

ФГБОУ ВО Новосибирский ГАУ
Факультет ветеринарной медицины

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Новосибирск 2021

УДК 619:612,35(07)

ББК 48: 54.135, я7.

С 786

Кафедра ветеринарно-санитарной экспертизы и паразитологии

Составитель: доц., канд. биол. наук, доц. Л. Н. Стацевич

Рецензент: канд. биол. наук, доц. О. А. Зайко

Патофизиология печени: учебно-метод. пособие/ Новосиб. гос. аграр. ун-т, Фак. Вет. Медицины, сост.: Л. Н. Стацевич.– Новосибирск: НГАУ, 2021.– 137 с.

В работе изложен материал по морфофункциональным особенностям печени, рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза основных синдромов, характеризующих патологию органа, и нарушения развивающихся при этом в организме. В пособии уделено внимание биохимическим особенностям диагностики клинических синдромов. Приведены контрольные вопросы и задания для самоконтроля.

Пособие предназначено для студентов всех форм обучения по специальности 36.05.01 Ветеринария.

Утверждены и рекомендованы к изданию методическим советом факультета ветеринарной медицины (протокол № 31 от «16» июня 2021 г.).

Оглавление

1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ.....	4
1.1 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПЕЧЕНИ	5
1.1.1. Краткая характеристика основных клеточных элементов печени	5
1.1.2. Структуры желчевыводящей системы печени	11
1.1.3. Сосудистая система печени.....	14
1.1.4. Функциональные особенности системы микроциркуляции печени	24
1.2. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ.....	25
1.2.1 Метаболические функции печени	26
1.2.2. Биотрансформационная функция печени	33
1.2.3. Макрофагальные механизмы детоксикации.....	42
1.2.4. Образование желчи	44
2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ	58
2.1. Общая этиология нарушений функций печени.....	59
2.2. Общие механизмы повреждения гепатоцитов	61
2.3 Печеночные синдромы.....	68
2.3.1. Характеристика цитолитического синдрома.....	68
2.3.2. Характеристика синдромов нарушения желчеобразования и желчевыделения	76
2.3.3. Мезенхимально-воспалительный синдром.....	104
2.3.4. Синдром печёночно-клеточной недостаточности	106
3. Фиброз печени	120
4. Цирроз печени.....	125
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ	130
Библиографический список.....	134

1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

А - Я

Анастомоз – соединение между кровеносными сосудами, нервами, трубчатыми органами.

Гепатоциты – клетки печени, формирующие её паренхиму. Гепатоциты образуют печёночные пластинки.

Жиронакапливающие клетки (липоциты, клетки Ито.) – располагаются в перисинусоидальном пространстве или между гепатоцитами. Обеспечивают накопление и метаболизм ретиноидов.

Классическая доля – морфофункциональная структура печени, включающая в себя центральную вену к которой сходятся печёночные пластинки.

Перисинусоидальное пространство – пространство между гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов.

Печёночные макрофаги (звёздчатые клетки Купфера) – клетки, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов. Располагаются между эндотелиальными клетками в составе стенки синусоида.

Портальная зона (тракт, триада) – структура печени, включающая ветви воротной вены, ветви печёочной артерии, желчные протоки, а также лимфатические сосуды.

Портальная доля – структура печени треугольной формы, в которой центром является портальная зона, а вершины образуются центральными венами трёх смежных классических долек.

Пространство Диссе – вокругсинусоидальное пространство, располагающееся между синусоидами и гепатоцитами.

Синусоиды – анастомозирующие пустоты между анастомозирующими тяжами гепатоцитов.

Холангиоциты – эпителиальные клетки внутрипечёночных желчных протоков.

Холангиола – короткая трубочка на периферии классической долики, принимающая желчь из желчных капилляров и передающая её желчным протокам.

Ямочные клетки (pit-клетки) – естественные киллеры печени, активность которых направлена против опухолевых и поражённых вирусом клеток. Локализуются на эндотелиальных клетках.

1.1 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПЕЧЕНИ

1.1.1. Краткая характеристика основных

клеточных элементов печени

Печень (hepar) является крупной железой пищеварительной системы. Орган с поверхности покрыт фиброзной капсулой (глиссоновой капсулой) – тонким слоем умеренно плотной соединительной ткани, покрытой мезотелием брюшины. К основным морфофункциональным единицам печени относятся три обязательные составляющие: классическая и портальная дольки, а также ацинус.

Классическая долька имеет гексагональную форму. В центре расположена центральная вена, к которой сходятся печёночные тяжи, состоящие из гепатоцитов. Между тяжами залегают синусоиды. В области стыков нескольких классических долек расположена портальная зона (триада). В портальных трактах (зонах) проходят нервные волокна и междольковые сосуды: междольковая печёночная артерия, воротная вена, лимфатический сосуд и один или два желчных протока (рис.1).

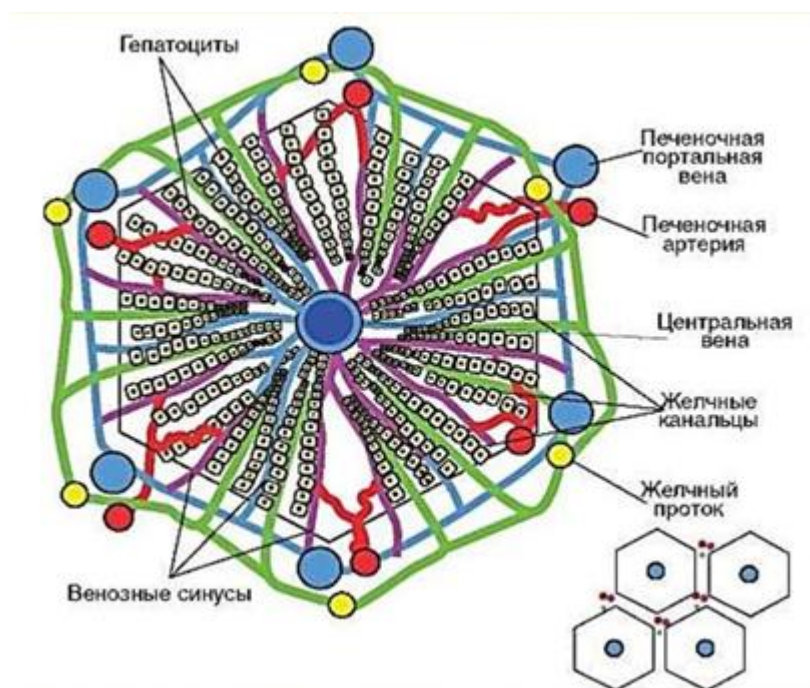


Рисунок 1. Схема строения классической печёночной дольки

Портальная долька – структура треугольной формы. Портальная зона образует её центр, а центральные вены трёх смежных классических долек –

вершины. Портальная долька более точно отражает экзокринную функцию печени, которая связана с выработкой желчи.

Ацинус имеет форму ромба, вершины которого образованы центральными венами соседних гексагональных печёночных долек и смежными портальными зонами. Часть ацинуса расположенная вблизи сосудов, кровоснабжается лучше других его отделов. Наружная часть ацинуса, локализованная вблизи центральных вен, получает менее оксигенированную кровь (рис. 2).

