дефицитом цистеина или

витамина Е, то это может привести к жировой инфильтрации пе-

чени с последующим переходом в жировую дистрофию.

ИММУНОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Особенности строения печени, прохождение через нее

токсических веществ и их детоксикация, большое содержание

клеток РЭС создают условия для повреждения печеночной ткани

и развитию аутоиммунных заболеваний. Аллергические гепатиты

развиваются при парентеральном введении сыворотки, вакцин,

при пищевой и лекарственной аллергии.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Поскольку печень выаолняет такое огромное количество

функций, то это требует высокого уровня кровоснабжения. на-

рушения печеночного кровотока (и притока и оттока крови)

приводит к развитию гипоксии гепатоцитов и их последующих

гибели и замещения их соединительной тканью.

ФАКТОРЫ, МЕХАНИЧЕСКИ ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ

ОТТОКУ ЖЕЛЧИ

Сюда можно отнести закупорку желчных путей, что приво-

дит к желчной гипертензии и разрыву желчных ходов, поврежде-

нию гепатоцитов.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Работами Тареева и Давыдовского установлено, что на

любое повреждающее воздействие печень отвечает стандартной

реакцией, в которой можно выделить ряд фаз:

1. Фаза нарушения энергитики и биохимизма.

Раньше всего повреждаются наиболее чувствительные

субструктуры гепатоцитов - эндоплазматический ретикулум, ми-

тохондрии, лизосомы. (Рассказать нарушение метаболизма в ге-

патоците !!!).

2. Фаза регенерации печеночной ткани.

Активирующий сигнал на восстановление массы печени

воспринимается не только гепатоцитами, но соединитель-

но-тканными элементами, следовательно, параллельно идут про-

цессы образования и гепатоцитов и соединительной ткани. Со-

отношение этих двух элементов регенерации зависит от многих

факторов: массы поврежденной ткани, уровня повреждения пече-

ночной дольки, активности патологического процесса в печени,

условий кровоснабжения поврежденных участков паренхимы.

3. Фаза склероза.

До настоящего времени естественно научная классифика-

ция болезней печени не разработана, так как не удается найти

единый принцип, на основании которого можно было бы сгруппи-

роваться все многообразие болезней печени.

Трудность заключается в том, что основные критерии

систематизации болезней - этиологический, патогенетический,

морфологический, клинический - при болезнях печени взаимно

переплетаются. С одной стороны, различные этиологические

факторы вызывают один и тот же клинико-морфологический тип

поражения органа, а с другой - один и тот же причинный фак-

тор ответственен за различные клинико-морфологические формы.

Пример: много причин - гепатит; лекарства - гепатит, гепатоз

и т.д.

Кроме того, одно заболевание может проходить опреде-

ленную эволюцию, переходя из одной нозологической формы в

другую.

Пример: жировой гепатоз - хронический гепатит - цирроз.

В предлагаемой Вам классификационной схеме положены

три обобщенных критерия: 1) этиологический и патогенетичес-

кий; 2) морфологический и 3) клинический.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

 2А. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (нозологические формы):

1. ПОРОКИ положения и формы печени.

2. ДИФФУЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:

1) Гепатиты (болезни воспалительного характера):

- инфекционные;

- токсические (включая лекарственные и алкогольные):

а) острые;

б) хронические.

2) Гепатозы (болезни дистрофического и обменного ха-

рактера):

- наследственные (обменные);

- токсические (включая лекарственные и алкогольные).

а) острые;

б) хронические.

3) Циррозы;

4) Фиброз.

3. ОЧАГОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:

1) Опухоли;

2) Абсцесс;

3) Кисты.

4. БОЛЕЗНИ СОСУДОВ ПЕЧЕНИ.

 2Б. ПЕЧЕНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ (поражение печени при других заболе-

 2ваниях и состояниях):

1. Нарушение печени при беременности;

2. Поражение печени при инфекциях и инвазиях:

1) Вирусные инфекции;

2) Бактериальные инфекции;

3) Микозы;

4) Протозойные инфекции;

5) Гельминтозы.

3. Поражение печени при болезнях внутренних органов и

системных заболеваниях:

1) Желудка, кишечника, желчевыводящих путей, поджелу-

дочной железы;

2) При сердечно-сосудистой недостаточности;

3) Эндокринной системы;

4) Органов кроветворения;

5) Соединительной ткани;

6) Саркоидозе.

Представленная классификация хорошо согласуется с пе-

речнем болезней печени, включенным в их стандартную номенк-

латуру, разработанную Всемирной ассоцией по изучению болез-

ней печени.

В настоящее время широкое распространение получил

синдромальный принцмп классификации нарушений функции печени.

Выделяют следующие печеночные синдромы:

z1. Цитолитический синдром;

2. Мезенхимально-воспалительный синдром, синдром повышенной

активности мезенхимы, иммуновоспалительный синдром;

3. Холестатический синдром, синдром нарушения секреции и

циркуляции желчи.

4. Синдром портокавального шунтирования печени, синдром

"отключения" печени, синдром портальной гипертензии;

5. Синдром печеночной недостаточности, гепатодепрессивной

синдром, гепатопривный синдром;

6. Синдром регенерации и опухолевого роста.

ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Цитолитический синдром возникает вследствие нарушения

структуры клеток печени, в первую очередь гепатоцитов. Эти

повреждения иногда ограничиваются только клеточными мембра-

нами, чаще распространяются на цитоплазму и могут охватывать

отдельные клетки в целом. Все же главным в цитоплазме следу-

ет считать нарушение проницаемости клеточных мембран. Обычно

на начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного

слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление

липидов) и оболочка гепатоцита становится более проницаемой

для ряда субстанций, в первую очередь внутриклеточных фер-

ментов. Важно подчеркнуть, что цитолиз в типичной ситуации

не тождественен некробиозу клетки. Когда цитолиз достигает

степени некробиозы, в клинической практике пользуются терми-

ном "некроз". Цитолитический процесс может поражать незначи-

тельное количество гепатоцитов, но нередко бывает более

распространенным, захватывая огромное количество однородных

клеток.

Цитолиз - один из основных показателей активности па-

тологического процесса в печени. Установление причин цитоли-

за играет важную роль в понимании сущности патологического

процесса.

В патогенезе цитолитического синдрома важную роль иг-

рают повреждение мембран митохондрий, лизосом, зернистой ци-

топлазматической сети и, собственно клеточной мембраны.

Поражение митохондрий ведет к извращению процессов

- 41 -

окислительного фосфорилирования, вследствие чего падает кон-

центрация АТФ. Значительное снижение энергопродукции сопро-

вождается нарушением структуры и функции.

Важнейшую роль в цитолитическом синдроме играют гидро-

лазы лизосом. При повреждении лизосомальных мембран гидрола-

зы выходят в цитоплазму и оказывают деструктивное действие

на органеллы гепатоцитов. Но активация лизосомальных гидро-

лаз происходит на поздних этапах цитолитического синдрома.

Повреждение зернистой цитоплазматической сети - харак-

терная черта поражения гепатоцитов под воздействием различ-

ных факторов. При этом нарушается синтез структурных и функ-

циональных белков.

Важнейшую роль в патогенезе цитолитического синдрома

играет поражение клеточной мембраны. оно сопровождается как

быстрой потерей внутриклеточных компонентов - электролитов

(в первую очередь калия), ферментов, которые выходят во

внеклеточное пространство, так и повышение содержания в

клетке электролитов, присутствующих в высокой концентрации

во внеклеточной жидкости (натрия, кальция). Внутриклеточная

среда резко изменяется. Это ведет к расстройству отдельных

процессов в клетке. При этом особое значение имеет повышение

внутриклеточной концентрации кальция, которое усугубляет по-

ражение клеточных мембран и органелл. Тонкие молеклярные ме-

ханизмы повреждения клеточных мембран при развитии цитолити-

ческого синдрома еще изучаются. Не вызывает сомнения, что

различные повреждающие факторы оказывают при этом разное

действие. Имеют место ПОЛ, денатурация белка, нарушение ком-

позиция белка, нарушение композиции полисахаридов и другие

процессы.

