

Патофизиология печени

Анатомо-физиологические особенности печени

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

участвует в регуляции объема крови и кровотока в организме

синтез витаминов А и В12

Хранилище витаминов и ряда микроэлементов, необходимых для правильного функционирования организма

Регуляция уровня глюкозы (сахара) в крови

Обезвреживание ядовитых веществ, микробов, бактерий, вирусов поступающих с кровью и лимфой

Синтез веществ, необходимых для свертывания крови, компоненты протромбинового комплекса, фибриноген

Участие в белковом обмене: образование необходимых для организма альбумина, фибриногена и протромбина

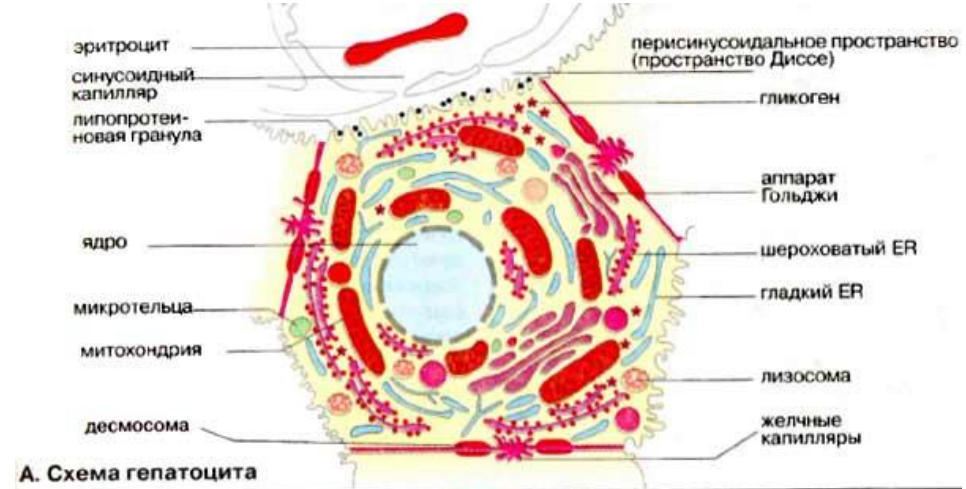
Участие в обмене железа, необходимого для синтеза гемоглобина

Расщепление химических веществ, в том числе лекарственных препаратов

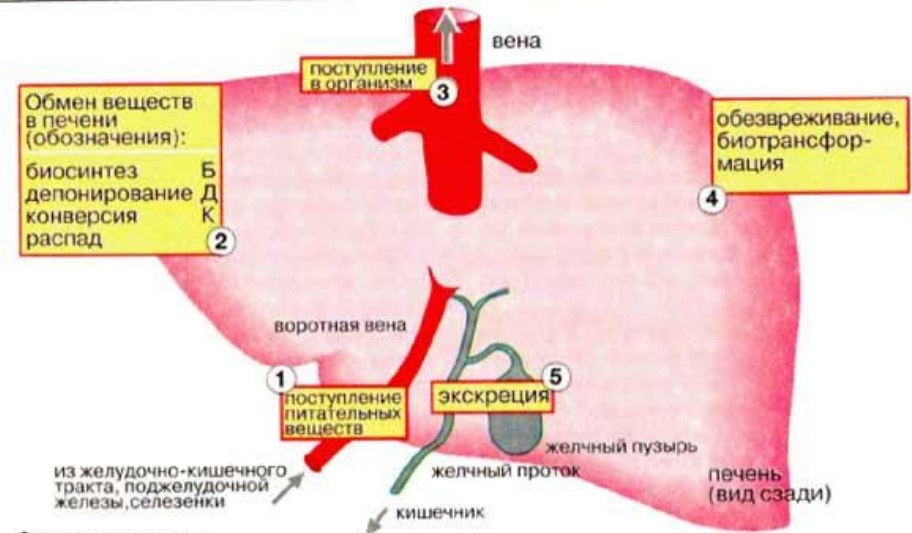


- 1. Секреторная
- 2. Детоксикационная
- 3. Разрушение микроорганизмов, бактериальных и других токсинов.
- 4. Регуляция равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови, образование гепарина.
- 5. Депонирование плазмы крови и форменных элементов.
- 6. Участие в метаболизме гормонов.
- 7. Кроветворение у плода.

- 8. Синтетическая и энергетическая
- Печень - «большая химическая лаборатория» (К. Людвиг)
- 9. Депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, В, D, К) и ионов
- 10. Синтез большинства ферментов



A. Схема гепатоцита



B. Функции печени

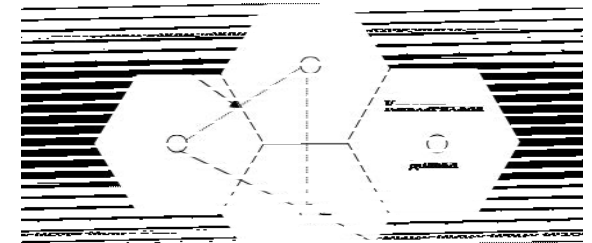
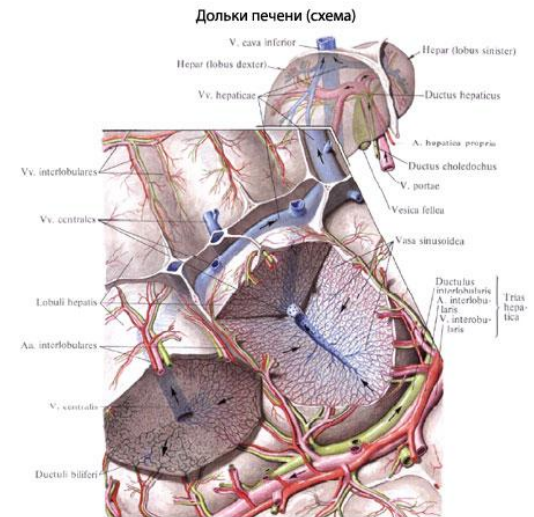
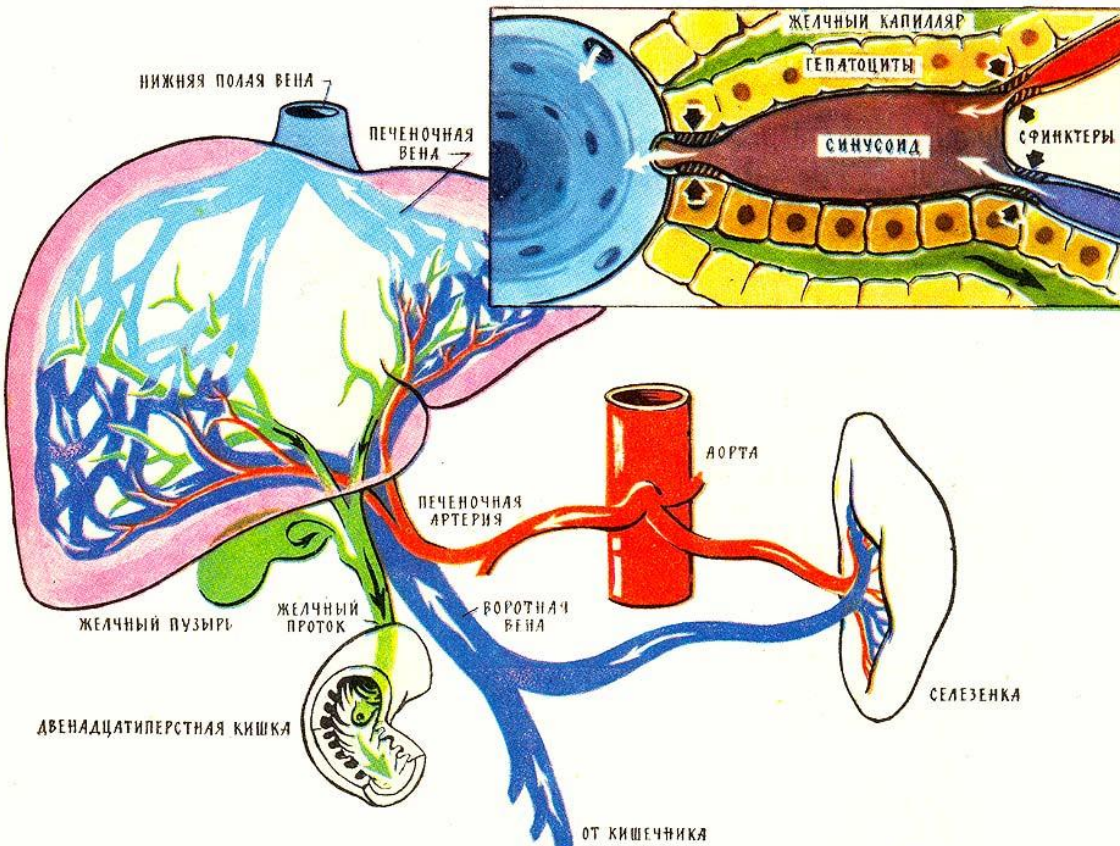
| Метаболизм углеводов | Метаболизм липидов | Метаболизм аминокислот | Биотрансформация |
|--|---|---|---|
| глюкоза БДК галактоза К фруктоза К манноза К пентозы БК лактат К глицерин БК гликоген БДК | жирные кислоты БК жиры БК кетоновые тела Б холестерин БКЭ желчные кислоты БЭ витамины ДК | аминокислоты БК мочевины Б Метаболизм белков плазмы крови липопротеины БК альбумин БК факторы коагуляции БК гормоны БК ферменты БК | стероидные гормоны КЭ желчные пигменты КЭ этанол К лекарственные вещества КЭ |