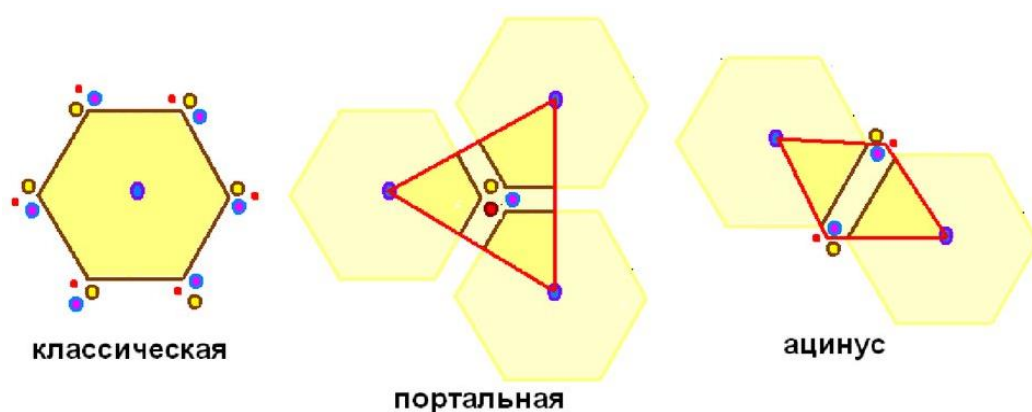


Рисунок 2. Типы печёночных долек

Структурной единицей печеночной дольки являются *гепатоциты*, которые, располагаясь двумя рядами, образуя тяжи – *печеночные пластинки (балки)*. Печеночная балка (или пластинка) – это группа анастомозирующих гепатоцитов толщиной в 1 клетку. Между печеночными пластинками проходят *синусоидные (внутридольковые) капилляры*.

Гепатоциты имеют неправильно гексагональную форму с нечетко выраженными, сглаженными углами. В центральной части клетки находится ядро. Ядрышко расположено, как правило, несколько эксцентрично. Ядра гепатоцитов богаты дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), в их ядрышках содержится рибонуклеиновая кислота (РНК). Многие гепатоциты содержат два ядра. Образование двуядерных клеток, представляет собой один из вариантов клеточной пролиферации, в результате которой клетки могут активно проходить дифференцировочный ряд от менее зрелых форм к более зрелым. Их наличие связано с возрастающей функциональной активностью органа, либо является

необходимой для развития регенераторных процессов в постнатальном онтогенезе в ходе адаптации. Цитоплазма гепатоцитов содержит все органеллы - гранулярную и агранулярную цитоплазматические сети, митохондрии, лизосомы, пероксисомы, пластинчатый комплекс.

Митохондрии – самые многочисленные и наиболее полиморфные структуры, равномерно распределенные в цитоплазме гепатоцита. Число их в одной клетке достигает 1500 – 2500, а размеры колеблются от 0,5 до 7,0 мкм. Обычно митохондрии имеют круглую, овальную или вытянутую форму, окружены трехслойной мембраной. В элементарных частицах осуществляется окислительное фосфорилирование. Матрикс митохондрий имеет мелкозернистое строение, содержит гранулы РНК величиной до 100 А, тонкие нити ДНК и единичные липидные включения размером до 250 А. Митохондрии занимают 22% объема цитоплазмы, а площадь поверхности их мембран почти равна таковой всего гепатоцита – 2900 и 3000 мкм² соответственно.

В митохондриях содержится от 50 до 95% всех ферментов клетки и сосредоточены важнейшие ферментные системы: ферменты цикла Кребса, переносчики электронов дыхательной цепи, дезаминирования, трансаминирования, окисления жирных кислот, ДНК - и РНК-полимеразы. Митохондрии гепатоцитов периферических зон печеночной дольки имеют овальную форму, содержат меньшее количество крист, последние лежат менее упорядоченно, чем в гепатоцитах центральных зон. Регенерация митохондрий осуществляется, вероятно, путем деления и почкования, полупериод обновления их равен пяти дням. Митохондрии – динамичные структуры, легко изменяющие размеры и форму, подверженные набуханию, быстро реагирующие на действие различных повреждающих факторов.

Лизосомы – гетерогенная группа органелл диаметром от 0,3 до 1 мкм и более. Они имеют круглую или эллипсоидную форму, окружены однослойной липопротеидной мембраной. Лизосомы обычно локализованы у билиарного полюса гепатоцита, в связи, с чем их также называют перибилиарными тельцами. Лизосомы в периферических зонах печеночной дольки содержатся в

меньшем количестве и в отличие от лизосом гепатоцитов центральных зон обычно не контактируют с желчными канальцами. Лизосомы содержат около 36 ферментов, в основном гидролаз, составляющих единую функциональную группу. Маркерным ферментом лизосом является кислая фосфатаза (КФ). Ферменты лизосом находятся в неактивном состоянии, их активация происходит при повышении проницаемости или при разрыве лизосомальной мембраны.

Аппарат Гольджи (внутренний клеточный аппарат) состоит из двойных мембран, образующих большие вакуоли с гладкими стенками, маленькие пузырьки и плоские цистерны.

Каждый гепатоцит имеет два полюса – синусоидный и желчный, или билиарный. Синусоидный полюс обращён к перисинусоидальному пространству. Этот полюс покрыт микроворсинками, которые участвуют в транспорте веществ из крови в гепатоциты и обратно. Билиарный полюс также имеет микроворсинки, что облегчает экскрецию компонентов желчи. В месте контакта билиарных полюсов двух гепатоцитов образуются желчные капилляры. (рис. 3)

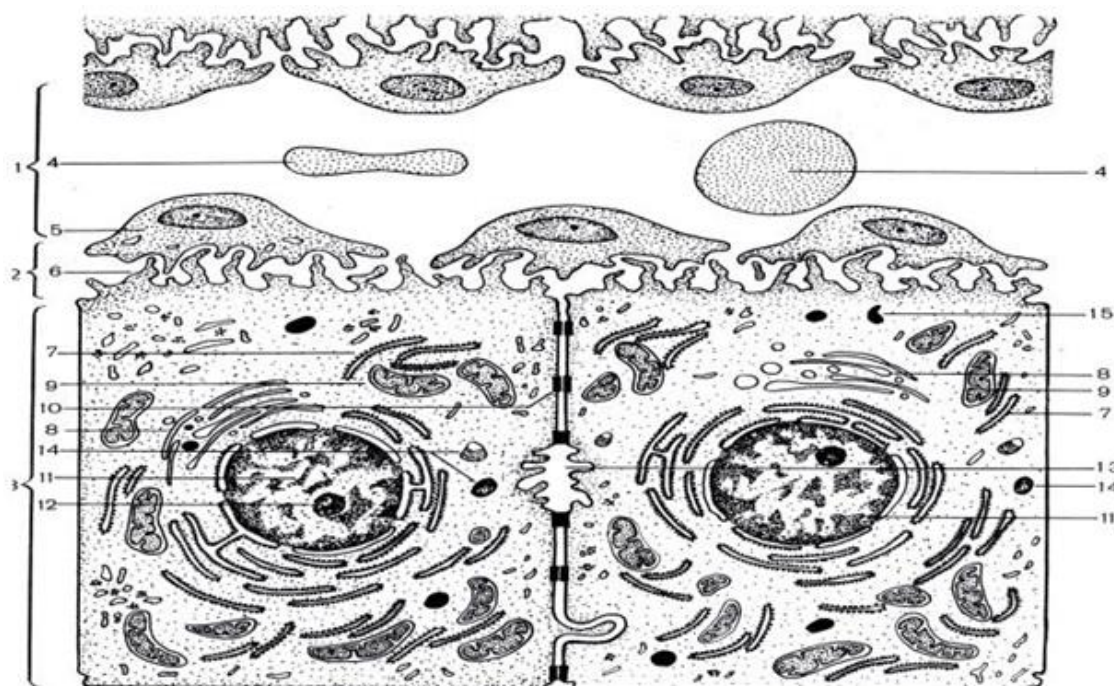


Рисунок 3. Схема строения синусоидного капилляра и гепатоцита: 1 – синусоидный капилляр; 2 – перисинусоидное пространство; 3 – гепатоцит; 4 – эритроцит; 5 – звездчатая клетка; 6 – микроворсинки гепатоцита; 7 – гранулярная эндоплазматическая сеть; 8 – агранулярная эндоплазматическая сеть с глыбками гликогена; 9 – митохондрии; 10 – десмосомы; 11 – ядро; 12 – ядрышко; 13 – желчный капилляр; 14 – лизосомы; 15 – липидные гранулы