остановимся на значение ПОЛ в развитии цитолитического

синдрома:

1. Так как субстратом ПОЛ являются ненасыщенные жирные кис-

лоты мембранных липидов, то усиление ПОЛ меняет физи-

ко-химические свойства липидного слоя мембраны и тем са-

мым усиливает ее проницаемость;

2. Образовавшиеся активные кислородные радикалы могут приво-

дить к нарушению белковых структур клеточной мембраны,

усугобляя нарушения проницаемости;

- 42 -

По этипатогенетическому признаку различают несколько

вариантов цитолитического синдрома:

1. Преимущественно токсический (цитотоксический) цитолиз -

прямое повреждающее действие этиологического агента:

1) вирусный;

2) алкогольный;

3) лекарственный.

2. Иммуноцитолиз - действие этиологического агента опосреду-

ется иммунопатологическими реакциями:

1) вирусное, алкогольное или лекарственное поражение;

2) аутоиммунный.

3. Гидростатический цитолиз:

1) при развитии желчной гипертензии;

2) при развитии гипертензии в системе печеночных вен.

4. Гипоксический цитолиз (синдром "шоковой печени" и др.);

5. Опухолевый цитолиз;

6. Нутритивный цитолиз:

1) при резком дефиците энергетической ценности пищи (об-

щее голодание);

2) при выраженном дефиците отдельных компонентов питания

(недостаток цистита, альлфа-токоферола и т.д.).

ИНДИКАТОРЫ цитолитического синдрома: аминотрансферазы, изо-

цитратдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназа.

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Большинство острых, а также активных хронических забо-

леваний печени протекают не только с цитолитическим синдро-

мом, но и с повреждением мезенхимы и стромы печени, что и

составляет сущность мезенхимально-воспалительного синдрома.

В развитии этого синдрома большая роль принадлежит

взаимодействию мезенхимальной системы с поступающими вред-

носными веществами и микроорганизмами из кишечника. Часть из

них являются антигенами. Антигенная стимуляция кишечного

происхождения наблюдается и внормальных условиях, но особо

значительных размеров она достигает при патологических сос-

- 43 -

тояниях.

Антигенная стимуляция, естественно, касается не только

элементов печени, более того, в нормальных условиях ее вне-

печеночный компонент немного превосходит печеночный. Однако

при многих заболеваниях печени резко возрастает роль пече-

ночного компонента. Наряду с "традиционными" участниками

(купферовскими клетками и пр) антигенного ответа активная

роль в его возникновении принадлежит лимфоцитрано-плазмати-

ческим и макрофагальными элементами, входящих в инфильтраты,

прежде всего, портальных трактов.

В результате реакции мезенхимальных элементов, а также

компонентов мощных инфильтратов, локализованных в портальных

трактах и самих дольках, возникают различные нарушения гумо-

рального и клеточного иммунитета.

Мезенхимально воспалительный синдром является выжением

процессов сенсибилизации иммунокомпетентных клеток и актива-

ции ретикуло-эндотелиальной системы в ответ на антигенную

стимуляцию. ММезенхимально-воспалительный синдром определяет

активность патологического процесса, его эволюцию и предс-

тавляет собой сложную биологическую реакцию приспособитель-

ного характера, направленную на устранение соответствующих

паогенных воздействий.

Следствием антигенной стимуляции иммунокомплектных

клеток является иммунный ответ, который представляет собой

результат кооперативного взаимодействия Т, В-лимфоцитов и

макрофагов. иммунноый ответ обеспечивает локализацию, разру-

шение и элиминацию агента, несущего чужеродные для организма

антигены.

ИНДИКАТОРЫ мезенхимально-воспалительного синдрома:

осадочные реакции (тимоловая и сулемовая пробы), иммуногло-

булины, антитела к тканевым и клеточным элементам (нуклеар-

ные, гладкомышечные, митохондриальные), бета-2-микроглобу-

лин, оксипролин-пролин, проколлаген-111-пептид.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Холестатический синдром характеризуется либо первич-

ным, либо вторичным нарушением секркции желчи. Под первичным

- 44 -

нарушением секркции желчи подразумевают повреждение собс-

твенно желчесекретирующих механизмов гепатоцитов. Вторичное

нарушение секреции желчи развивается в случаях желчной ги-

пертензии, которая в свою очередь связана с препятствиями

нормальному току желчи в желчевыводящих путях.

В клиническом плане следует различать два вида холестаза:

1. Желтушный (более 95% всех случаев холестаза);

2. безжелтушный (несколько менее - 5% случаев).

Пока не общепризнано существование безжелтушной формы

холестаза. Безжелтушный холестаз - предстадия желтушного хо-

лестаза, например, при первичном билиарном циррозе безжул-

ташная стадия может длиться много месяцев и даже лет.

Изучение патогенеза холестатического синдрома показы-

вает, что секреция желчи требует от гепатоцита большой зат-

раты энергии и содружественной четкой работы пластинчатого

комплекса, лизосом, эндоплазматической сети и мембраны били-

арного полюса клетки. Нормальная желчь включает: 0.15% хо-

лестерина, 1% желчно-кислых солей, 0.05% фосфолипидов и 0.2%

билирубина.

Нарушение нормальных соотношений компонентов желчи де-

лает невозможным образование желчной мицеллы, а только ми-

целла обеспечивает оптимальное выведение из гепатоцитов всех

составляющих, так как большинство этих компонентов плохо

растворимы в воде. Ряд причин способствует нарушению нор-

мальных соотношений компонентов желчи. Чаще в их основе ле-

жат патологические сдвиги в обмене холестерина. Гиперпродук-

ция холестерина возникает по разным причинам:

1. Гормональные нарушения:

- гиперпродукция плацентарных (гормонов);

- гиперпродукция тестостерона;

- гипер- или гипопродукция эстрогенов.

Например, 3 триместр беременности, при приеме оральных

контрацептивов, лечение андрогенами.

2. Нарушение нормальной печеночно-кишечной циркуляции холес-

терина, желчных кислот и других липидов.

Например, наиболее частой причиной бывает подпеченочная

желтуха.

По тем же причинам в тесной связи с гиперхолестерине-

- 45 -

мией происходит гиперпродукция желчных кислот. Естественно,

это касается первичных, то есть вырабатываемы печенью желч-

ных кислот - холевой и хенодезоксихолевой. В этой ситуации

наиболее интенсивно продуцируется хенодезоксихолевая кисло-

та, избыток которой сам по себе способствует холестазу.

Ряд факторов (вирусный гепатит, алкоголь, ряд ле-

карств) вызывает развитие холестатического синдрома, но точ-

ный механизм его возникновения ясен не во всех деталях.

Желтушный холестатический синдром представлен тремя

разновидностями: первые два касаются внутрипеченочного хо-

лестаза, третья - внепеченочного, традиционно именуемого об-

турационной желтухой.

При обеих разновидностях внутрипеченочного холестаза

нарушается секреция холестерина, желчных кислот и билирубина

в желчных капиллярах. Происзодит это в результате либо пря-

мого нарушения секреции желчи гепатоцитом (1-й тип), либо

нарушении реабсорбции воды и других преобразований желчи в

мельчайших желчных ходах (2-й тип).