Обозначения:
 Б биосинтез
 Д депонирование
 К конверсия
 Э экскреция

B. Обмен веществ в печени

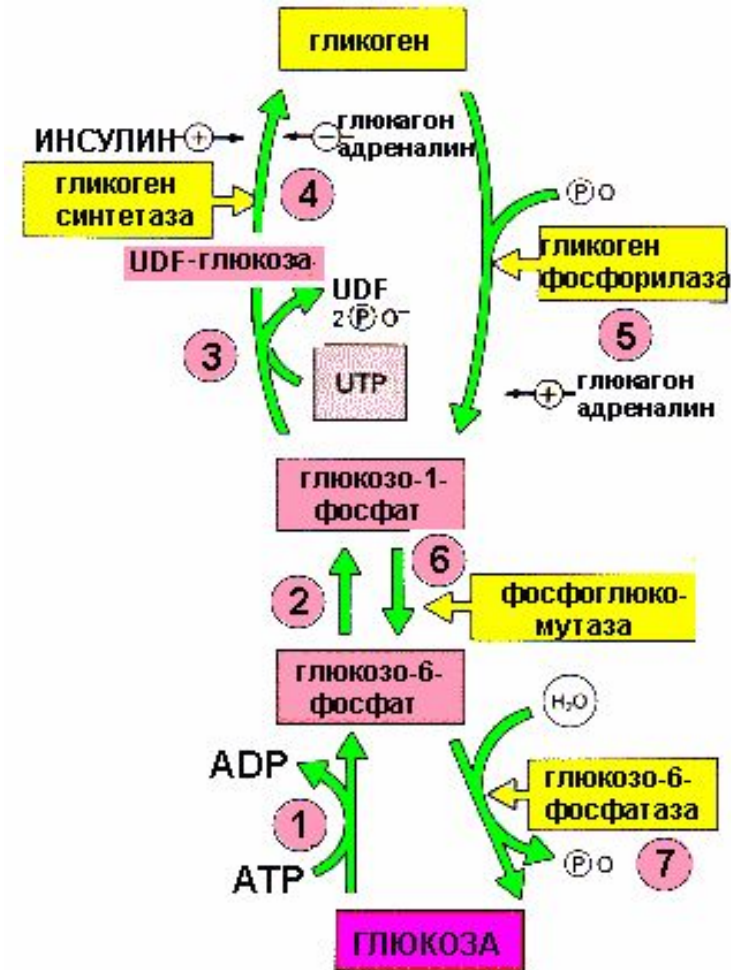
Кровь в печень поступает по системе воротной вены и печеночной артерии

- ❑ Структурно-функциональная единица печени – ацинус:
- ❑ Специфические паренхиматозные клетки печени (гепатоциты).
- ❑ Купферовские клетки, тканевые макрофаги, которые относят к ретикуло-эндотелиальной системе.
- ❑ Клетки соединительной ткани.

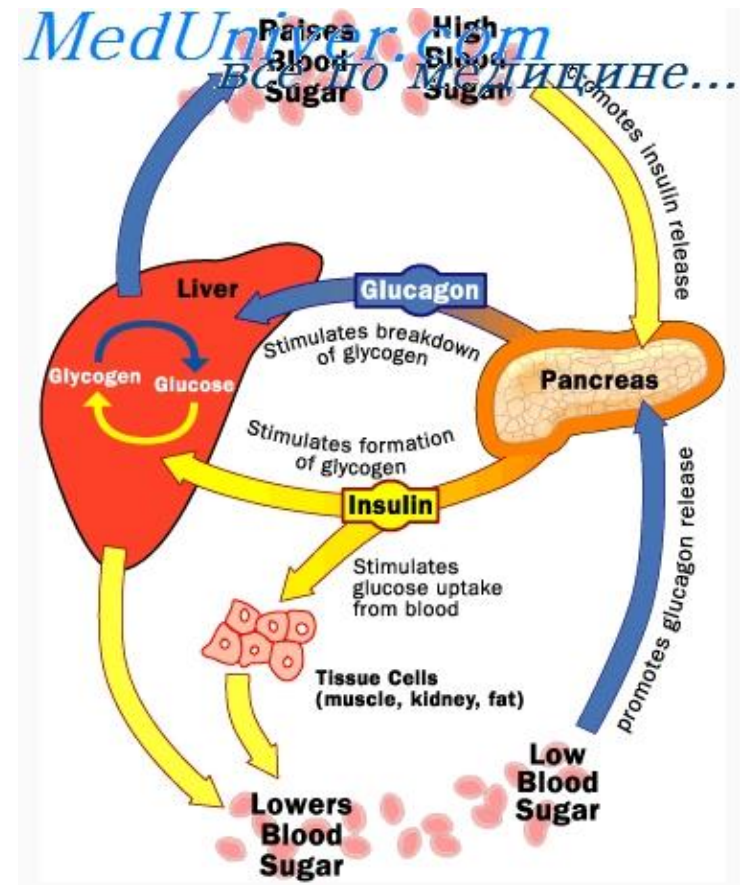
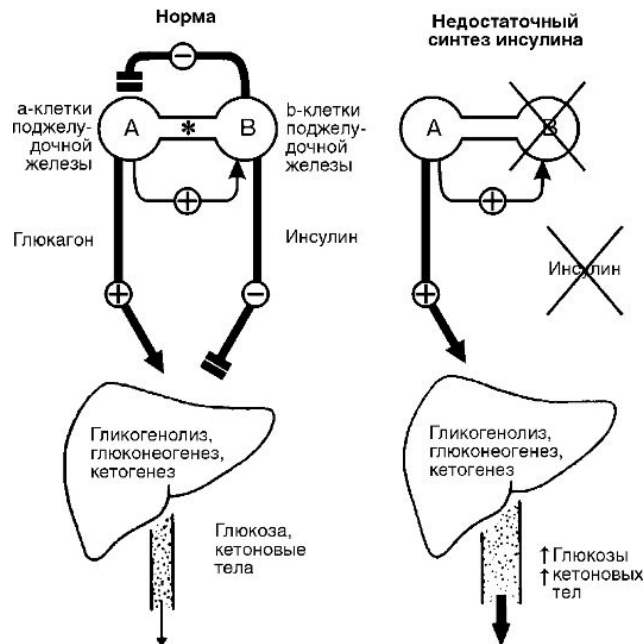


Роль печени в углеводном обмене

- Обеспечение постоянства концентрации глюкозы в крови (5.5 ммоль/л) достигается поддержанием равновесия между синтезом и распадом гликогена: в случае повышенного уровня глюкозы в крови идет усиленный синтез гликогена в печени и наоборот.
- Печень участвует в поддержании нормального уровня глюкозы в сыворотке крови путем гликогеногенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза.
- Образование гликогена и за счет реакций глюконеогенеза из молочной, пировиноградной кислот, аминокислот.
- При патологии печени концентрация этих веществ в крови всегда повышена.



ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА ГЛИКОГЕНА В ПЕЧЕНИ



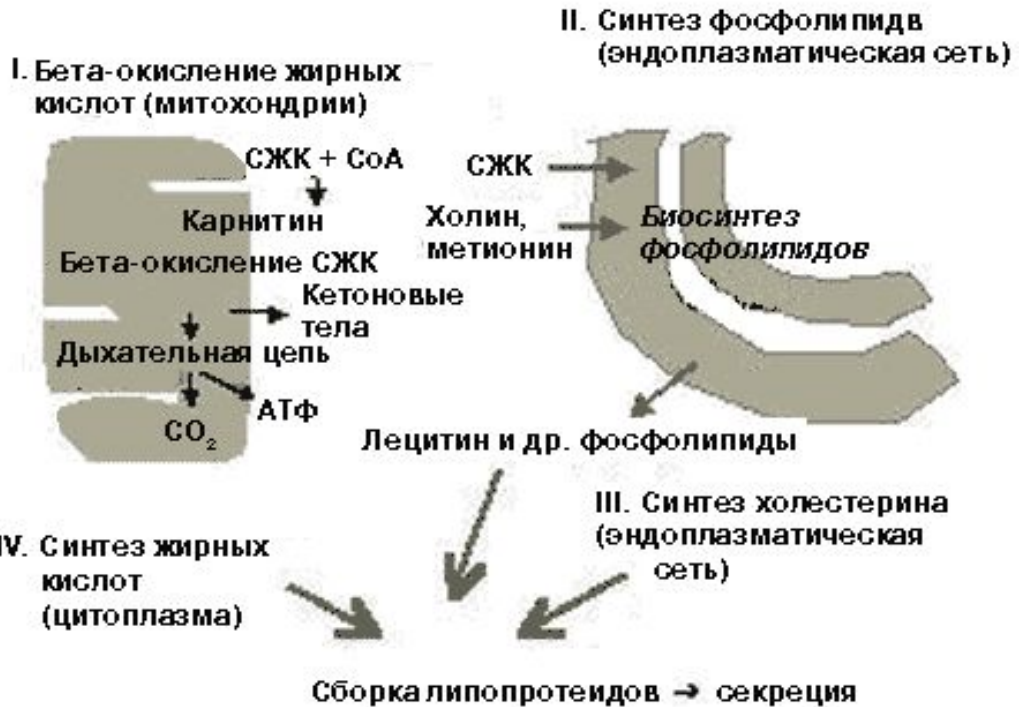
- – АКТГ, глюкокортикоиды, инсулин способствуют увеличению накопления гликогена в печени;
- – адреналин, глюкагон, СТГ, тиреоидные гормоны способствуют уменьшению его содержания в гепатоцитах.

Роль печени в жировом обмене

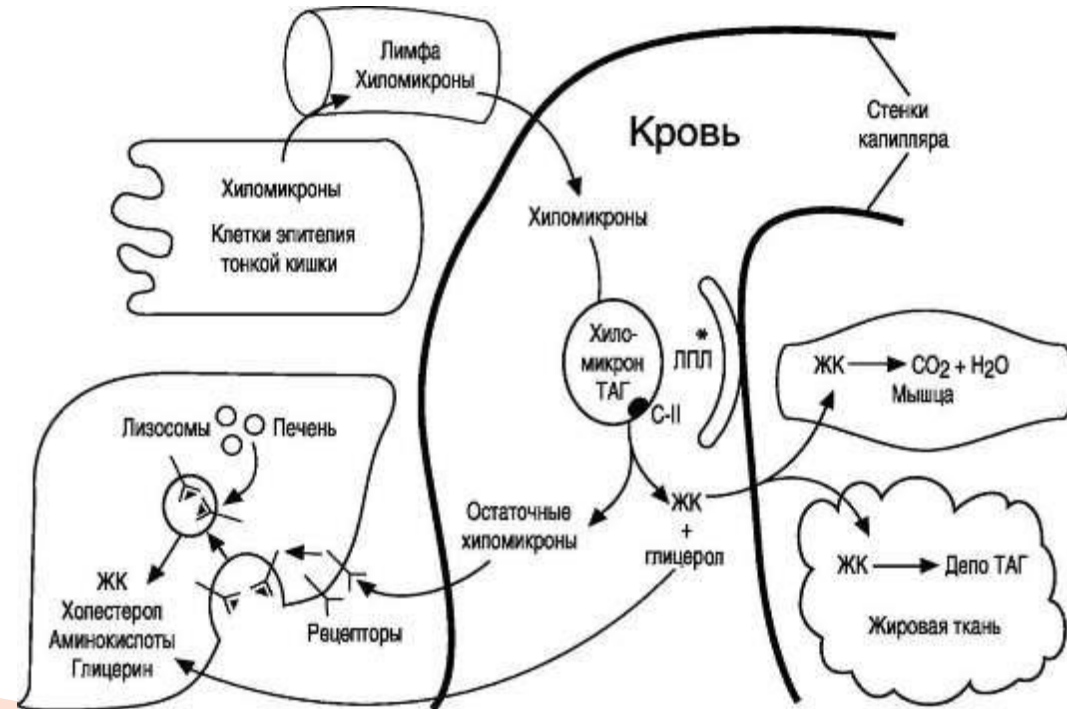
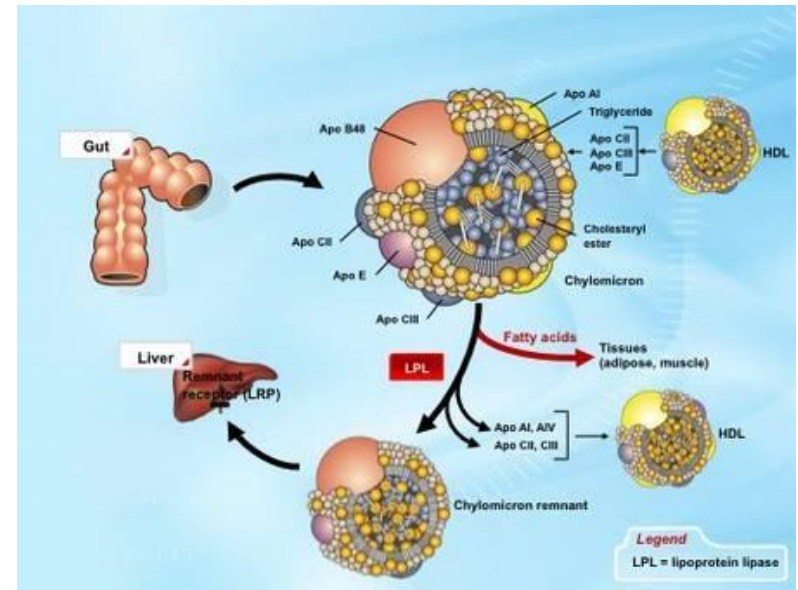
- Печень принимает участие во всех этапах обмена жира, начиная с переваривания и всасывания в тонком кишечнике (за счет секреции желчи) и кончая реакциями межуточного обмена.



- а) процессы бета-окисления жирных кислот;
- б) синтезируется белковая часть липопротеидных комплексов;
- в) синтезируются фосфолипиды (которые используются, в частности, в большом количестве для построения клеточных и субклеточных мембран) и холестерин (используется для построения мембран, синтеза стероидных гормонов);
- г) идет процесс превращения углеводов и белков в жир.



- Жир в печень частично поступает через воротную вену из кишечника, а большей частью – из системы общего кровотока.
- Ресинтезированный в клетках тонкого кишечника жир по лимфатическим сосудам попадает в грудной лимфатический проток, из него – в кровеносное русло, а далее – в жировые депо и в том числе в печень.



- Жировая инфильтрация печени при накоплении жиров, но структура и функция печеночных клеток существенно не нарушена.
- Жировая дистрофия, если количество жира в гепатоцитах становится настолько большим, что вызывает повреждение клеточных структур.
- Печеночные клетки погибают, на их месте развивается соединительная ткань, возникает фиброз (цирроз) печени.



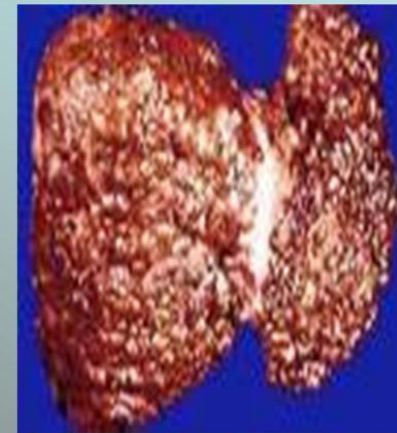
Жировое перерождение печени

- Недостаточность окислительно-восстановительных реакций, что сопровождается уменьшением образования АТФ в гепатоцитах
 - Непосредственное повреждение структуры печеночных клеток
-
- а) нарушение кровоснабжения печени
 - б) гипоксемии
 - в) инфекционные, вирусные поражения гепатоцитов
 - г) действие токсических веществ
 - д) углеводное голодание
 - е) снижение интенсивности утилизации жиров
 - ж) нарушение синтеза белков
 - з) избыточный синтез жиров из углеводов
 - и) нарушение синтеза фосфолипидов
 - к) все случаи длительной гиперлипемии

Изменения в печени человека под влиянием алкоголя



Здоровая печень, не подвергающаяся действию алкоголя



Жировая дистрофия клеток печени под влиянием этилового спирта

**Нарушение реакций
углеводного обмена**

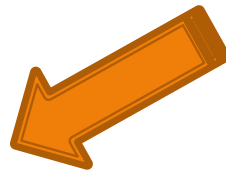
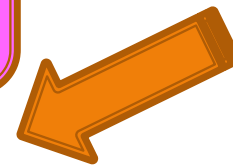
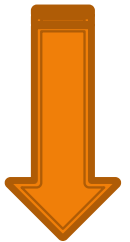
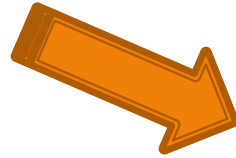
**Нарушение
энергетических
процессов в печени**

**↑β-окисления
жирных кислот**

↑ацетил-КоА

**↑накопление
ацетоновых тел,**

**метаболический
ацидоз**



Роль печени в реакциях синтеза белков

| Нарушение синтеза белков печени | Последствия |
|--|--|
| синтез альбуминов | гипопротеинемия, отеки |
| синтез белков, участвующих в процессах свертывания крови | кровоточивость |
| белки, выполняющие транспортную функцию | трансферрин, нарушение транспорта ионов железа; церуллоплазмин, нарушение транспорта ионов меди; цианкобаламин, нарушение транспорта ионов кобальта; белки, специфически связывающие гормоны, повышение их биологической активности; белки, входящие в состав липопротеидных комплексов; нарушение неспецифической транспортной функции альбуминов. |

Нарушение утилизации аминокислот: дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования

- а) усиленное выведение аминокислот с мочой;
- б) возрастает интенсивность декарбоксилирования аминокислот, что ведет к образованию биогенных аминов (гистамин);
- в) усиливается интенсивность альтернативных путей обмена аминокислот, в процессе которых возможно образование токсичных и канцерогенных веществ (продукты нарушенного обмена триптофана).