Постоянную популяцию клеток печени, кроме гепатоцитов формируют клетки Купфера, которые являются клетками моноцитарно-макрофагального ряда и одновременно выполняют специализированные функции органа. Клетки Купфера образуются из моноцитов крови и относятся к фиксированным макрофагам. Их обновление происходит только за счёт постоянного поступления в печень их предшественников в форме про- и моноцитов крови. Фиксированные клетки Купфера под влиянием микроокружения дифференцируются в зрелые макрофаги, утратившие способность к пролиферации. По объёму эти клетки в 10 раз меньше гепатоцита. Жизненный цикл тканевых макрофагов длится 2 – 3 месяца.

Клетки Купфера в значительной степени обеспечивают резистентность ткани печени к действию патогенных агентов и прежде всего инфекционных. Они способны к адаптивной перестройке, могут поглощать эндотоксины грамотрицательной флоры кишечника, разрушающиеся эритроциты, грубодисперсные частицы латекса, угля и др. В клетках Купфера может происходить преобразование антигена в высокоиммуногенную форму либо полное его расщепление. Крупные коллоидные частицы, поступающие в кровь, элиминируются в первую очередь макрофагами печени, селезёнки, лёгких. При угнетении поглотительной способности клеток Купфера энтеробактерии накапливаются не только в общей циркуляции, но и непосредственно в печени, нарушая её структуру и функциональную активность.

Наряду с общими свойствами, характерными для всех клеток моноцитарно-макрофагального ряда, купферовские клетки одновременно реализуют специализированные функции печени. Кроме обезвреживающей и поглотительной функций, они участвуют в обмене липидов, желчных пигментов, гормонов. Между макрофагами печени и гепатоцитами существует постоянное взаимодействие. Усиление или ослабление функции клеток Купфера влечёт за собой изменение функциональной способности гепатоцитов.

Холангиоциты, или эпителиальные клетки внутрипечёночных желчных

протоков, составляют 2 – 3% общей популяции клеток печени. Общая протяжённость внутривнутрипечёночных желчных протоков составляет приблизительно 2,2 мкм. Холангиоциты участвуют в транспорте белков и активно секретируют воду и электролиты.

Стволовые клетки. Гепатоциты и холангиоциты относятся к растущим клеточным популяциям. Стволовыми клетками для тех и других являются овальные клетки, расположенные в эпителии желчных протоков.

Стенка синусоидного капилляра содержит 4 типа не паренхиматозных клеток: эндотелиальные клетки, звёздчатые макрофаги (клетки Купфера), ямочные клетки и жиронакапливающие клетки.

Эндотелиальные клетки формируют стенку синусоида, контактируют при помощи многочисленных отростков, отделяя его просвет от перисинусоидального пространства. В цитоплазме эндотелиальных клеток содержатся многочисленные пиноцитозные пузырьки и лизосомы. Эндотелиоциты имеют вытянутые ядра, а также ближе к центру дольки фенестры и далее мелкие поры. Фенестры регулируют поступление в перисинусоидальное пространство частиц более 0,2 мкм. в диаметре. Отсутствие типичной базальной мембраны, способность к эндоцитозу и наличие фенестр отличают эндотелий синусоидов от эндотелия других сосудов.

Ямочные клетки (pit-клетки, печёночные лимфоциты) располагаются на эндотелиальных клетках или между ними. Ямочные клетки действуют против опухолевых и инфицированных вирусом клеток. Цитолитическое действие ямочных клеток проявляется спонтанно, без предварительной активации со стороны других клеток или биологически активных веществ.

Жиронакапливающие клетки или перисинусоидальные липоциты (клетки Ито) имеют отростчатую форму и расположены в перисинусоидальном пространстве или между гепатоцитами. Липоциты накапливают и метаболизируют ретиноиды. До 80% всех ретиноидов печени депонировано в жировых каплях перисинусоидальных липоцитов.



Контрольные вопросы

1. Что относится к основным морфологическим структурам печени?
2. Что представляют собой классическая, портальная дольки и ацинус?
3. Что такое портальный тракт?
4. Дать характеристику внутриклеточных структур гепатоцита;
5. Перечислить основные функции клеток Купфера;
6. Дать характеристику синусоидным клеткам печени.

1.1.2. Структуры желчевыводящей системы печени

Желчевыводящие пути представлены: а) внутрипеченочными структурами – желчные капилляры → холангиолы → междольковые желчные протоки; б) внепеченочными структурами – печеночные протоки (правый и левый) → общий желчный проток → общий печеночный проток и его разветвление → пузырный проток → желчный пузырь.

Желчные капилляры (внутридольковые желчные проточки) находятся в дольках печени, представляют собой небольшие щели между соседними гепатоцитами (рис.4).

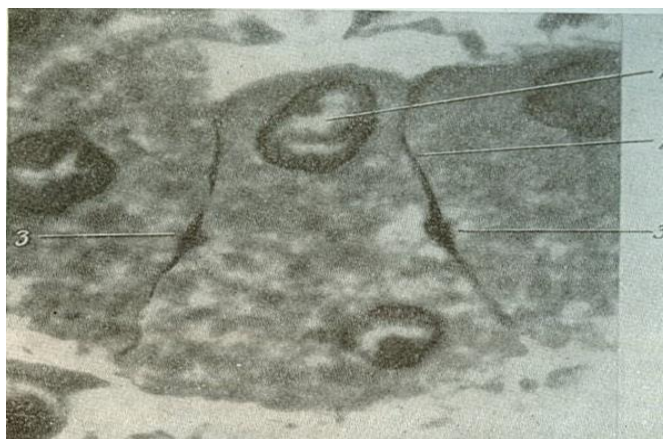


Рисунок 4. Желчные капилляры: 1 – ядра гепатоцитов; 2 – границы между гепатоцитами; 3 – желчные капилляры

Желчный капилляр не имеет своей собственной стенки, представляет собой расширенную межклеточную щель, которая образована цитолеммой смежных гепатоцитов с многочисленными микроворсинками (рис.4.). Соприкасающиеся

поверхности образуют замыкательные пластинки. В норме через них желчь не может проникать в окружающее пространство.

Каждый клеточный ряд печеночной пластинки (печеночной балки) имеет две стороны: одна обращена к просвету желчных капилляров, куда поступает желчь, вырабатываемая гепатоцитами (билиарный полюс), другая соприкасается с кровеносными внутридольковыми капиллярами, в которые печёночные клетки выделяют глюкозу, мочевины, белки и другие вещества (васкулярный, обращен к кровеносному сосуду) (рис. 5.).