Основными факторами патогенеза внутрипеченончного хо-

лестаза на уровне гепатоцитов являются:

а) снижение проницаемости мембран, в частности, при нараста-

нии в них соотношения холестерин/фосфолипиды и замедление

скорости метаболических процессов;

б) подавление активности мембраносвязанных ферментов

(АТФ-азы и других, принимающих участие в процессах транс-

порта через мембрану);

в) перераспределенеие или снижение энергетических ресурсов

клетки со снижением энергетического обеспечения экскре-

торной функции;

г) снижение метаболизма желчных кислот и холестерина.

Характерными примера холестаза 1-го типа являются гор-

мональные, лекарственные (тестостероновые) жнлтухи.

первичным патогенетическим звеном внутрипеченочного

холестаза на уровне желчных ходов является, по видимому, на-

рушение экскреции протоковой фракции желчи. Это может быть

связано с токсическим действием компонентов желчи, в част-

ности, литохолевой кислоты, которая разобщает окислительное

фосфорилирование и ингибирует АТФ-азу и тем самым блокирует

- 46 -

транспорт электролитов. Блокировка может нарушать формирова-

ние и экскрецию желчи на уровне желчных ходов, так как про-

токовая фракция желчи формируется в основном из жидкости,

обогощенной электролитами. Это может привести к сгущению

желчи и образованию так называемых желчных тромбов.

Примером холестаза 2-го типа является аминозиновая,

медикаментозная желтуха.

3-ий тип представлен так называемой внепеченочной, а

точнее, подпеченочным холестазо и связан с непеченочной об-

турацией желчных путей: он возникает в результате механичес-

кого препядствия в области печеночного или общего желчного

протоков. Классическим примером такой разновидности является

сдавление опухолью паралатеральной зоны или закупорка камнем

общего желчного протока. особенно выраженный и длительный

холестаз приводит к комплексу метаболических нарушений - хо-

лемии.

ИНДИКАТОРЫ холестатического синдрома: щелочная фосфо-

таза, кислая фосфотаза, 5-нуклеотидаза, повышение желчных

кислот и холестерина в крови, билирубинемия.

СИНДРОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Портальная гипертензия - повышение давления в бассейне

второй вены, связанной с наличием препятствия оттоку крови

(блок). В зависимости от локализации блока выделяют следую-

щие формы поратльной гипертензии:

1. Постгепатическую (надпеченочную) - связана с препятствием

во внеорганных отделах печеночных вен или в нижней полой

вене проксимальнее места впадения в нее печеночной вены.

 2Примеры: 0 синдром Бада-Киари, врожденное мембранозное за-

ращение нижней полой вены, первичные сосудистые опухоли

(лейомиома и другие), повышение давление в нижней полой

вене при сердечной правожелудочковой недостаточности.

2. Внутрипеченочную - связана с блоком в самой печени.

 2Пример: 0 циррозы печени, хронический алкогольный гепатит,

веноокклюзионная болезнь и т.д.

Внутрипеченочный блок в свою очередь подразделяется на:

а) постсинусоидальный (пример выше);

- 47 -

б) парасинусоидальный (хронический гепатит, массивная жиро-

вая печень);

в) пресинусоидальный (гепатоцеребральная дистрофия, первич-

ный билиарный цирроз, метостазы а печени и другие);

3. Прегепатическую (подпеченочную) - связана с препятствием

в стволе воротной вены или ее крупных ветвей.

 2Примеры: 0 тромбоз воротной вены, сдавление воротной вены

опухолью и т.д.

Основным патогенетическим фактором синдрома портальной

гипертензии является механическое препятствие оттоку крови.

Наиболее характерное следствие портальной гипертензии -

образование колатералей между бассейном вортной вены и сис-

темным кровотоком.

При прегепатической портальной гипертензии развиваются

портальные аанастомозы, восстанавливающие ток крови из отде-

лов портальной системы, расположенных ниже блока, во внутри-

печеночные ветви портальной системы.

При внутри- и надпеченочной портальной гипертензии

анастомозы обеспечивают отток крови из системы воротной вены

в обход печени в бассейн верхней или нижней полой вены.

Шунтирование крови в обход печеночной паренхимы по су-

ти означает частичное функциональное отключение печени, пос-

ледствия которого для организма весьма многообразны. К важ-

нейшим из них относятся:

1. Бактериемия (результат выключения РЭС печени), обусловли-

вающая повышенный риск "метастатической" инфекции.

2. Эндотоксемия.

3. Гиперантигенемия - перегрузка антигенным материалом ки-

шечного происхождения иммунной системы организма.

С повышением давления в воротной вене связана и обра-

зование асцита. Чаще он встречается при постгепатической и

внутригепатической портальной гипертензии.

Какие же факторы способствуют образованию асцита?

1. Повышение лимфопродукции в печени, связанное с блокадой

оттока венозной крови из печени.

- 48 -

2. Падение коллидно-осмотического давления плазмы, связан-

ное, в первую очередь, со снижением синтеза альбуминов

печенью.

3. Изменение гормонального обмена - вторичный альдостеронизм.

4. Нарушение функции почек, связанное с нарушением оттока

крови из почек.

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Понятие "недостаточность" до настоящего времени не

имеет удовлетворительного определния. Применительно к печени

этим термином обычно обозначают различные степени поврежде-

ния органа с выпадением его функции, приводящих к ухудшению

общего состояния организма.

"Недостаточность" в общем виде можно определить как

состояние при котором имеется несоответствие между потреб-

ностями организма и возможностями органа.

термин "печеночноая недостаточность" в настоящее время

служит для обозначения разных состояний, порой несопостови-

мых. Так, Х.Х.Мансуров (1972) под печеночной недостаточ-

ностью понимает нарушение какой-то одной или нескольких

функций печени. Другие авторы (Шерлок и др.) с печеночной

недостаточностью обязательно связывают появление мозговой

симптоматики или неврологических симптомов, третьи - только

развитие прекоматозного или коматозного состояния. А.Ф.Блю-

гер (1975) под печеночной недостаточностью понимает как

собственно печеночные, так и вторичные церебральные расс-

тройства.

ПРИЧИНЫ, вызывающие развитие печеночной недостаточнос-

ти, можно объединить в пять групп:

1. Заболевание печени - острые и хронические гепатиты, пор-

тальный, постнекротический и билиарный циррозы печени,

альвикоккоз, злокачественные новообразования печени и

другие. Печеночная недостаточность является основным про-

явлением перечисленных страданий, определяет их клиничес-

кую картину и изменения биохимических показателей.

2. Обструкция желчных протоков - желчекаменная болезнь, опу-

холь печеночного или общего желчного протоков, опухоль

- 49 -

или стеноз фатерова соска, опухоль головки поджелудочной

железы и другие.

Повышение давления в желчных протоках приводит к развитию

желчной гипертензии и нарушению секреции гепатоцитами.

Это в свою очередь приводит к нарушению крово- и лимфооб-

ращения в печени, изменениям органной микроциркуляции.

Вся совокупность указанных факторов ведет к развитию

дистрофических изменений в гепатоцитах и билиарному цир-

розу печени.

3. Заболевания других органов и систем - сосудов и сердца,

системные заболевания соединительной ткани, эндокринные и

инфекционные болезни.

В большинстве случаев печеночная недостаточность возника-

ет при хроническом течение таких заболеваний.

4. Отравление гепатотопным токсическими веществами четырехх-

лористый углерод, бензол, фторотан, яды грибов и другие.

нередко токсическими веществами являются относительно ин-

дифферентные лекарственные препараты (антибиотики, амина-

зин и др.).

5. Экстремальные воздействия на организм - обширные травмы,

ожоги, шок, обширные кровопотери, массивное переливание

крови, тяжелые гнойные осложнения и другие.

При развитии печеночной недостаточности в клинической

практике наибольший удельный вес имеют 1, 2 и 3 группы при-

чин.

Многообразие функций печени и их раздельное поврежде-

ние делает необходитмиым при определении "печеночная недос-

таточность" уточнять комплекс пораженных функций. На основа-

нии этого синдромом печеночной недостаточности можно разде-

лить на несколько форм:

1. Печеночно-клеточная желтуха.