Дезаминирование аминокислот

Дезаминирование - отщепление аминогруппы от аминокислоты с образованием аммиака.

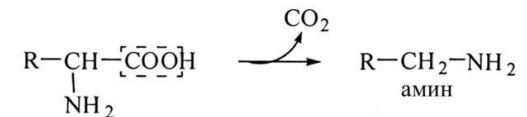
Четыре типа дезаминирования:

- окислительное
- восстановительное
- гидролитическое
- интрамолекулярное

MyShared

Декарбоксилирование аминокислот

Декарбоксилирование - отщепление CO_2 от аминокислот с образованием аминов.



Обычно амины имеют высокую физиологическую активность (гормоны, нейромедиаторы и др.).

Фермент: **декарбоксилаза**

Кофермент - **пиридоксальфосфат**

MyShared

Антитоксическая функция печени

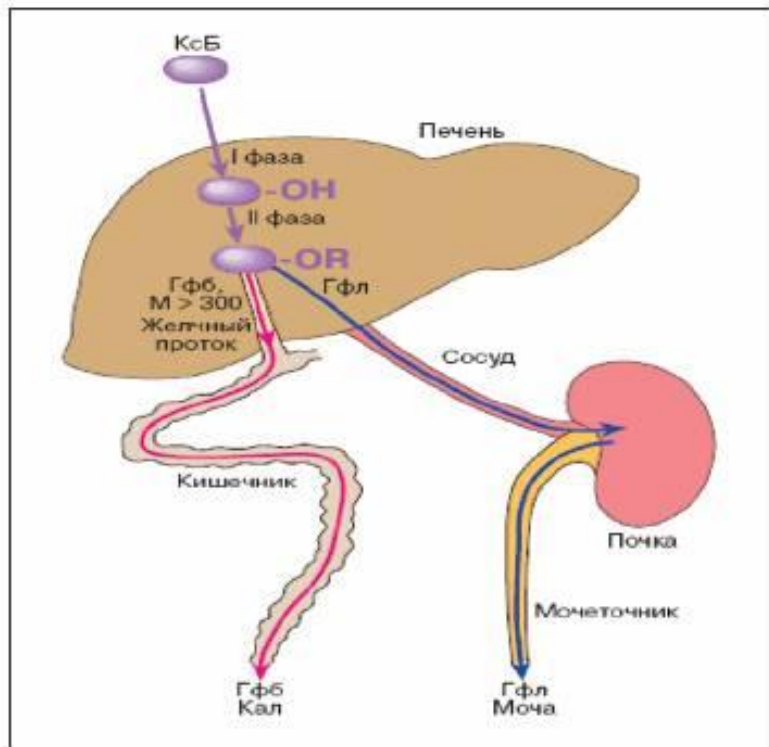
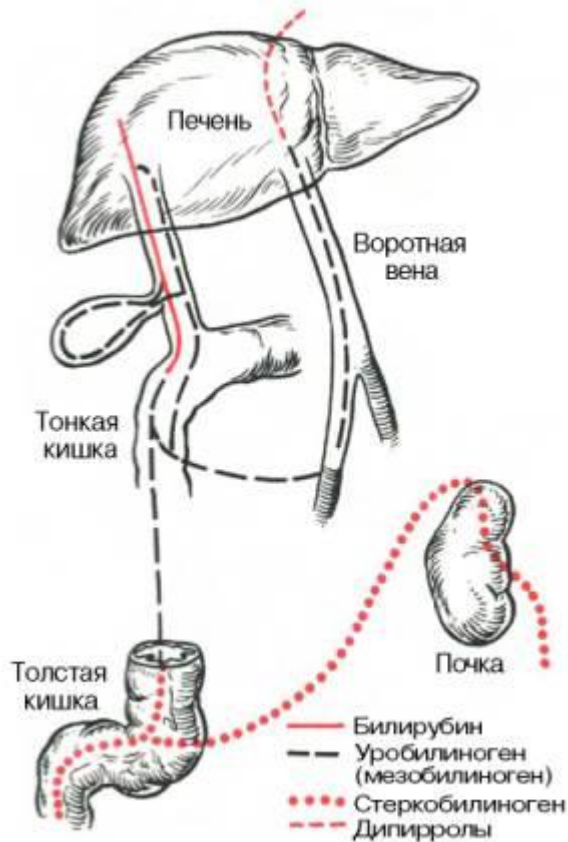


Рис. 1. Метаболизм и выведение ксенобиотиков

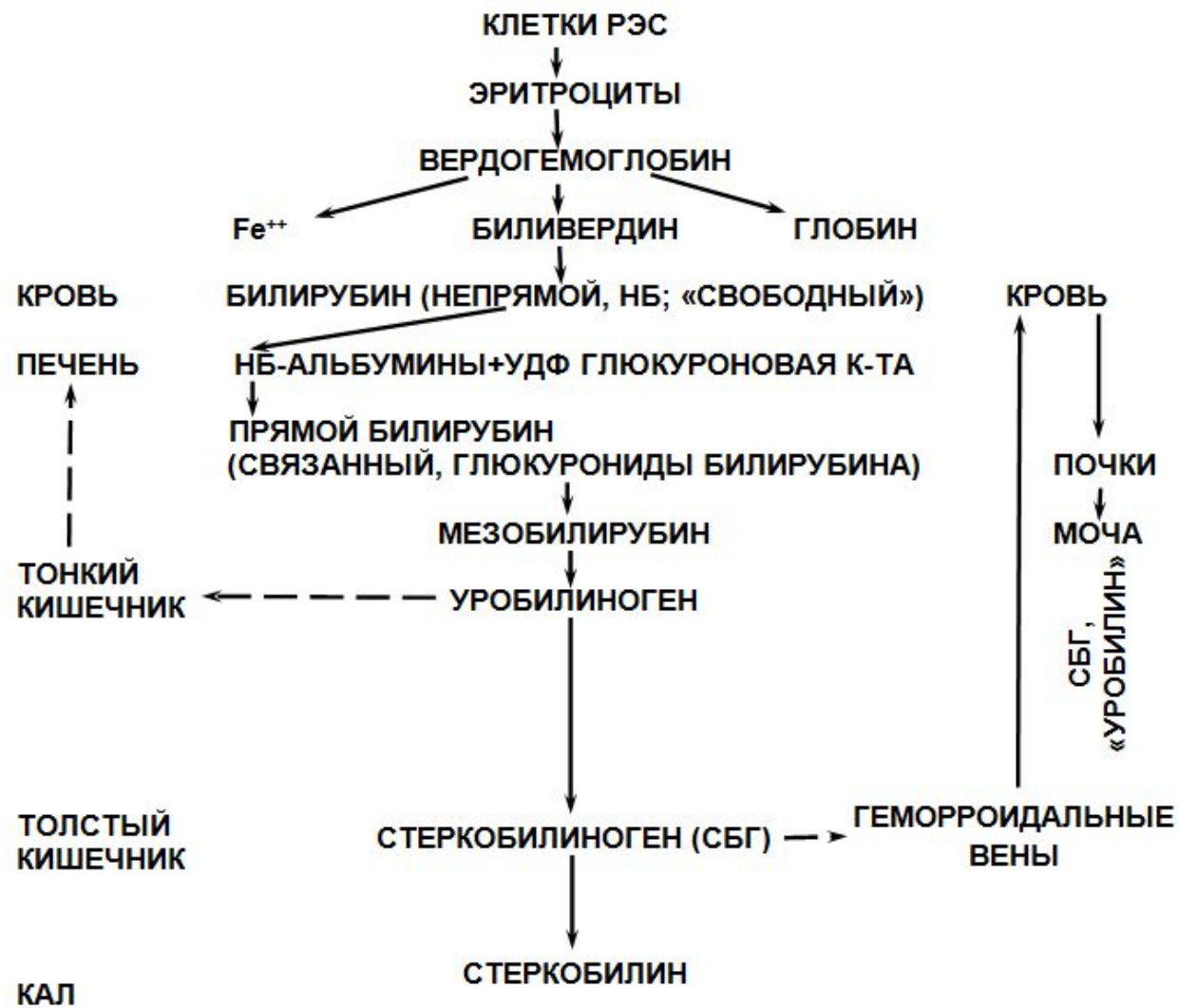
Примечание: КсБ – ксенобиотик;
Гфб – гидрофобные;
Гфл – гидрофильные; М – молекулярная масса.