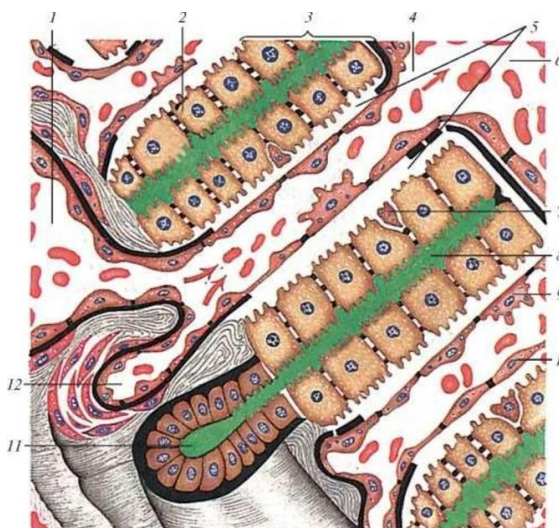


Рисунок 5. Схема строения печёночной балки. 1 – междольковая вена; 2 – гепатоцит; 3 – печеночная балка; 4 – внутридольковые кровеносные капилляры; 5 – пространство Диссе; 6 – центральная вена; 7 – перисинусоидный липоцит; 8 – желчный капилляр; 9- звездчатая клетка; 10 – эндотелиоцит; 11 – желчный проток; 12- междольковая артерия.

Желчные капилляры слепо начинаются на центральном конце печеночной пластинки, идут вдоль неё и на периферии переходят в короткую трубочку - *холангиолу, а затем в междольковый желчный проток. Холангиола – это вокругдольковый желчный проток, в который впадают желчные капилляры.* Является резервуаром внутридольковой желчи. Холангиола имеет свою собственную выстилку, которая образована небольшим количеством клеток (эпителиоцитов, холангиоцитов) овальной формы.

Ток желчи по желчным капиллярам идёт от центра дольки к её периферии, т.е. в направлении, противоположном току крови в синусоидных капиллярах.

Таким образом, желчные капилляры располагаются внутри печеночных

балок, а между балками проходят кровеносные капилляры. Между ними нигде нет непосредственной связи, так как их отделяют друг от друга гепатоциты. Начальным элементом желчевыводящей системы являются межклеточные желчные канальца, которые, сливаясь друг с другом, на периферии печеночной клетки образуют крупные перилобулярные желчные ходы.

Пути оттока желчи из печени таковы: мелкие желчные протоки → междольковые желчные протоки → крупные септальные и трабекулярные протоки → внутрипечёночные протоки правый и левый → печёночные протоки → общий печёночный проток → общий желчный проток → двенадцатиперстная кишка (рис. 6).

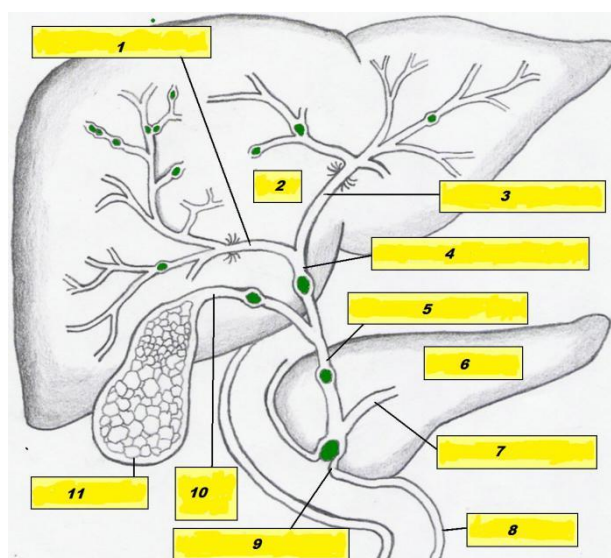


Рисунок 6. Схема оттока желчи из печени: 1 – правый внутрипечёночный проток; 2 – печень; 3 – левый внутрипечёночный проток; 4 – общий печёночный проток; 5 – общий желчный проток; 6 – поджелудочная железа; 7 – проток поджелудочной железы; 8 – двенадцатиперстная кишка; 9 – сфинктер Одди; 10 – проток желчного пузыря; 11 – желчный пузырь.

Междольковый желчный проток располагается на периферии долики. Он выстлан однослойным кубическим эпителием. Клетки этого эпителия – **холангиоциты**. Междольковые выводные протоки вместе с разветвлениями воротной вены и печёночной артерии образуют между печёночными дольками триады. Стенка междольковых желчных протоков имеет тонкий слой рыхлой волокнистой соединительной ткани.

Общий печеночный проток, пузырный проток и желчный проток имеют практически одинаковое строение. Это тонкие трубки, стенка которых состоит из однослойного высокого призматического эпителия и хорошо развитого слоя соединительной ткани. В эпителии также встречаются бокаловидные клетки, количество которых резко увеличивается при заболевании желчных путей.



Контрольные вопросы

1. Чем представлены желчевыводящие пути?
2. В чём заключаются особенности морфологического строения желчного капилляра?
3. Какие особенности строения желчных капилляров предотвращают поступление желчи в кровоток?

1.1.3. Сосудистая система печени

В сосудистом русле печени выделяются три системы: артериальная, воротная и венозная. Артерии и вены формируют собственную печеночную систему кровообращения, которая называется системой портального кровообращения. **Ключевой функцией этой системы является утилизация вредных веществ, поступающих из органов пищеварения, то есть очищение крови перед тем, как она направляется к сердцу.**

Исходя из классического представления о строении печеночных долек, кровеносную систему печени условно можно разделить на три части:

- а) систему притока крови к долькам;
- б) систему циркуляции крови внутри долек;
- в) систему оттока крови от долек.

В печень поступает кровь из двух систем сосудов – из собственной печеночной артерии и воротной вены, с единым дренированием через печеночные вены (рис.7).

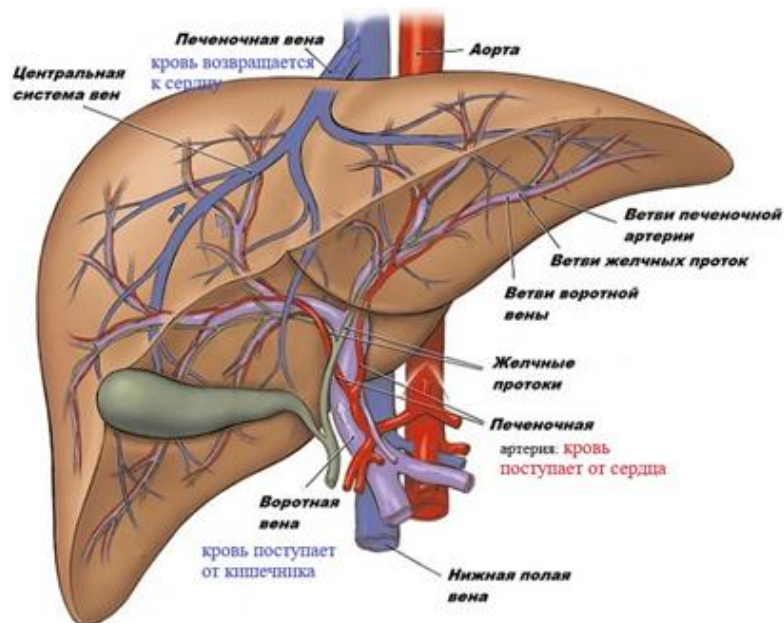


Рисунок 7. Схема печёночного кровотока

В печени выделяют два типа сосудов:

а) трофические – приток крови происходит по печеночным артериям. Объем притекающей по ним крови составляет 20% от общего объема крови, поступающей к печени;

б) функциональные – приток крови идет по портальной вене и составляет 80% всего объема поступающей крови.