В основе изменений лежит возвращение билирубина в кровь

после его кньюгации и нарушение захвата свободного били-

рубина гепатоцитами. Такие изменения происходят из-за на-

рушений самих гепатоцитов. В отличии от холестаза при пе-

ченочно-клеточной желтухе нет изменения в обмене липидов.

2. Преимущественное нарушение белковосинтетической функции.

- 50 -

В основе поражения лежит нарушение образования белков (в

частности, альбуминов) и нуклеиновых соединений, играющих

роль коферментов и обеспечивающих нормальный обмен ве-

ществ в организме происходят резкие изменения: снижается

содержание альбуминов в плазме и, следовательно, снижает-

ся онкотическое давление плазмы; повышается уровень сво-

бодных аминокислот, аминного азота, развивается аминоаци-

дурия.

3. Геморрагический диатез.

В основе геморрагических расстройств лежит нарушение син-

теза прокоагулянтов. Определенную роль играет также не-

достаточная инактивация фибринолиза. В крови снижается

количество фибриногена, протромбина, проакцилирина, про-

конвертина, плазминогена; повышается уровень свободных

аминокислот, аминного азота, развивается аминоацидурия.

Печеночная недостаточность может сопровождаться нару-

шением подавляющего большинства функций, такое состояние

обозначают термином "субтотальная печеночная недостаточ-

ность".

З.И.Гальперин отдельно выделяет ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНУЮ или

ПЕЧЕНОЧНО-МОЗГОВУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.

Прогрессирование патологического процесса в печени

приводит к развитию новой клинической симптоматики, выражаю-

щейся в появлении комплекса психических и неврологических

расстройств, потери сознания с развитием коматозного состоя-

ния.

Большинство авторов (Хазанов А.М., Мансуров Х.Х.) вы-

деляют две основные формы гепатоцеребральной недостаточнос-

ти, называя ее печеночной:

1. Эндогенная, при которой роль принадлежит нарушениям в са-

мой печени при поражении ее паренхимы (печеночно-клеточ-

ная недостаточность).

2. Экзогенная (порто-кавальная), обусловленная в основном

сбросом богатой аммиаком крови в общий круг кровообраще-

ния. Развивается при выраженной портальной гипертензии,

когда большая часть портальной крови сбрасывается через

порто-кавальные шунты в общий кровоток.

- 51 -

Подавляющее число гепатологов разделяют гепатоцереб-

ральную недостаточность на три стадии, выделяя в каждой из

них главные признаки:

1 стадия - стадия эмоционально-психических расстройств.

2 стадия - стадия неврологических расстройств с нарушением

сознания.

3 стадия - стадия отсутствия сознания (комы).

Механизмы развития печеночнной комы носят сложный ха-

рактер и изучены далеко не полностью. Современное представ-

ление о печеночной коме возникло на основании представления

о той важной роли, которую печень играет в обезвреживании

различных веществ, поступающих из кишечника в кровь.

Общепризнано, что клиническая картина комы определяет-

ся токсическим повреждением головного мозга. Однако, какие

именно химические вещества обусловливают это повреждение и

образуются ли они вне головного мозга и проникают в спино-

мозговую жидкость или образуются в самом мозгу, остается не

сным.

Большинство гипотез обсуждают нарушения метаболизма

аммиака в патогенезе комы. Аммиак образуется во всех тканях,

где происходит обмен белков и аминокислот. Однако наибольшее

его количество поступает в кровеносное русло из желудоч-

но-кишечного тракта.

Помимо этого, при печеночной коме наблюдается увеличе-

ние содержание в крови других веществ, возникающих в процес-

се белкового обмена: аминокислот и продуктов их обмена - фе-

нолов, индолов, амино; производных пировиноградной и молоч-

ной кислот - ацетоина и 2,3-бутиленгликоля.

У больных печеночной комой отмечается значительное по-

вышение содержания в крови низкомолекулярных жирных кислот -

масляной, капроновой, валериановой, которрые также рассмат-

риваются как церебротоксические субстанции.

При печеночной коме наблюдается повышение содержания в

крови прямого и непрямого билирубина, конъюгированных и не-

конъюгированных желчных кислот, особенно,хенодезоксихолевой.

Обсуждается значение нарушения электролитного обмена и

кислотно-основного равновесия в патогенезе печеночной комы.

- 52 -

При экзогенной коме отмечают гипокалиемию и снижение внут-

риклеточного уровня калия, гипокалиемический внеклеточный

алкалоз в сочетании с внутриклеточным ацидозом. Считают, что

это способствует усилению токсического действия аммиака.

Таким образом, при гепатоцеребральной недостаточности

имеет место накопление в крови различных церебротоксических

веществ. Для экзогенной комы характерно нарастание уровня

аммиака, для эндогенной - других промежуточных продуктов об-

мена веществ. Для экзогенной характерно нарастание уровня

аммиака, для эндогенной - других промежуточных продуктов об-

мена веществ: ароматических и серусодержащих аминокислот,

пировиноградной, молочной, кетоглутаровой и лимонной кислот,

ацетона, 2,3-бутиленгликоля, низкомолекулярных жирных кислот.

В последнее время накопилось достаточно данных, раск-

рывающих взаимоотношения печени и головного мозга. Результа-

ты этих исследований в основном могут быть сведены к трем

наиболее распространенным в настоящее время концепциям, ко-

торые пытаются объяснить механизмы церебральных нарушений

при печеночной коме:

1. теория ложных мозговых переносчиков.

2. Теория сниженного энергометаболизма.

3. Теория прямого мембранного нейроэффекта.

Согласно ПЕРВОЙ теории, в качестве ложных мозговых пе-

реносчиков выделяют: биогенные амины - октопамин, бета-фени-

лэтиамин; некоторые низкомолеклярные жирные кислоты - масля-

ная, валериановая, капроновая; аминокислоты - фенилаланин,

триптофан. Указанные соединения при печеночной коме могут

аккумулироваться в центральной нервной системе, вытесняя

нормальные нейромедиаторы, и блокировать генерацию и прове-

дение нервных импульсов.

Согласно ВТОРОЙ теории - теории сниженного энергомета-

болизма, при печеночной коме происходит снижение потребления

кислорода клетками головного мозга, что приводит к снижению

образования энергии в форме АТФ. Кроме того, отмечается по-

вышение активности ферментов класса АТФ-аз. А также, имеет

место нарушение включения пировиноградной кислоты в цикл

Кребса, что в еще большей степени усугубляет энергодефицит.

Таким эффектом обладает аммиак и альфа-кетоглутаровая кисло-

- 53 -

та.

ТРЕТЬЯ теория - теория прямого мембранного нейроэффек-

та, связана с действием церебротоксинов на трансмембранный

потенциал нервных клеток путем изменения активности нат-

рий-калиевой АТФ-азы, что может привести в входу внутрь

клетки избытка натрия и калльция.

ЖЕЛТУХИ

Под ЖЕЛТУХОЙ понимают желтое окрашивание кожи, склер и

слизистых оболочек в результате пропитывания тканей желчными

пигментом - билирубином. Желтуха, связанная с гипербилируби-

немией, является истинной желтухой. Гораздо реже встречаются

так называемые ложные желтухи. Их основные причины:

1) прокрашивание покровных тканей лекарствами (акрихин и

другие),

2) прокрашивание покровов естественными пищевыми красителями

(морковь, тыква и т.д.).

Предлагаю Вам деление желтух, представленное в моног-

рафии А.И.Хазанова:

1. Надпеченочные (гемолитические анемии).