- образование мочевины
- – ферментативное связывание с активной формой серной кислоты (индол, скатол), глюкуроновой кислоты
- – за счет связывания с гликоколом
- – за счет реакций метилирования, ацетилирования
- – за счет окислительно-восстановительных реакций
- – за счет гидролиза
- – за счет связывания с белками гормонов, ионов металлов – Cu^{++} , Zn^{++} , Fe^{++}

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В РЕАКЦИЯХ ПИГМЕНТНОГО ОБМЕНА

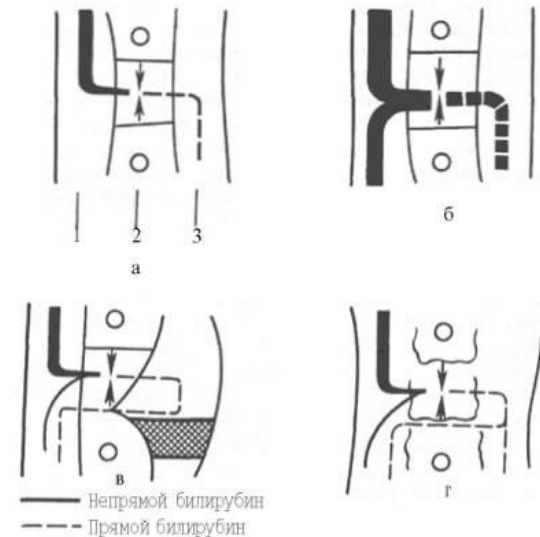
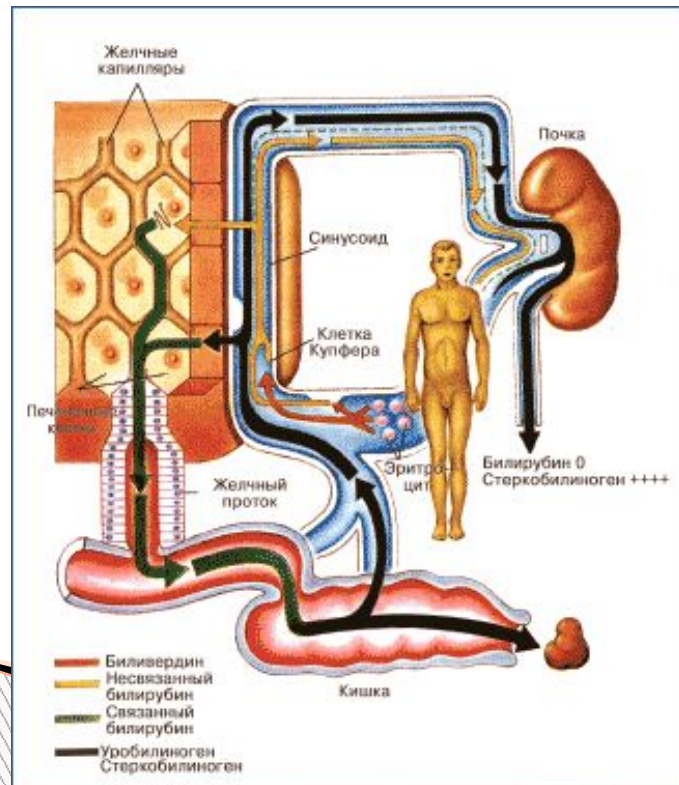


- У здорового человека за сутки образуется 300 мг билирубина, который почти полностью выделяется из организма.
- Содержание его в крови – 0,4-0,8 мг%, причем в основном это непрямой билирубин.
- Повышение его количества в крови (свыше 2,0 мг%) приводит к желтухе.



Желтухи

- ❑ **Надпеченочные желтухи:** усиленный гемолиз эритроцитов.
- ❑ Количество освобождающегося гемоглобина может достигать до 45 г (6-7 г в норме), что приводит к увеличению в крови концентрации непрямого билирубина.
- ❑ Способность печени переводить его в глюкурониды билирубина (прямой билирубин) оказывается недостаточной.
- ❑ Характерно повышение в моче количества стеркобилиногена, в кале много стеркобилина.



- а - норма; б - гемолиз; в - застой в желчных капиллярах; г - поражение паренхиматозных клеток печени;
- 1 - кровеносный капилляр; 2 - клетки печени; 3 - желчный капилляр.

Рисунок 3. Схема патогенеза гемолитической желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

Желтухи

- Печеночные желтухи :
 - а) печеночно-клеточные;
 - б) холестатические;
 - в) энзимопатические.
- **Печеночно-клеточная желтуха:** первичное повреждение клеток печени.
- Развитие воспаления (гепатита) с нарушением целостности клеточных мембран, повышением их проницаемости.
- Нарушается способность клеток выбрасывать прямой билирубин в желчь против градиента концентрации. **Прямой билирубин** появляется в крови и в моче.

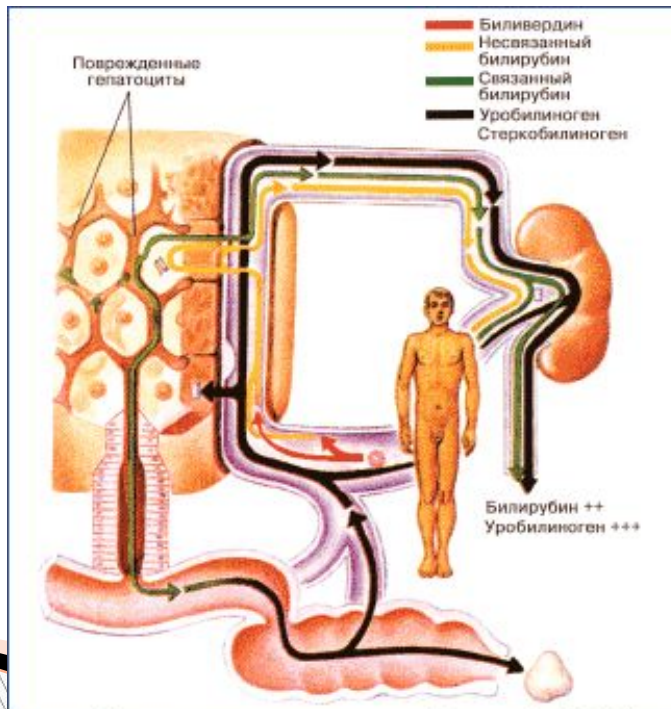
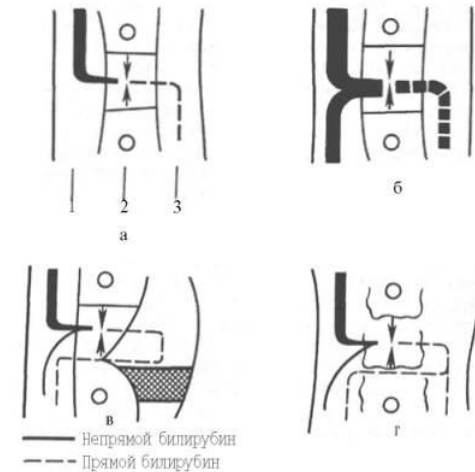


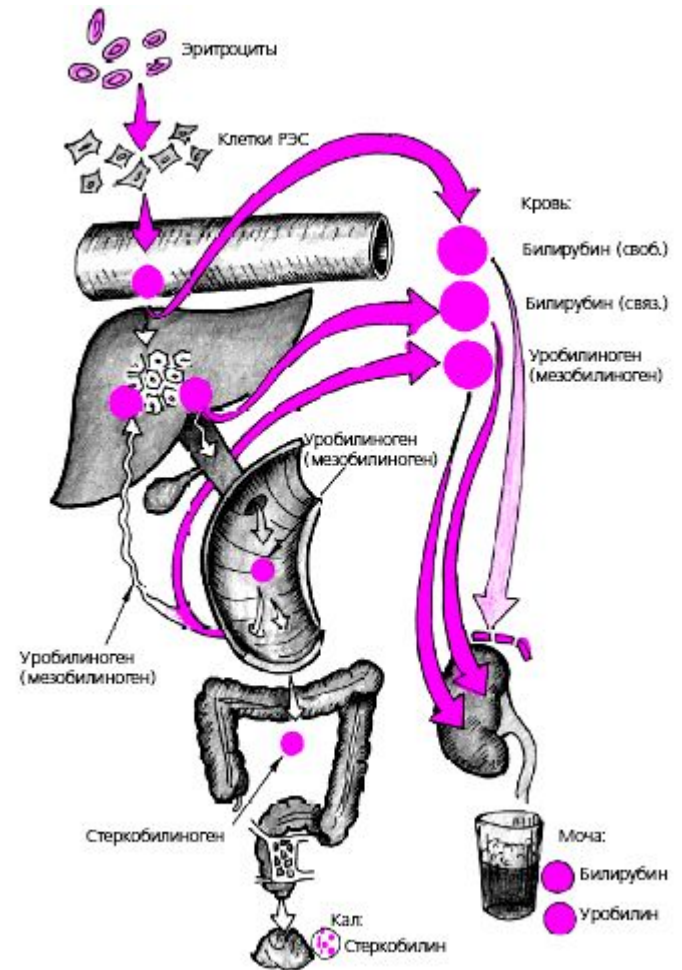
Рисунок 1. Схема патогенеза паренхиматозной желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)



- а - норма; б - гемолиз; в - застой в желчных капиллярах; г - поражение паренхиматозных клеток печени;
1 - кровеносный капилляр; 2 - клетки печени;
3 - желчный капилляр.