Главная артерия органа — печеночная (a. hepatica communis). Из печёночной артерии печень получает 35% крови и 50% кислорода. Печёночная артерия обеспечивает постоянство печёночного кровотока. Артериальный кровоток не зависит от метаболических потребностей печени, а скорее регулирует концентрацию питательных веществ и гормонов в крови путём сохранения стабильного кровоснабжения печени, а значит, печёночного клиренса. Печёночная артерия также снабжает кровью соединительную ткань порталных зон.

На своем протяжении она отдает кровь к желудку и желчному пузырю. Перед воротами печени раздваивается на левую и правую ветви (в соответствии с двумя долями железы). От этих двух больших сосудов ответвляются более мелкие сосудики – до междольковых капилляров. Печёночная артерия впадает в прилежащие к портальному тракту синусоиды. Разветвления печёночной

артерии формируют капиллярные сплетения, окружающие жёлчные протоки. Поражение печёночной артерии, может манифестировать образованием стриктур жёлчных путей.

Отдельные артериальные ветви соединяются между собой коллатеральями (боковыми путями) как внутри, так и за пределами органа. Внутриорганный система коллатералей образуется за счет анастомозов между ветвями собственной артерии печени. Внеорганный систему образуют в основном ветви, отходящие от *a. hepatica communis*, *aa. gastroduodenalis* и *hepatica dextra*.

Венозная система печени представлена приводящими и отводящими кровью венами.

Основной приводящей веной является воротная (*v. portae*). Она является единственной веной, входящей в орган, а не выходящей из него. Воротная вена образует круг дополнительного кровообращения в печени.

Воротная вена формируется из вен органов, расположенных в брюшной полости: желудок, поджелудочная железа, селезенка, толстая кишка, кроме кровеносных сосудов заднепроходного канала, тонкая кишка.

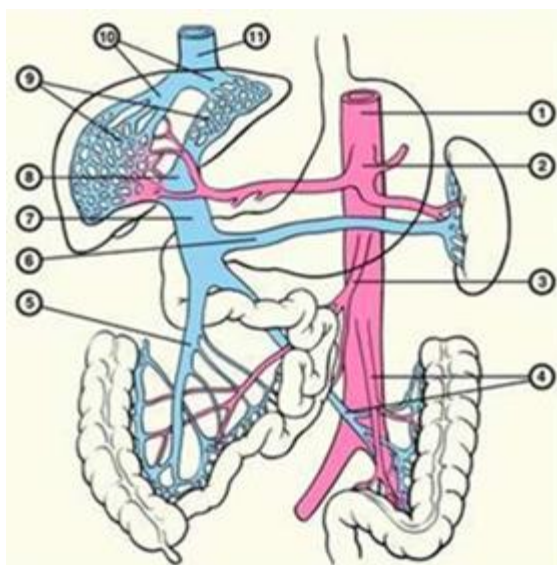


Рисунок. 8. Схема портального кровообращения. 1 – брюшная аорта; 2 – чревный ствол; 3 – верхняя брыжеечная артерия; 4 – нижние брыжеечные артерия и вена; 5 – верхняя брыжеечная вена; 6 – селезёночная вена; 7 – воротная вена; 8 – печеночная вена; 9 – ветвление воротной вены в печени; 10 – печеночные вены; 11 – нижняя полая вена.

До того, как пройти ворота печени, **в саму воротную вену впадают:** идущая от желчного пузыря желчнопузырная вена, выходящая от желудка

правая, левая и привратниковая вены желудка. При этом левая желудочная вена по своему току соединяется с пищеводными венами из системы верхней поллой вены. Далее по своему руслу она анастомозирует с околопупочными венами, которые в области пупка соединяются с надчревными венами, являющимися притоками внутренних грудных вен и бедренной и наружной подвздошных вен

Воротная вена, собирая кровь от всех непарных органов брюшной полости, богатую веществами, всосавшимися в кишечнике, доставляет ее в печень для очищения. Кровь в системе портального кровообращения проходит через две сети капилляров. К первой из них относят капилляры, расположенные в стенках органов пищеварения, и капилляры селезёнки. Вторая сеть капилляров находится в паренхиме печени и обеспечивает обменную и экскреторную функции печени (обе капиллярные сети соединены между собой воротной веной) (рис. 8).

Артерия и вена делятся на более мелкие сосуды: в центре дольки на центральную артерию и вену, а к периферии идут сосуды меньшего диаметра синусоидальные капилляры, которые очень плотно соприкасаются и «обвивают» гепатоциты. *Синусоидальные капилляры составляют систему циркуляции крови в печеночных дольках.* Они идут между тяжами печеночных клеток - печеночными балками, радиально сходясь к центральным венам (**vv. centrales**), которые лежат в центре печеночных долек. По капиллярам течет смешанная кровь в направлении от периферии к центру долек. Таким образом, в синусоиды печени поступает кровь из портальной и артериальной систем, а оттекает через венозные сосуды, формирующие центральные, а затем печеночные вены.

Печеночные вены (v. hepaticae) являются отводящей сосудистой системой печени.

Печёночные вены берут начало в зоне третьей печёночной дольки как центральные вены, затем переходят в собирательные вены. Из них образуются крупные вены печени, которые впадают в нижнюю полую вену, лежащую в одноименной борозде печени. Печёночные вены изменчивы по размерам, форме

и количеству. **В норме воротная и печёночная вены сообщаются только на уровне синусоидов, прямых анастомозов между ними не существует.**

Центральными венами начинается система оттока крови от долек. По выходе из долек эти вены впадают в поддольковые вены (*vv. sublobulares*), проходящие в междольковых перегородках. Поддольковые вены не сопровождаются артериями и желчными протоками, т. е. не входят в состав триад. По этому признаку их легко отличить от сосудов системы воротной вены - междольковых и вокругдольковых вен, приносящих кровь к долькам.

Центральные и поддольковые вены сливаются и образуют ветви печеночных вен, которые в количестве 3- 4 выходят из печени и впадают в нижнюю полую вену (табл.1).

Ветви печеночных вен имеют хорошо развитые мышечные сфинктеры. С их помощью регулируется отток крови от долек и всей печени в соответствии с ее химическим составом и массой. Таким образом, печень снабжается кровью из двух мощных источников - воротной вены и печеночной артерии (табл.1). Благодаря этому через печень проходит за непродолжительное время вся кровь организма. Паренхима печени имеет огромное число кровеносных капилляров, и вследствие этого кровоток в печеночных дольках осуществляется медленно, что способствует обмену между кровью и клетками печени. При необходимости в сосудах печени может депонироваться большая масса крови.

Таблица 1.

Виды печеночных сосудов

<i>Сосуды, несущие кровь к долькам</i>	<i>Ветви печеночной артерии и воротной вены, в составе триад, делятся на долевые; сегментарные; междольковые; вокругдольковые; (сверху вниз по уменьшению в диаметре)</i>
---	--

<i>Сосуды печеночной долики</i>	От <i>вокругдольковых артерий и вен</i> отходят <i>капилляры</i>, вступающие в дольку. Пары таких капилляров (от артерии и от вены) на периферии долики <i>сливаются</i> в <i>единые внутريدольковые синусоидные капилляры</i> (идут к центру долики). <i>В центре долики</i> капилляры впадают в <i>центральную вену</i> (проходит по оси долики)
<i>Сосуды, несущие кровь от печеночной долики</i>	Продолжением <i>центральной вены</i> вне долики является <i>поддольковая вена</i>. Поддольковые вены объединяются в <i>собираательные вены</i>, которые <i>объединяются в 3-4 печёночные вены</i>, впадающие в <i>нижнюю полую вену</i>.