2. Внутрипеченочные:

- паренхиматозно-микросомальные (синдром Жильбера),

- паренхиматозно-цитолитические (острые гепатиты, хрони-

ческие активные гепатиты, обострение циррозов печени,

"шоковая печень"),

- паренхиматозно-экскреционные (синдром Дабина-Джонсона),

- паренхиматозно-холестатические (острый лекарственный

гепатит с холестазом - тестостероновый),

- канализационно-холестатический (острый вирусный, алко-

гольный гепатиты с холестазом, первичный билиарный ге-

патит с холестазом, первичный билиарный цирроз печени).

3. Подпеченочные (канализационно-обструкционные).

Патофизиология гипербилирубинемии

(желтуха).

Поскольку билирубин образуется при распаде гема, он за-

бирается из крови печенью, в печени коньюгируется с глюкуро-

- 54 -

новой кислотой и в виде в виде коньюгированного билирубина

выделяется в желчь, а также при заболеваниях печени появля-

ется снова в крови в больших количествах (рис.34.18), причем

для возникновения гипербилирубинемии предлагается 5 основных

механизмов:

1. Избыточная продукция билирубина;

2. Уменьшение поглощения билирубина печенью из крови;

3. Уменьшение коньюгации билрубина с глюкуроновой кислотой в

печени;

4. Нарушение печеночной секреции коньюгированного билирубина

в желчь;

5. Повышенное обратное выведение билирубина из гепатоцитов

и/или желчных капилляров.

Нормальный уровень билирубина в плазме составляет

0.3-1.0 мг/дл (5-17 мкМ/л) и у здоровых людей структурно он

предстваляет собой неконьюгированный билирубин. Если уровень

в плазме неконьюгированного билирубина составляет от 1 до 14

мг/дл (17-68 мкМ/л), то это является причиной гемолиза и/или

нарушений функций печени. Если уровень билирубина переходит

уровень 4 мг/дл (68 мкМ/л), то это является свидетельством

нарушения функции печени, независимо от того, имеет ли место

одновременно гемолиз или нет, поскольку максимально достижи-

мая скорость образования билирубина (8-кратная норма) не мо-

жет приводить к появлению более высокого уровня в плазме не-

коньюгированного билирубина чем 3.5-4.0 мг/дл (60-68

мМоль/л) (4). Хотя при остром гемолитическом кризе образова-

ние билирубина и, таким образом, уровень неконьюгированного

билирубина в плазме превосходит значение 4 мг/дл (68

мкМоль/л) (например, при серповидноклеточной анемии или при

пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Неконъюгированная гипербилирубинемия.

Неконъюгированная гипербилирубинемия может наблюдается

при:

1. возросшем образовании билирубина вследствие гемолиза или

неэффективного эритропоэза;

2. при нарушении поглощения билирубина печенью;

3. при нарушении конъюгации билирубина в печени.

- 55 -

Повышенное образование билирубина.

Повышенное образование билирубина может иметь место при

гемолизе или при, так называемой, шунтовой билирубинемии.

Гемолиз. В норме ежедневно разрушается около 1% цирку-

лирующего объема крови (около 50 мл) и, таким образом, около

7 г гемоглобина. Поскольку из 1 г гемоглобина, то при физио-

логических условиях ежедневно из гемоглобина образуется при-

мерно 250-300 мг билирубина (78). Благодаря причинам, опи-

санным выше, повышенное образование билирубина в плазме при

гемолизе незначительно. Хотя для гемолитической желтухи по-

вышение неконъюгированного билирубина является характерным,

также концентрации конъюгированного билирубина (< 15% общего

билирубина в плазме) в сыворотке повышается. Это может объ-

ясняться или одновременным нарушением функции печени или при

гемолитическом кризе можно объяснить тем, что количество

имеющегося билирубина превосходит максимум желчного транс-

порта для конъюгированного билирубина в печени. Увеличенный

неконъюгированный билирубин может иметь место также при рас-

паде гематом, например, после тяжелого инфаркта легких или

после травмы.

Шунтовая гипербилирубинемия.

Часть суточного оборота происходит не из распада гемог-

лобина чистых эритроцитов, а или ин печени (посредством

расрпада гема или гемопротеинов) или из костного мозга (пос-

редством распада гема, который не используется для эритропо-

эза или посредством распада незрелых клетое красного ряда).

Это, так называемый, "рано маркированный" билирубин (шунто-

вый билирубин) (72) может составлять до 25% ежедневного обо-

рота билирубина, причем 22% падает на печень в качестве ис-

точника билирубина и только 3% на костный мозг вследствие

неэффективного эритропоэза.

При некоторых болезнях, как талассемия, пернициозная

анемия, или врожденная эритропоэтическая порфирия или при

более редкой идиопатической дизэритропоэтической желтухе мо-

жет возрастать неэффективный эритропоэз, так что увеличенный

распад незрелых клеток эритропоэза может приводить к возрос-

- 56 -

шему образованию "рано маркированного" билрубина с повышени-

ем неконъюгированного билирубина в сыворотке (шунтовая ги-

пербилирубинемия). Не только повышенная продукция билирубина

является причиной подъема неконъюгированного билирубина в

крови, а также нарушение поглощения билирубина печенью и на-

рушение конъюгации билирубина являются причинами хронической

неконъюгированной гипербилирубинемии.

Нарушение поглощения печенью билирубина.

Хотя многочисленные медикаменты могут взаимодействовать

в печени с билирубином в процессе поглощения, наиболее час-

тым нарушением поглощения билрубина в печени является синд-

ром Жильберта.

Синдром Жильберта (юношеская перемежающаяся желтуха).

Этот синдром характеризуется легкой, хронически-перемежаю-

щейся доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинеми-

ей без билирубинурии и без признаков заболевания печени (34).

Частота этого синдрома составляет 3-7%, причем, мужчины

болеют чаще, чем женщины. Желтуха обнаруживается во время

2-го или 3-го десятилетия жизни. Только у 30%, возникает

желтуха, и часто неконъюгированная гипербилирубинемия наблю-

дается только в связи с ограничениями питания, например,

после операций. Гистология печени, за исключением сходного с

липофусцином пигмента, не обнаруживает каких-либо аномалий.

Концентрации неконъюгированного билирубина в плазме, как

правило, лежат ниже 6 мг/дл (103 мМоль/л) и во многих случа-

ях даже ниже 3 мг/дл (51 мМоль/л), они ежедневно подвергают-

ся колебаниям. Для синдрома Жильбера характерен необъяснимый

подъем неконъюгированного билирубина в 2-3 раза после дли-

тельного голодания в течении 48 часов (90).

Внутривенная инъекция никотиновой кислоты (50 мг), ко-

торая конкурирует за поглощение билирубина печенью (28) и

также то нарушает глюкуронированию билирубина, приводит у

больных с синдромом Жильбера к 2-3-х кратному повышению не-

конъюгированного билирубина вплазме. Функциональные тесты

печени, включая уровень желчных кислот в сыворотке, обычно

нормальны, за исключением легкого нарушения клиренса бром-

сульфамина и индоцианового зеленого. Причина повышения не-

- 57 -

конъюгированного билирубина в сыворотке при синдроме Жильбе-

ра состоит в дефекте печеночного поглощения билирубина в пе-

чени, поскольку при таком синдроме отмечается понижение ак-

тивности билирубин-УДФ-глюкуронилтрансферазы (79).

Нарушение печеночной конъюгации билирубина.

В дополнение к синдрому Жильбера существуют еще два

других врожденных заболевания, при которых неконъюгированный

билирубин в плазме повышается или вследствие полного недос-

татка билирубин-УДФ-глюкуронилтрансферазы (синдром Криг-

лер-Наджара I типа) или вследствие уменьшенной активности

этого фермента (синдром Криглер-Наджара II типа).

Физиологическая желтуха новорожденных.