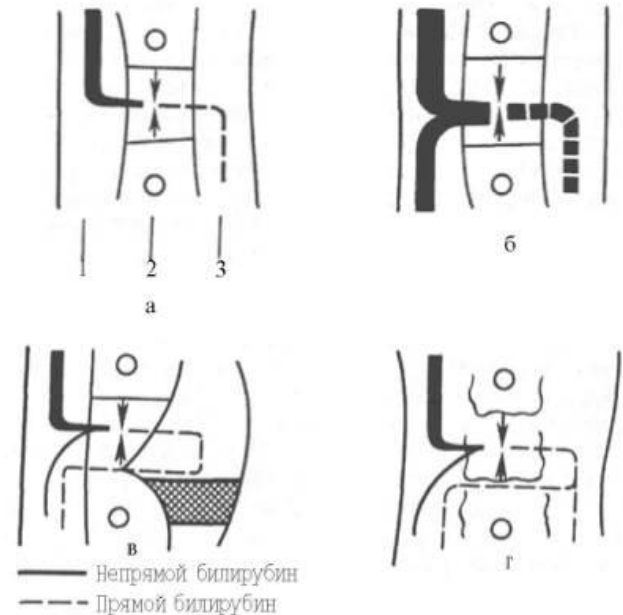
Желтухи

- Желчные кислоты и другие компоненты желчи также появляются в крови и моче.
- Происходит постепенное увеличение в крови **непрямого билирубина**, т.к. гепатоциты теряют способность образовывать глюкурониды билирубина.
- Раннее появление в моче уробилиногена (еще в дожелтушный период).



Желтухи

- ▣ **Холестатическая желтуха** (внутрипеченочный холестаза): наряду с типичными признаками печеночной желтухи менее выражены симптомы поражения других функций гепатоцитов.
- ▣ **Энзимопатическая печеночная желтуха** - наследственное повреждение различных ферментных систем гепатоцитов, отвечающих за захват непрямого билирубина и образование его глюкуронидов, или за экскрецию прямого билирубина в желчные каналцы.

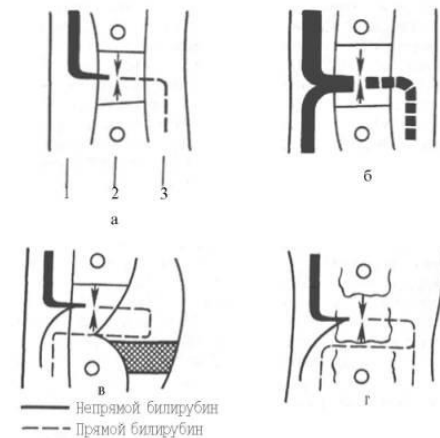
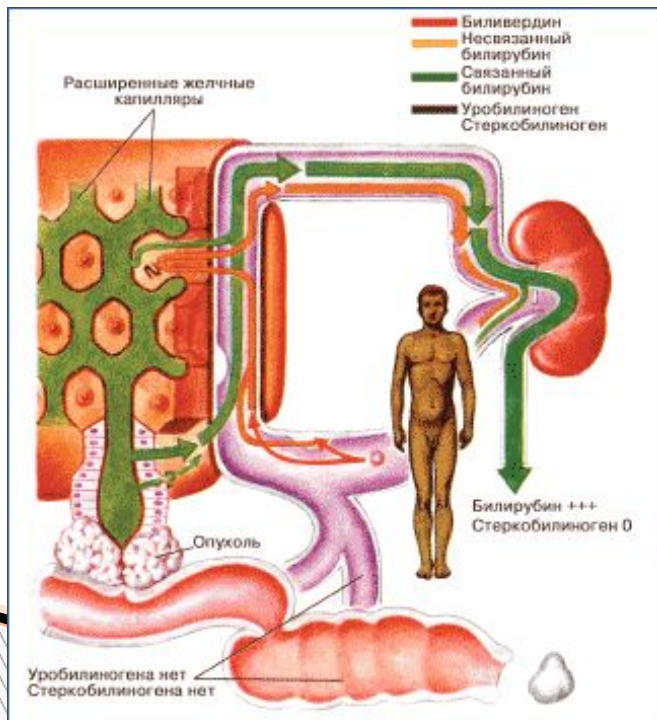


а - норма; б - гемолиз; в - застой в желчных капиллярах; г - поражение паренхиматозных клеток печени;
1 - кровеносный капилляр; 2 - клетки печени;
3 - желчный капилляр.

Желтухи

Подпеченочная желтуха - нарушение оттока желчи по общему желчному протоку.

- - дискинезия желчных путей;
- - механические препятствия или сдавление опухолью общего желчного протока.
- Развивается холестаз, повышается давление в желчевыводящей системе, происходит накопление желчи в гепатоцитах, желчных ходах, капиллярах и их разрыв.
- Желчь со всеми ее компонентами поступает в общий кровоток и появляется в моче. Снижение пигментов в кале, что ведет к его обесцвечиванию.



- а - норма; б - гемолиз; в - застой в желчных капиллярах; г - поражение паренхиматозных клеток печени;
1 - кровеносный капилляр; 2 - клетки печени;
3 - желчный капилляр.

Рисунок 2. Схема патогенеза подпеченочной желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

Таблица 16.2. Дифференциальная диагностика различных типов желтух

| Тип желтухи | Кровь | | | Моча | | Кал |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| | били- рубин общий | били- рубин непря- мой | били- рубин прямой | били- рубин прямой | уроби- лино- ген | стерко- билино- ген |
| Гемолитическая | ↑ | ↑ | N или ↑ | 0 | + | ↑ |
| Паренхиматозная («печеноч- ная») | ↑ | N или ↑ | ↑ | ↑ | 0 | 0 |
| Обтурационная (механическая) | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | + | ↓ |

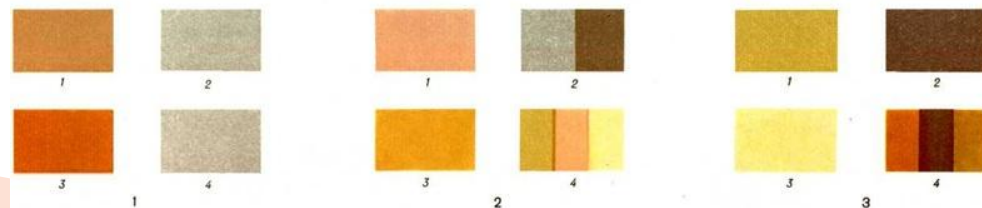
Обозначения: N - норма; ↑ повышение; ↓ снижение; + определяется; 0 не определяется.

Рис. 1. Лицо больной обтурационной желтухой (рак головки поджелудочной железы).

Рис. 2. Лицо больной печёночной желтухой.