Связи различных систем венозного русла осуществляются посредством анастомозов. Анастомоз (от греч. *anastomosis*; син. соустье: *ana* — через, поровну и *stoma* — отверстие) – это соустье между сосудами, через которые кровотоков возможен в обоих направлениях. Они способствуют движению крови в различных направлениях, перемещению ее из одной области в другую. Если по каким-либо причинам жидкость не может поступать в печень (при тромбозе или воспалительных заболеваниях гепатобилиарного тракта), она не скапливается в сосудах, а продолжает движение по обходным путям.

Анастомозы в зависимости от вен, между которыми они существуют, делят на две большие группы:

а) портокавальные – система соустьев между притоками воротной вены и притоками верхней и нижней полых вен;

б) кавакавальные – это система соустьев между притоками верхней и нижней полых вен (рис. 9).

Портокавальные анастомозы (рис. 10) находятся:

а) в стенке брюшной части пищевода;

б) в стенке прямой кишки;

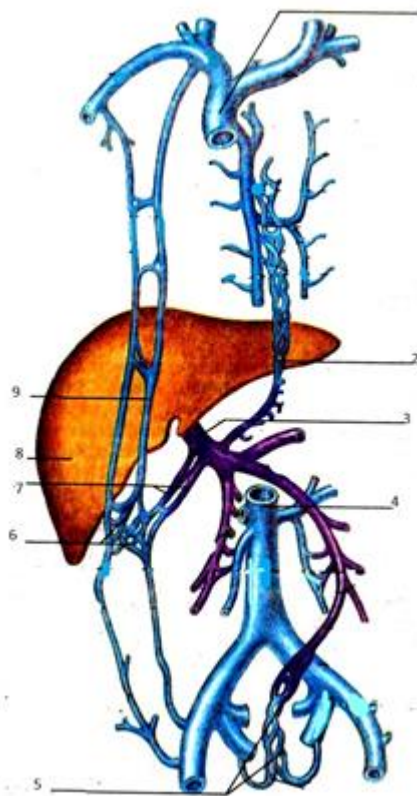


Рисунок 9. Схема анастомозов между воротной, верхней и нижней полыми венами (вв): 1 – верхняя полая вена; 2 – анастомоз между воротной и верхней полый вв; 3 – воротная вена; 4 – нижняя полая вена; 5 – прямокишечное венозное сплетение; 6 – анастомоз между верхней и нижней полыми и воротной вв; 7 – околопупочные вены; 8 – печень; 9 – верхняя надчревная вена.

в) в передней стенке брюшной полости;

г) в задней стенке брюшной полости.

Портокавальные анастомозы в норме развиты слабо. Они существенно расширяются при нарушениях оттока крови по воротной вене. В этом случае портокавальные анастомозы обеспечивают «сброс» крови в обход печени, не подвергшейся в ней детоксикации, из системы воротной вены в систему верхней и нижней полых вен. Кровоток в обратном направлении не имеет большого практического значения.

Значение портокавальных анастомозов больше механическое, чем биологическое. Благодаря им понижается давление в системе воротной вены, уменьшается сопротивление работы сердца.

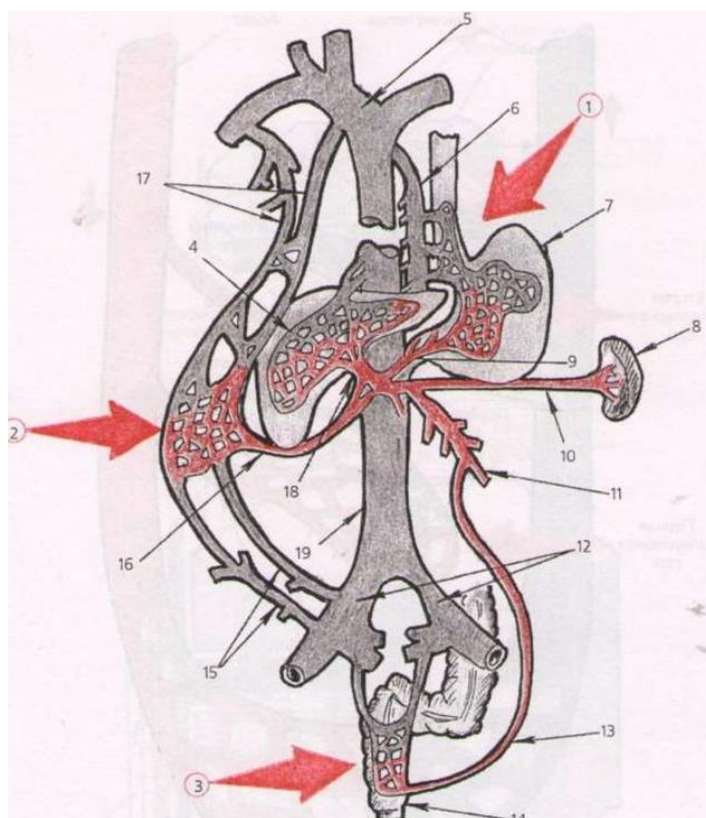


Рисунок 10. Система портокавальных анастомозов: 1 - портокавальные анастомозы в области пищевода и желудка; 2 - анастомозы передней брюшной стенки; 3 - анастомозы в области прямой кишки; 4 - внутripеченочная капиллярная сеть; 5 - v. cava superior; 6 - v. azygos; 7 - желудок; 8 - селезенка; 9 - v. gastrica sinistra; 10 - v. lienalis; 11 - v. mesenterica inferior; 12 - vv. iliace communis; 13 - v. rectalis superior; 14 - прямая кишка; 15 - vv. epigastrice; 16 - v. paraumbilicalis; 17 - vv. thoraco-epigastrica; 18 - v. portae; 19 - v. cava inferior

Различают четыре основные группы анастомозов между притоками воротной и полых вен, образующих пути коллатерального тока крови (табл.2).

Таблица 2.

Основные зоны портокавальных анастомозов

Название	Локализация	Виды и назначение сосудов
<i>Портокавальные анастомозы пищевода (имеют наибольшее клиническое значение).</i>	В стенке брюшной части пищевода залегают сосудистые сплетения, <i>из которых кровь оттекает</i>	Кровь оттекает по левой желудочной вене в воротную вену; по пищеводным венам в непарную и полунепарную вены системы верхней поллой вены.