Почти у каждого новорожденного обнаруживается между 2-м

и 5-м днем жизни физиологическую переходящую неконъюгирован-

ную гипербилирубинемию, поскольку у плода имеет место пере-

ход билирубина через плаценту, после рождения новорожденный

должен сам освобождаться от билирубина посредством глюкуро-

нирования. Поскольку билирубин-УДФ-глюкуронилтрансфераза

только через несколько дней после рождения обнаруживает пол-

ную активность, то после рождения, обычно, билирубин нарас-

тает до 5 мг/дл (85 мкМоль/л). Если у новорожденных одновре-

менно наблюдается гемолиз, то это сопровождается повышением

неконъюгированного билирубина в базальные ганглии мозга, и,

таким образом, к ядерной желтухе.

Синдром Криглер-Наджера I типа (врлжденная негемолити-

ческая желтуха) (19) характеризуется полным арожденным от-

сутствием билирубин-УДФ-глюкуронилтрансферазы при еще нор-

мальной функции печени, причем, такде обсуждается вопрос об

изменениях в эндоплазматическом ретикулума и, таким образом,

об отсутствии активности имеющейся билирубин-УДф-глюкуро-

нилтрансферазы (63). По этой причине у таких больных в пече-

ни не обнаруживается билирубинглюкуронид; в соответствии с

чем в желчи не появляется билирубин, по этой причине образу-

ется бесцветная желчь. Неконъюгированный билирубин в сыво-

ротке повышается до 18-50 мг/дл (310-850 мкМоль/л), так что,

как правило, эти новорожденные, несмотря на фототерапию в

- 58 -

течение 1-го года жизни умерают вследствие ядерной желтухи.

При синдроме Криглер-Наджара типа типа II, в отличие от

типа I, не не обнаруживается отсутствия активности билиру-

бин-УДФ-глюкуронилтрансферазы, только некоторое ее уменьше-

ние. Поэтому картина заболевнаия выражена не так тяжело;

концентрации в сыворотке неконъюгированного билирубина лежат

между 6 и 22 мг/дл (103-376 мкМоль/л), как правило, отсутс-

твуют неврологические симптомы. При лечении барбитуратами

вследствие индукции билирубин-УДФ-глюкуронилтрансфкразы Мо-

жет иметь место резкое падение неконъюгированного билирубина

в плазме до значения 4 мг/дл (68 мкМоль/л).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОБМЕННЫЕ ГЕПАТОЗЫ

(ферментопатические гипербилирубиненемии)

Наследственные печеночные нарушения секреции

конъюгированного билирубина.

К важнейшим наследственным желчным нарушениям секреции

в печени для конъюгированного билирубина относятся:

1. синдром Дабин-Джонса;

2. синдром Ротора.

Синдром дабин-Джонса (хроническая идиопатическая желту-

ха)(22) характеризуется мягкой, доброкачественной, хроничес-

ки-перемежающейся желтухой с конъюгированной гипербилируби-

ненмией, билирубинурией и очень часто отложением черного

пигмента в клетках печени. Черная окраска печени обусловлена

отложением пигмента преимущественно в гепатоцитах, а также в

незначительной степени в купферовских клетках. Этот пигмент

обусловлен отложением в лизосомах полимерных метаболитов ад-

реналина (88), поскольку желчная экскреция метаболитов адре-

налина нарушена.

Гипербилирубинемия может иметь место при рождении, в

пубертатном периоде, или после 20 лет, причем концентрация

билирубина в сыворотке составляет менее 5 мг/дл (85

мкМоль/л). Гипербилирубинемия характеризуется преобладанием

конъюгированного билирубина, преобладают билирубиндиглюкуро-

ниды (74), но также наблюдается повышение неконъюгированного

- 59 -

билирубина. Повышение доли неконъюгированного билирубина в

плазме отражает падение клиренса билирубина плазмы и/или

уменьшение печеночной деконъюгации билирубинглюкуронида (35).

Время жизни эритроцитов и обычные тесты функции печени,

как правило, нрмальны. Напротив, желчная секреция конъюгиро-

ванного билирубина и бромсульфолеина (ВSР) сильно ограниче-

ны. Поскольку желчная секреция рентгеновских контраствных

также нарушена, то при оральной холицистографии, как прави-

ло, желчный пузырь не виден (36).

По уменьшению билиарной секреции конъюгированного били-

рубина, бромсульфалеина и рентгеноконтрастных веществ в

желчный пузырь синдром Дубин-Джонса рассматривается как пер-

вичный дефект транспорта органических анионов в области

мембран желчных канальцев вследствие аномалии транспортных

белков.

Синдром Ротора (75) характеризуется хронической флукту-

рирующей умеренной конъюгированной гипербилирубинемией (кон-

центрация билирубина 2-5 мг/дл (34-85 мкМоль/л) в юношеском

возрасте и в отличие от синдрома Дубин-Джонсона не обнаружи-

вает при функциях отложений пигментов (таб.34.7). В последу-

ющейм при синдроме Ротора, в отличие от синдрома Дубин-Джон-

сона, представляется возможным обнаружение желчного пузыря с

помощью контрастных веществ. Плазменный клиренс внутривенно

введенного бромсульфалеина и индоцианового синего замедлен,

но в отличие от синдрома Дубин-Джонсона не происходит реф-

лекса конъюгированного бромсульфалеина и нового повышения

бромсульфалеина в крови в течение 90 минут после инъекции

красящего вещества. В качестве причины синдрома Ротора,- ко-

торый, как и в случае синдрома Дубин-Джонсона - наследуется

аутосомально рецессивно, принимается дефект печеночного пог-

лощения билирубина и других органических анионов.

СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА

Болезнь передается по аутосомно-доминантному типу.

Мужчины болеют чаще в 2-4 раза, чем женщины. В патогенезе

заболевания играют роль:

1. Нарушение транспортной функции белков, доставляющих неп-

рямой билирубин к гладкой эндоплазматической сети гепато-

- 60 -

цитов. К ним относятся глютатионтрансфераза, протеины Х и

У.

2. Снижение функции глюкуронилтрансферазы.

3. Некоторое снижение экскреции прямого билирубина из гепа-

тоцита.

Клинические варианты синдрома Жильбера:

1. Синдром Мейленграхта - гипербилирубинемия, возникающая в

период полового созревания.

2. Синдром Калька - гипербилирубинемия, возникающая после

перенесенного вирусного гепатита.

СИНДРОМ КРИГЛЕРА-НАДЖАРА

Возникает у лиц с наследственным недостатком глюкуро-

нилтрансферазы. При этом наблюдается нарушение преобразова-

ния в гепатоцитах других субстратов: кортикостероидов, сали-

цилатов и других.

Известны два типа заболевания:

1. Аутосомно-рецессивная передача, резкое ограничение били-

рубина в желчи, билирубинемия достигает огромных разме-

ров, что может привести к развитию ядерной желтухи.

По-видимому, процесс глюкуронизации отсутствует пол-

ностью.

2. Аутосомно-доминантная передача, почти нормальное содержа-

ние билирубина в желчи, относительно невысокая билируби-

немия. По-видимому, гепатоциты не способны присоединять

вторую молекулу глукуроновой кислоты к моноглюкуронид-би-

лирубину.

Гипербилирубинемия при гепатоцеллюлярной

желтухе

При заболеваниях печени с диффузными изменениями парен-

химы печени, при гепатите или при циррозе печени, преиму-

щественно в плазме увеличивается конъюгированный билирубин,

хотя также повышается и неконъюгированный билирубин, пос-

кольку может быть затруднено печеночное выведение неконъюги-

рованного билирубина. Повышение конъюгированного билирубина

в плазме при гепатоцеллюлярных заболеваниях основывается,

- 61 -

вероятно, на нарушении билиарного выведения с регургитацией

конъюгированного билирубина из гепатоцитов в плазму, причем

механизм перехода билирубина в плазму неясен (79).