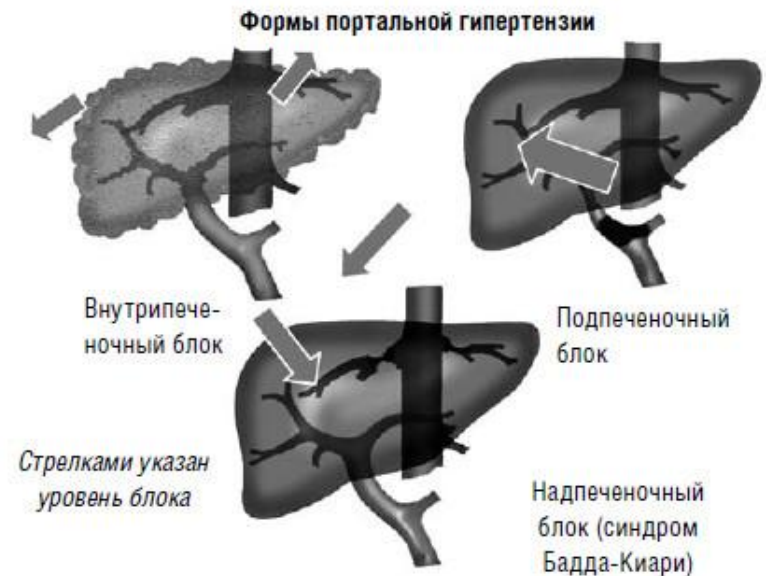
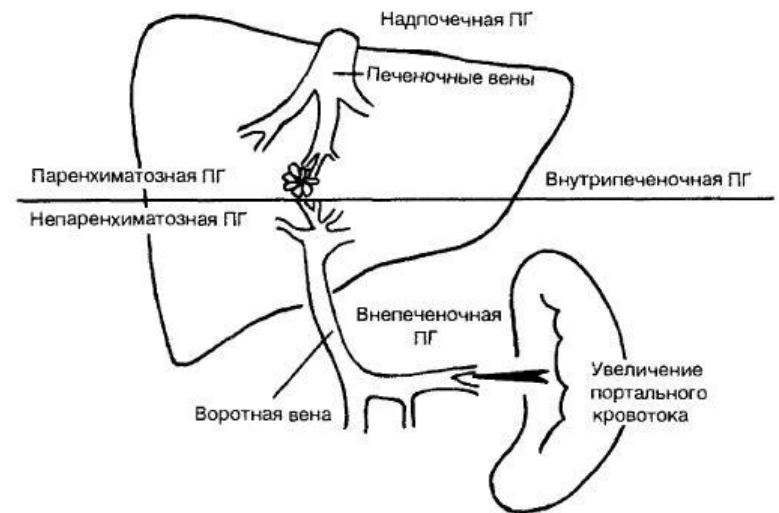
Рис. 3. Лицо больного гемолитической желтухой.

Под рисунками указаны цвет мочи (1), кала (2), сыворотки крови (3) и содержимого двенадцатиперстной кишки (4).



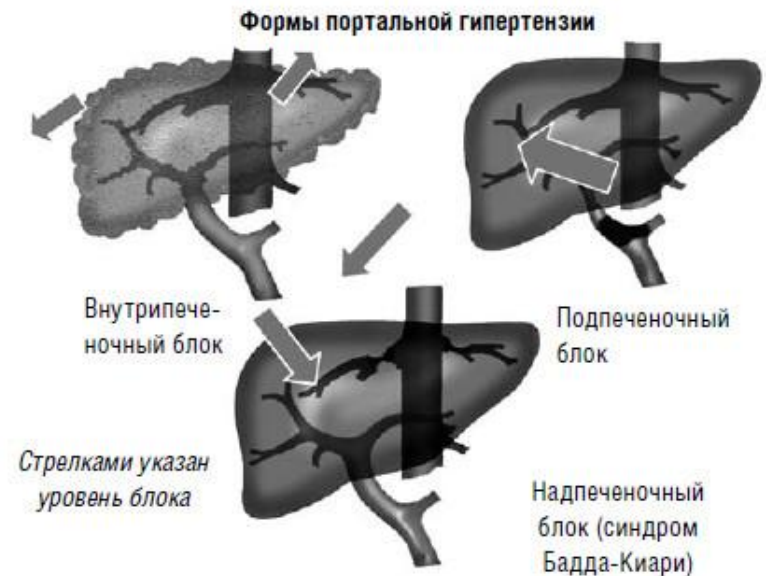
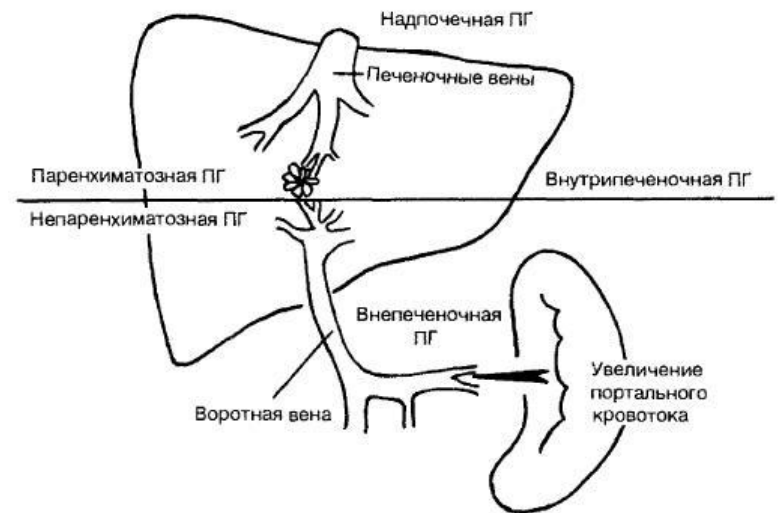
Портальная гипертензия – это повышение давления в системе портальных сосудов, связанное с нарушением в них кровотока.

- ▣ **Внутрипеченочная форма** обусловлена нарушением кровотока в печени (цирроз печени, гепатиты различного генеза, жировое перерождение печени).
- ▣ Повышается сопротивление току крови за счет развития соединительной ткани, что сопровождается перестройкой всей сосудистой синусоидальной сети.
- ▣ Кровь устремляется по анастомозам из портальной вены в печеночную.
- ▣ В результате из функции выключается значительная часть гепатоцитов.



Портальная гипертензия – это повышение давления в системе портальных сосудов, связанное с нарушением в них кровотока.

- ▣ **Внепеченочная форма** связана с затруднением оттока крови по печеночной вене при ее тромбозе, при патологии сердца.
- ▣ За счет коллатерального кровообращения на передней брюшной стенке в области пищевода и желудка расширяются вены («голова медузы»), появляется асцит.



Гепатит – воспаление печени

- **Острый гепатит** - острый некроз и воспаление печени, вызванные
- вирусом гепатита «А» - РНК-содержащий вирус, не вызывает острой массивной деструкции гепатоцитов
- вирусом гепатита «В» - ДНК-содержащий вирус, в его наружной липопротеиновой оболочке расположен поверхностный (surface) S-антиген (HBsAg), который выделяется в кровь и определяет продукцию антител. Реакция иммунной системы в основном определяет гибель гепатоцитов
- вирусом «ни А, ни В» – вирус «С»
- высоко патогенный вирус «D», проявляющий себя в присутствии вируса «В». Его присутствие ухудшает течение болезни, переводит ее в хроническую форму.

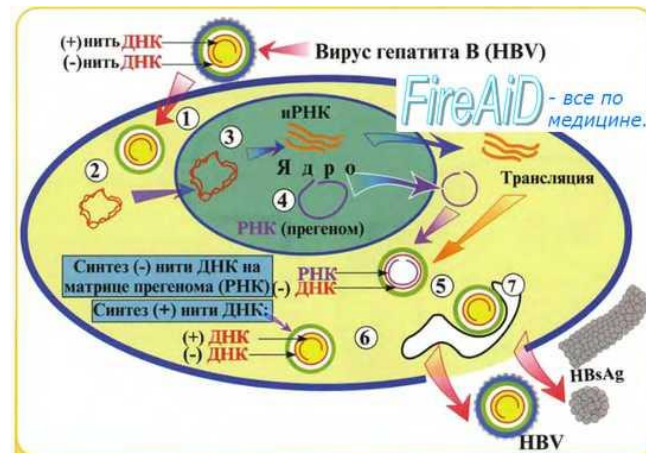
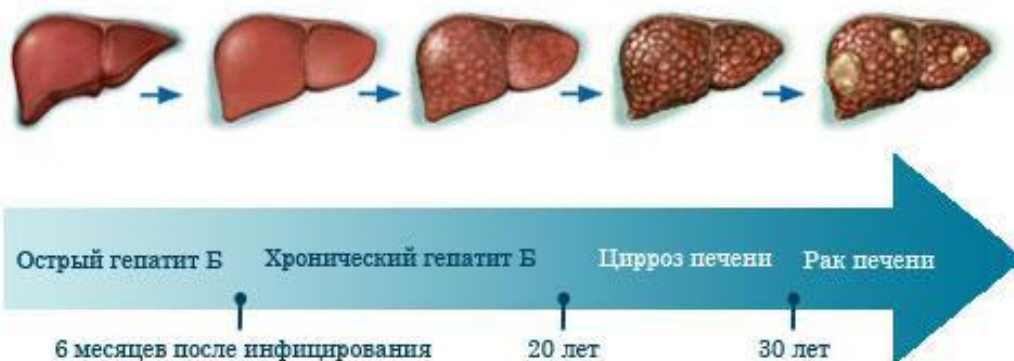
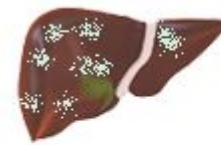


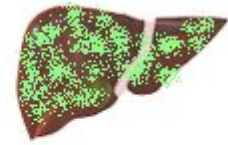
Рис. 4.7. Схема репродукции вируса гепатита В

Гепатит – воспаление печени

- Хронический гепатит подразделяют:
 - – вирусный (В; ни А, ни В; Д);
 - – лекарственный;
 - – токсический;
 - – алкогольный;
 - – метаболический;
 - – аутоиммунный;
 - – вторичный билиарный гепатит.