<i>Портокавальные анастомозы прямой кишки</i>	В стенке прямой кишки находятся прямокишечные венозные сплетения, <i>являются путями венозного оттока</i>	Верхняя прямокишечная вена - отток крови от верхних отделов прямой кишки в нижнюю брыжеечную вену системы воротной вены. Средние прямокишечные вены. По ним кровь оттекает от среднего отдела прямой кишки через внутреннюю подвздошную вену в общую подвздошную вену системы нижней поллой вены. Нижние прямокишечные вены. Отток крови от нижнего отдела прямой кишки (области заднего прохода) через внутреннюю половую вену и внутреннюю подвздошную вену в общую подвздошную вену системы нижней поллой вены.
<i>Портокавальные анастомозы передней брюшной стенки</i>	В передней брюшной стенке в области пупка <i>анастомозируют притоки</i>	околопупочных вен, проходящих в круглой связке печени, системы воротной вены; верхней надчревной вены, которая через внутреннюю грудную вену и подключичную вену впадает в плечеголовную вену системы верхней поллой вены; грудонадчревной вены, которая впадает в подмышечную вену системы верхней поллой вены; поверхностной надчревной вены, которая через бедренную вену, а затем наружную подвздошную вену впадает в общую подвздошную вену системы нижней поллой вены; нижней надчревной вены, которая через наружную подвздошную вену, впадает в общую подвздошную вену системы нижней поллой вены.

Портокавальные анастомозы задней стенки брюшной полости	В поясничной области, в непокрытых брюшиной отделах восходящей и нисходящей ободочных кишок двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы <i>между собой</i> <i>анастомозируют:</i>	притоки селезеночной вены системы воротной вены; притоки верхней и нижней брыжеечных вен система воротной вены; притоки поясничных вен системы нижней полой вены.
--	---	---

Кавакавальные анастомозы обеспечивают окольный ток крови к правому предсердию в случаях тромбоза, перевязки, сдавления полых вен и их крупных притоков и образованы венами стенок груди и живота, а также венозными сплетениями позвоночника. Венозные сплетения позвоночника принимают в себя кровь не только от спинного мозга и самого позвоночного столба, но и обильно сообщаются с венами различных областей тела. Кровоток в венозных сплетениях позвоночника может осуществляться в любом направлении из-за отсутствия клапанов. Сплетения как бы объединяют притоки полых вен, являясь связующим звеном между ними. Они представляют важные окольные пути тока крови как из верхней полой вены в нижнюю, так и обратно. Поэтому роль их в окольном венозном кровообращении весьма значительна.

Таким образом, к особенностям кровоснабжения печени относят:

1. Наличие двух венозных систем - портальной и кавальной;
2. Несовпадение хода сосудов двух систем (артериальной и венозной).
Ветви печеночных вен не следуют ретроградно по пути печеночных артерий - проходят между ними и веерообразно сходятся в точке, ориентированной к нижней полой вене (кавальные ворота);
3. Наличие двух приносящих кровеносных сосудов – собственная печеночная артерия и портальная вена (ворота печени);
4. Слабое развитие внутрипеченочных анастомозов.



Контрольные вопросы

1. Перечислить основные сосуды образующие кровеносную систему печени

2. В чём заключается особенность строения синусоидных капилляров печени?
3. Какие существуют особенности кровообращения в печени?
4. Что такое порталный тракт?
5. Дать характеристику системе кровообращения в печени;
6. Что такое печеночные анастомозы, какие виды различают, их значение.

1.1.4. Функциональные особенности системы микроциркуляции печени

Степень функциональной активности органа в значительной мере определяется состоянием его системы микроциркуляции. Её важнейшей функцией является осуществление транскапиллярного обмена кислорода и питательных веществ между кровью и тканями. Этот процесс обеспечивается минимальным расстоянием между тканевыми элементами и микрососудами, а также большой поверхностью их соприкосновения. Особенности строения микроциркуляторного русла печени обеспечивают выполнение многообразных обменных функций органом.

В соответствии с условиями кровообращения в паренхиме печени выделяют циркуляторные зоны, клетки которых обладают специфическими энзиматическими свойствами (рис. 11). Эти зоны омываются различной кровью и имеют неодинаковую чувствительность к нарушениям кровоснабжения органа. Первая — непосредственно прилежащая к мельчайшим ветвям воротной вены и печеночной артерии. Это центральная часть ацинуса.

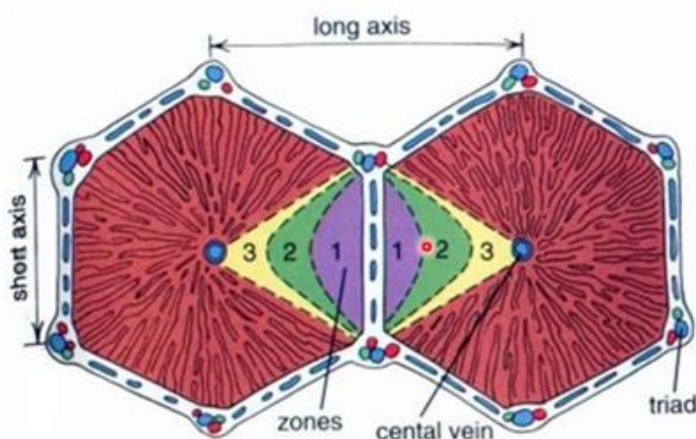


Рисунок 11. Циркуляторные зоны печени

Начальные отделы синусоидов и ограничивающие их клетки печени, расположенные в этой зоне, получают, по сравнению с другими отделами ацинуса, наибольшее количество крови с наиболее высоким содержанием кислорода и питательных соединений.

Вторая – промежуточная зона – снабжается кровью хуже первой, но лучше третьей, периферической зоны, расположенной вблизи центральной вены: в этот отдел ацинуса поступает кровь в значительной степени обедненная кислородом и питательными соединениями, которые интенсивно поглощались клетками первых двух зон.

Таким образом, клетки печени, расположенные на периферии, в третьей зоне ацинуса, вокруг центральных вен, находятся в наименее выгодном положении в отношении снабжения кислородом и питательными веществами. Поэтому данная зона наиболее подвержена воздействиям токсическими соединениями. Клетки этой области особенно чувствительны к поражающим факторам, которые приводят к снижению содержания кислорода в ткани печени – ее гипоксии. Именно поэтому при тяжелых отравлениях нарушения структуры и гибели печеночных клеток развиваются в периферической, третьей зоне печеночного ацинуса, или в центральной зоне классической печеночной дольки.



Контрольные вопросы

1. Какие существуют циркуляторные зоны печени?
2. Дать характеристику 1й и 2й зонам печени;
3. Почему чаще поражаются гепатоциты 3й циркуляторной зоны?

1.2. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

А - Я

Восстановление – процесс присоединения электронов или восстановительных эквивалентов;

Биотрансформация – биохимические превращения токсических веществ, поступивших из вне или образовавшихся в организме, до нетоксичных соединений;

Гидролиз – химическое взаимодействие вещества с водой, при котором сложное вещество распадается на два или больше новых веществ;

Конъюгация – процесс связывания неполярного гидрофобного (водонерастворимого) субстрата (н-р билирубина, лек. веществ) с высокомолекулярным соединением (глюкуроновая кислота) в результате чего водонерастворимый субстрат становится гидрофильным (водорастворимым), что облегчает его выведение из организма;

Ксенобиотики – чужеродные вещества природного происхождения;

Микросомы – внутриклеточные частицы размером от 100 до 1500 ангстремов, выполняющие специфические функции клетки, в частности метаболическую трансформацию ксенобиотиков (гладкий эндоплазматический ретикулум);

Окисление – процесс отщепления электронов или восстановленных эквивалентов;

Солюбилизация (от позднелатинского *solubilis* — растворимый) - коллоидное растворение, самопроизвольное и обратимое проникание какого-либо низкомолекулярного вещества (солюбилизата), слабо растворимого в данной жидкой среде, внутрь находящихся в ней мицелл поверхностно-активного вещества или молекулярных клубков (глобул) высокомолекулярного соединения;

Элиминация – исключение, удаление;

Холерез – процесс образования желчи;

Холекинез – процесс выделения желчи;

Цитохромы – хромопротеиды, близкие по своей структуре к гемоглобину, являющиеся основными ферментами тканевого дыхания.