Гипербилирубинемия при холестазе.

Под холестазом понимают нарушения в секреции желчи,

вызванные или механической обструкцией потока желчи (запор-

ная желтуха: внутрипеченочная и/или внепеченочная билиарная

обструкция) или на уровне гепатоцитов в связи с каналикуляр-

ным локализованным образованием желчи (внутрипеченочный хо-

лестаз без обструкции)(68,76).

Гипербилирубинемия при застойной желтухе

(внутрипеченочная и/или внепеченочная билиарная

обструкция).

Внепеченочная билиарная обструкция, которая может быть

вызвана застоем различного генеза (желчный камень, опухоль,

воспалительная инфильтрация желчных путей, заболевания желч-

ных путей, заболевания поджелудочной железы и т.д.) между

сосочком и печеночным протоком, характеризуется повышением

щелочной фосфатазы, гама-глютаминатранспептидазы, желчных

кислот, также главным образом концентрации Ig A, холестерина

и липопротеинов в сыворотке. При изолированном перекрытии

печеночного протока не возникает желтуха, поскольку выделе-

ние билирубина обеспечивается через другой печеночный про-

ток. При закупорке общего печеночного протока, Ductus chole-

dochus или сосочка, в сыворотке повышается конъюгированный

билирубин, но причем неясно, или повышенный уровень билиру-

бина в сыворотке обусловлен рефлексом конъюгированного били-

рубина через мембрану синусоидов гепатоцитов и/или имеет

место парацеллюлярный путь через разрывы желчных канальцев

посредством обратного потока в плазму. При более длительной

задержке оттока желчи повреждение печени ведет к поражению

поглощения гепатоцитами и конъюгации билирубина, так что в

плазме может повышаться неконъюгированный билирубин.

При внутрипеченочной желчной обструкции наблюдается

только желтуха с повышением конъюгированного билирубина в

сыворотке, если лстальные печеночные пути не в состоянии

- 62 -

компенсировать местное желчное накопление. Это имеет место,

например, при выраженном метастазировании печени, при скле-

розирующем холангите или при внутрипеченочной атрезии желч-

ных ходов.

Внутрипеченочный холестаз без желчной обструкции возни-

кает на уровне гепатоцитов, в результате чего происходят на-

рушения канальцевой желчной секреции (стр.876). Патофизиоло-

гия возникновения внутрипеченочного холестаза сложна и может

быть локализована на каждой стадии образования желчи от пог-

лощения желчных кислот гепатоцитами до секреции поступающих

в желчь веществ через мембрану желчного канальца. Хотя внут-

рипеченочный холестаз при жнлтухе ведет к накоплению конъ-

югированного билирубина в сыворотке, существуют патомеханиз-

мы, которых ведут к желтухе, но до сих пор неизвестны, и

причины их весьма многообразны.

Медикаменты представляют собой наиболее частую причину

внутрипеченочного холестаза (92), причем, за исключением ин-

дуцированного эстрогенами холестаза, патомеханизмы лекарс-

твенной желтухи во многом неизвестны. Эстрогены приводят

посредством изменения состава липидных мембран через повреж-

дение транспортной функции канальцев к внутрипеченочному хо-

лестазу (20). После 7-ой недели беременности, главным обра-

зом в 3-ем триместре, может наступать идеопатический рециди-

вирующий внутрипеченочный холестаз беременности, который ха-

рактеризуется небольшой гипербилирубинемией до 6 мг/дл (103

мкМоль/л), но несно: сходен ли его механизм с механизмом

вызванного эстрогенами холестаза.

Доброкачественный идиопатический рецидивирующий внутри-

печеночный холестаз беременности следует отличать от острого

ожирения печени при беременности, что бывает редко, это ос-

ложнение наступает в последнем триместре беременности и

очень часто заканчивается летально. При последнем заболева-

нии неизвестного генеза имеют место гистологические тяжелые

повреждения паренхимы печени.

Печеночная энцефалопатия (печеночная

кома) - недостаточность печени.

Понятие "печеночная энцефалопатия (печеночная кома)"

- 63 -

включает в себя все неврологические и психические проявления

нарушенной функции мозга, которые могут наступить в связи с

тяжелым острым или хроническим заболеванием печеник или

вследствие обхода печени посредством образования портосис-

темных анастамозов (портосистемная энцефалопатия). Поэтому,

можно принять классификацию, не смотря на различные этиоло-

гические факторы печеночной энцефалопатии при острых наруше-

ниях функции печени и прициррозе печени с или без хроничес-

кого портально-системного анастомоза.

Печеночные энцефалопатии при острых

нврушениях функции печени

Острое нарушение функции печени может наступать как ос-

ложнение при многих заболеваниях печени. острый вирусный ге-

патит, острое ожирение печени при беременности, гепатит,

вызванные галотаном, парацитомолом или другими медикамента-

ми, отравление мухомором или синдром Рейе (выраженная жиро-

вая инфильтрация печени, в основном у детей вследствие ви-

русных инфекций) могут также приводить к острому нарушению

функции печени, как кардиальная декомпенсация (в особенности

при циррозе печени) или тяжелых хронических заболеваниях пе-

чени. Поэтому, острое поражение функции печени характеризу-

ется как синдром различного генеза, который обнаруживается

клинически не только по проявлениям печеночной энцефалопа-

тии. Синдром острого поражание печени может иметь место

вследствие повреждений гепатоцитов также с желтухой, асци-

том, лихорадкой, а также с сердечно-легочными проявлениями

недостаточности. Больные обнаруживают очень часто кровотече-

ния - также вследствие недостаточного синтеза факторов свер-

тывания крови - в верхнем желудочно-кишечном тракте. Быстрое

уменьшение величины печени свидетельствует о массивном расп-

лавлении печени. Возникает опасность гипогликемии, поскольку

инсулин в печени разрушается недостаточно, и накопление гли-

когена и глюконеогенез печени повреждены. Может обнаружи-

ваться "Foefor hepaticus", сладковатый запах выдыхаемого

воздуха. Он ведет происхождение из кишечного тракта, и обус-

ловлен метилмеркаптаном, продуктом микробного распада метио-

нина, который содержит в выдыхаемом воздухе. Лабораторно-хи-

- 64 -

мически острое поражение функции печени в ранней фазе харак-

теризуется сильным повышением трансаминаз, GLDH, ЛДГ и били-

рубина. Псевдохолинэстераза вследствие длинного времени по-

лужизни (21 день) при остром поражении печени вследствие ге-

патита снижается незначительно или остается нормальной, при

остром поражении печени вследствие цирроза сильно уменьшает-

ся. Факторы свертывания II, V, VII и X со своими значениями

времени полужизни значительно понижены. Изменение электроли-

тов характеризуются гипокалиемией и гипокальциемией, измене-

ния кислотно-щелочного равновесия характеризуются алкалозом

(поражения функции печени при циррозе печени), а также аци-

дозом (поражения функции печени при гепатите). Повышение

уровня альфа1-фетопротеина в крови может свидетельствовать о

регенерации клеток печени.

Клинические проявления печеночной

энцефалопатии.

Синдром печеночной энцефалопатии характеризуется изме-

нениями личости с уменьшением способностей памяти, нарушени-

ем сознания, нарушениями моторики и изменениями лабораторных

параметров. Моторные нарушениея обнаруживаются по изменению

возбудимости мышц, которая может проявляться от гиперрефлек-

сии до арефлексии. Особено типичным проявлением является

тремор, который проявляется у вытянуто дорзально рук с рас-

топыренными пальцами. В соответствии степенью тяжести пече-

ночной энцефалопатии различают 4 стадии комы, которые нарас-

тают от легкой утомляемости, уменьшения степени реакции и

сонливости (стадия комы I) до безрефлексного состояния, ког-

да нет реакции на боль (стадия комы IV). Определение стадии

комы важно в прогностическом отношении.