Хронический
персистирующий
гепатит

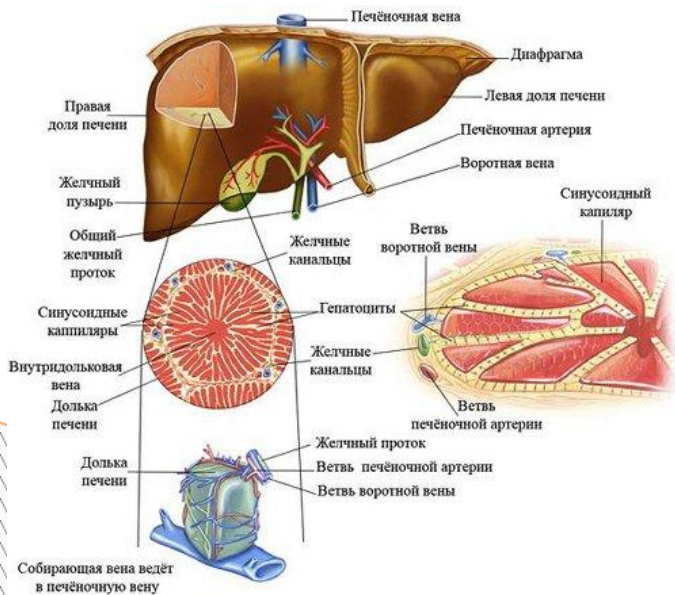


Хронический
активный
гепатит



ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Печеночная недостаточность – нарушение одной или нескольких функций печени. Нередко сопровождается и развитием симптомов поражения мозга (энцефалопатия).
- Причины: приводящие к жировому перерождению печени. Кроме того:
 1. Поражение печени аутоиммунного генеза.
 2. Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, патология некоторых эндокринных органов.
 3. Синдром длительного раздавливания, шоки.
 4. Генетически обусловленные нарушения обмена веществ.
 5. Желчнокаменная болезнь или опухоли, закрывающие общий желчный проток.



Синдром холестаза

- ▣ Застой желчи в желчевыводящих путях с последующей вторичной дистрофией гепатоцитов и развитием билиарного цирроза, первичный (связанный с нарушением процессов секреции желчи гепатоцитами) и вторичным, связанный с нарушением оттока желчи.
- ▣ Клинические признаки: кожный зуд, механическая (подпеченочная) желтуха, диспептические расстройства, увеличение печени.

Печеночно-клеточная недостаточность

- ▣ Первичная дистрофия гепатоцитов.
- ▣ Клинические признаки: сухость кожи, асцит, отеки, геморрагический синдром.
- ▣ В крови – гипоальбуминемия, билирубинемия, снижение содержания фибриногена, протромбина.
- ▣ Может развиваться портальная гипертензия.

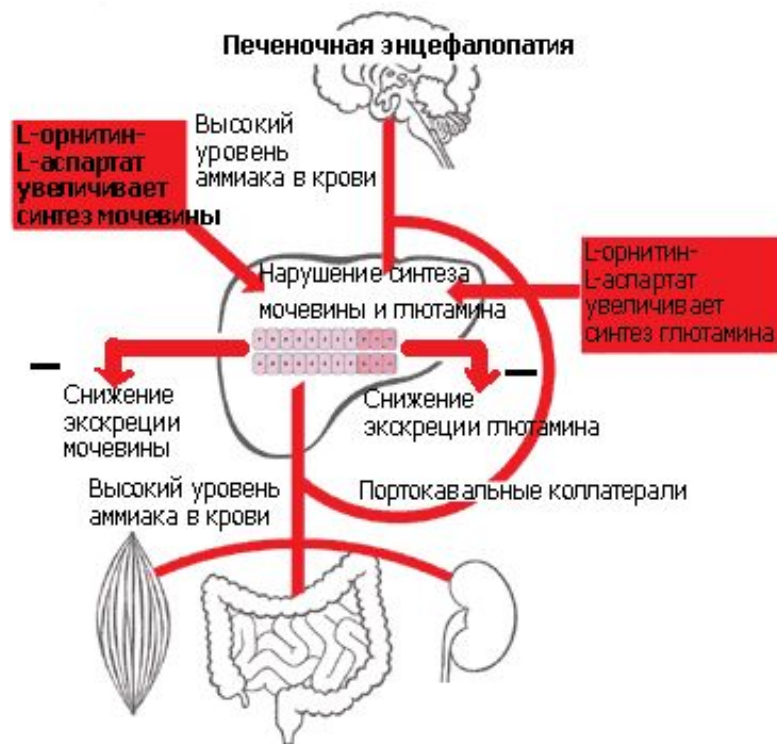


ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

- Печеночная кома - это терминальная стадия печеночной энцефалопатии, характеризующаяся утратой сознания, отсутствием рефлексов и нарушением основных функций органов.

Характерны:

- нарастающая печеночная желтуха,
- повышение температуры тела,
- метаболический ацидоз,
- выраженная интоксикация,
- расстройства дыхания и функции сердечно-сосудистой системы.



- 1. Теория ложных нейромедиаторов (масляная, капроновая кислоты, фенилаланин, триптофан и др.)
- Показано, что они могут успешно конкурировать с такими медиаторами, как норадреналин и дофамин за рецепторы, занимать их места и тем самым необратимо блокировать деятельность ЦНС.



Рис. 1. Комплексная схема патогенеза ПЭП [1]



Рис.145. Церебротоксическое действие аммиака

- 2. Теория гибели клеток ЦНС из-за энергодефицита, обусловленного нарушением реакций окислительного фосфорилирования, и непосредственным разрушением АТФ в клетках ЦНС при участии АТФ-аз и аммиака.
- 3. Теория гибели клеток ЦНС за счет прямого действия токсичных соединений на мембраны, что приводит к нарушению мембранного потенциала и активности K^+ - Na^+ - АТФ-азы.

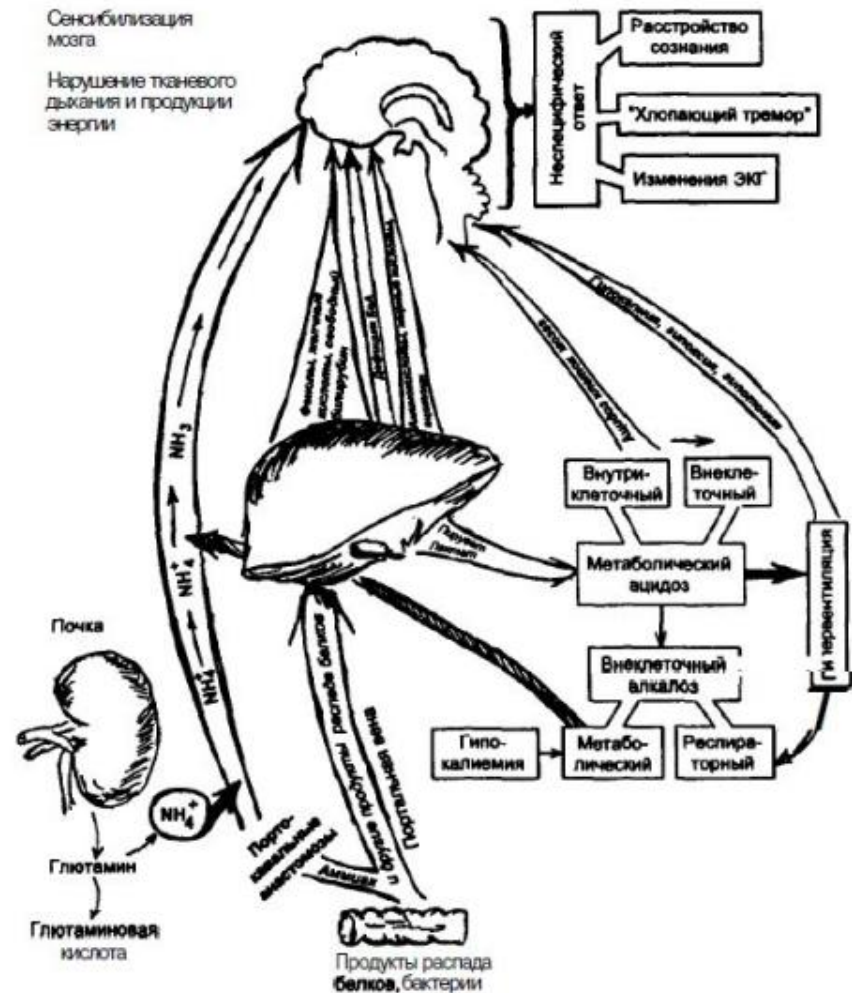


Схема патогенеза печеночной энцефалопатии и комы (А. Ф. Блюгер, 1983).