Патогенез печеночного энцефалопатии.

Патогенез печеночного энцефалопатии неизвестен, причем

этот синдром характеризуется метаболическими нарушениями,

поскольку неврологическая симптоматика может быть полностью

обратимой. За патогенез печеночной энцефалопатии ответстве-

ны: 1. необезвреживаемые в печени продукты метаболизма; 2.

образование ложных нейротрансмиттеров и 3. возросшее образо-

- 65 -

вание нормальных нейротрансмиттеров.

Печеночная энцефалопатия вследствие необезврежи-

ваемых печенью продуктов метаболизма.

К веществам, которые при заболеваниях печени обезврежи-

ваются неполностью, и ответственны за возникновение печеноч-

ной комы, могут быть причисленны: меркаптан, низкомолекуляр-

ные жирные кислоты, которые образуются вследствие бактери-

ального распада нерезорбируемых жиров в кишечнике, при не-

достаточности печени и/или наличии портосистемных анастамо-

зов вследствие недостаточного обезвреживания попадают в пе-

риферическую циркуляцю и в центральную нервную систему, где

оказывают нейротоксическое воздействие, механизм такого воз-

действия не ясен.

Роль аммиака при печеночной энцефалопатии.

В кишечнике ежедневно из белков, поступающих с питани-

ем, ежедневно образуются 4 г аммиака, аммиак образуется так-

же при распаде глутамина и мочевины (бактериальными уреаза-

ми). После кишечного всасывания происходит окончательное

обезвреживание аммиака в печени, где ионы аммония вовлекают-

ся в цикл мочевины (см.рис.34.5) и мочевины выводится через

почки.

При заболеваниях печени обезвреживание аммиака в печени

ограничено вследствие уменьшения синтеза мочевины при пони-

жении активности ключевого фермента цикла мочевины. С другой

стороны, гипераммониемия (аммоний = сумма ионизированного

NH 43 0 и ионизированного NH 44 5+ 0) может усиливаться, в особенности

при циррогзе печени также вследствие окольного течения бога-

той аммиаком крови воротной вены мимо печени через портосис-

темные анастомозы. Аммиак проходит через гематоэнцефаличес-

кий барьер в головной мозг. Имеющаяся при циррозе печени

тенденция к алкалозу способствует переходу аммака через ге-

матоэнцефалический барьер в мозг, поскольку алкалоз приводит

к сдвигу равновесия диссоциации:

NH 43 0 + H 5+ 0 = NH 44 5+

в направлении недиссоциированного аммиака и недиссоциирован-

ного аммиака легче проходит через клеточные мембраны. Если

- 66 -

значение рН в мозге меньше, чем в крови и в ликворе, то ам-

моний проникает в ткань мозга.

Участие аммиака в патогенезе печеночной энцефалопатии

следует из его повышенных концентраций в крови и ликворе,

причем патомеханизм токсичности аммиака для мозга до сих пор

однозначно не выяснен (49). Временное обезвреживание аммиака

в мозге достигается таким образом, что в астроцитах из глю-

тамата вследствие действия глютаминсинтетазы образуется глю-

тамина (рис.34.19). Образующийся в астроцитах глютамин может

или выводиться в кровоток в обмен на другие ионы аммония,

например, ароматические аминокислоты, или из астроцитов пе-

реходит внейроны. Здесь происходит отщипление аминогруппы с

помощью фермента глютаминазы. Возникающий глютамат переходит

в качестве нейротрансмитера в синаптическую щель или перево-

дится в гама-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая, со своей

стороны, также является нейротрансмитером (30).

На основе обезвреживания аммиака в мозге токсическое

воздействие в мозге при гипераммониемией объясняется тем,

что пул глютамата в мозгу снижается (рис.34.20); это может

иметь обратное воздействие на обеспечение энергией митохонд-

риями мозга через комплексный обмен метаболитов. С другой

стороны, это происходит посредством увеличенного образования

глутамина и увеличенного притока аминокислот в ЦНС, посколь-

ку глутамин обеспечивает обмен аминокислот плазмы через ге-

матоэнцефалический барьер в направлении крови. Поскольку при

циррозе печени в плазме доминируют ароматические аминокисло-

ты, таким образом, наступает увеличенный приток ароматичес-

ких аминокислот в мозг, которые метаболизируются до ложных

нейротрансмиттеров (рис.34.20)(23).

Кроме того, образующиеся из лактулазы/лактитола кислоты

обладают влиянием на число микробов и выработку ими аммиака.

Печеночная энцефалопатия вследствие

образования ложных нейротрансмиттеров

Поскольку при циррозе печени в сыворотке наблюдается

изменение аминокислотного спектра с повышением ароматических

аминокислот (фенилаланин, тирозин и триптофан) и понижение

содержания разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин и

- 67 -

валин), то такой баланс аминокислот представляет собой выда-

ющийся фактор в патогенезе печеночной энцефалопатии

(стр.871). Поскольку разветвленные и и ароматические амино-

кислоты конкурируют за общую транспортную систему гематоэн-

цефалического барьера, то при хронических заболеваниях пече-

ни в плазме повышается содержание указанных ранее аромати-

ческих аминокислот (фенилаланин, тирозин и триптофан), кото-

рые принимают участие в мозге в обмене на глютамин

(рис.34.20). В ЦНС фенилаланин тормозит тирозин-3-моноокси-

геназу, так что путь синтеза нормальных трансмиттеров допа-

мина и нормадреналина блокируется. Фенилаланин и тирозин

вместо этих трансмиттеров переходят в ложные трансмиттеры

фенилэтаноламин и октопамин. Действие октопамина при нейрот-

рансмиссии составляет только пятую часть от действия норад-

реналина. Таким образом, ложные нейротрансмиттеры приводят к

неправильной нейротрансмиссии и таким образом обуславливает-

ся печеночная энцефалопатия (26).

В качестве терапевтического последствия этой гипотезы

возникновения печеночной энцефалопатии успешно предложено

внутривенное введение разветвленных аминокислот для лечения

печеночной комы (27). Действие усматривается в том, что вво-

димые разветвленные аминокислоты конкурируют за общую транс-

портную систему гематоэнцефалического барьера с повышенным

при циррозе печени ароматическими аминокислотами и, следова-

тельно, тормозят образование ложных нейротрансмиттеров.

Печеночная энцефалопатия вследствие увеличенного

образования нормальных нейротрансмиттеров

Нормальные нейротрансмиттеры, которые могут вследствие

повышения их концентрации в ЦНС участвовать в патогенезе пе-

ченочной энцефалопатии, представлены серотонином и ГАМК.

Поскольку при хронических заболеваниях печени уровень

ароматической аминокислоты триптофана в сыворотке повышается

и она в больших количествах проходит через гематоэнцефали-

ческий барьер, то триптофан в качестве исходного субстрата

для нейротрансмиттера серотонина в ткани мозга и, таким об-

разом он становится ответственным за патогенез печеночной

энцефалопатии.

- 68 -

Ингибиторно действующий нейротрансмиттер ЦНС, ГАМК, об-

разуется в кишечнике микроорганизмами (например, Eschtrichia

coli) посредством декарбоксилирования из глюмата и может при

недостаточности печени вследствие уменьшенного почечного

клиренса через гематоэнцефалический барьер поступать в ЦНС в

больших количествах. В мозгу при недостаточности печени

предполагается большое число рецепторов для ингибиторно

действующего нейротрансмиттера ГАМК. Таким образом изменяет-

ся неуротрансиссия в ЦНС, и, следовательно, таким образом

может обсуждаться патогенетическая роль ГАМК в синдроме пе-

ченочной энцефалопатии (41)(рис.34.20).