1.2.1 Метаболические функции печени

Печень является центральным метаболическим органом, клетки которого выполняют более 500 функций.

Роль печени в регуляции углеводного обмена

В гепатоцитах интенсивно протекает метаболизм глюкозы. Часть углеводов клетки используют для собственных нужд. Оставшиеся моносахариды могут депонироваться или в виде гликогена, или же в виде нейтральных жиров.

Биохимические превращения глюкозы обеспечиваются следующими механизмами:

а) наличие фермента глюкокиназы, который фосфорилирует глюкозу до глюкозо-6-фосфата (в такой форме глюкоза используется клетками). Глюкозо-6-фосфат может метаболизироваться по нескольким направлениям (н-р образование гликогена);

б) наличие фермента глюкозо-6-фосфатазы, катализирующий гидролиз глюкозо-6-фосфата до глюкозы;

в) печень является основным депо гликогена. В гепатоцитах он синтезируется из глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), УДФ-глюкозы (уридиндифосфатглюкозы);

г) скорость распада гликогена (гликогенолиз) определяется активностью фермента фосфоорилазы;

д) печень регулирует гомеостаз глюкозы крови за счёт создания динамического равновесия между скоростью синтеза и распада глюкозо-6-фосфата и интенсивностью генеза и расщепления гликогена. Уровень гликогена регулируется гормональными факторами: АКТГ, глюкокортикоиды и инулин повышают содержание гликогена в печени; адреналин, глюкагон, СТГ и тироксин - понижают;

е) глюкозо-6-фосфат через гликолиз и окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты (ПВК) распадается до ацетила КоА, из которого в печени синтезируются ацилы высших жирных кислот, включающиеся позднее в нейтральные жиры и глицерофосфатиды;

ж) гепатоциты после преобразования Г-6-Ф в УДФ-глюкозу способны использовать последний продукт для получения других моносахаридов и их производных (УДФ-галактозы, УДФ-галактозамина, УДФ-маннозы, УДФ-ацетилгалактозамина, сиаловых кислот и т.д.). Они служат субстратами в синтезе гетерополисахаридов, в том числе протеогликанов, липогликанов, гликозаминогликанов;



Рисунок 12. Роль печени в углеводном обмене

з) в печени обнаруживается глюкозо-6-фосфатаза – фермент, катализирующий гидролиз глюкозо-6-ф-т до глюкозы. Фосфорилированная глюкоза, не способна преодолеть мембрану, после гидролиза моносахарид легко диффундирует из клетки в кровь, обеспечивая тем самым стабильность уровня гликемии;

и) в гепатоцитах активно протекает глюконеогенез – синтез глюкозы из не углеводных предшественников (лактат, пируват, глицерол, гликогенные аминокислоты) (рис.12).

Роль печени в регуляции обмена белков

а) в гепатоцитах полностью осуществляется синтез альбумина крови, 75-90% α-глобулинов, 50% β-глобулинов плазмы, γ-глобулины производятся системой макрофагов, в том числе и клетками Купфера.

б) осуществляется синтез белковых факторов свертывания крови - протромбина, фибриногена, проконвертина, акцелератор глобулина, фактора Кристмаса, фактора Стюарта-Прауэра;

в) синтез основных антикоагулянтов - антитромбин III, протеин С и др;

г) синтезируются регуляторы эритропоэза – эритропоэтины;

д) гликопротеин гаптоглобин, вступающий в комплекс с гемоглобином для предупреждения его выделения почками;

е) церулоплазмин, позволяет защищать мембраны клеток; стимулирует продукцию антител.

- ж) α -фетопротеин;
- з) α -глобулины, синтезируемых печенью - α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин – ингибиторы протеаз, белки острой фазы воспаления.

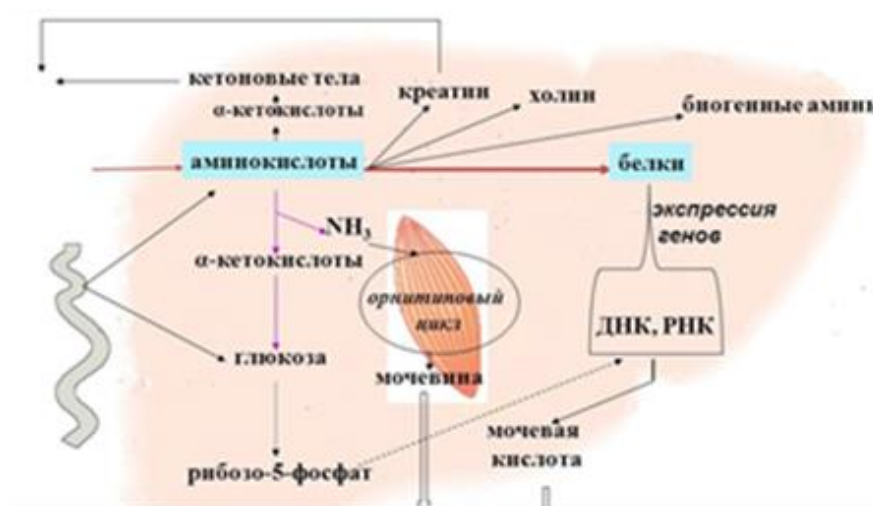


Рисунок 13. Роль печени в регуляции обмена белков и аминокислот

и) гепатоциты являются источниками большей части протеинов системы комплемента.

Роль печени в регуляции обмена аминокислот

а) основная масса поступающих или образовавшихся с помощью транс-аминирования и других реакций аминокислот затрачивается на синтез специфических и неспецифических белков. Другая часть идет на синтез разных низкомолекулярных соединений. Гликогенные аминокислоты могут служить источниками не только глюкозо-6-фосфата но и глицеральдегид-3-фосфата. Из кетогенных аминокислот синтезируются кетоновые тела (рис. 13);

б) в гепатоцитах отдельные аминокислоты подвергаются специфическим преобразованиям: из серосодержащих аминокислот образуется таурин, который позднее включается в парные жёлчные кислоты (таурохолевая, тауродезоксихолевая), может служить антиоксидантом, связывая гипохлорит анион, стабилизировать мембраны клеток; происходит активация метионина, который служит источником метильных групп в биохимических реакциях;

в) по наличию гема (субстраты для его синтеза - сукцинил КоА и аминокислота глицин) печень занимает 2е место за эритроцитами, так как это соединение является облигатным компонентом цитохрома P450;

г) в гепатоцитах завершается катаболизм многих азотсодержащих соединений, которые служат источником аммиака (из $-\text{NH}_2$);

д) ароматические азотсодержащие соединения, в первую очередь пуриновые основания, являясь конденсированными гетероциклами, не способны подвергаться распаду. Поэтому после не однократных гидроксирования они преобразуются в мочевую кислоту (в её соли – ураты). Этот процесс, описан только в гепатоцитах.

Роль печени в регуляции липидного обмена

а) печень является местом обмена высших жирных кислот (ВЖК). Сюда они поступают из кишечника, жировых депо в составе альбуминов плазмы крови. В гепатоцитах часть жирных кислот синтезируется из ацетил-КоА, получившегося путём многостадийного преобразования глюкозо-6-фосфата с участием восстановленного НАДФ (рис. 14);

б) в митохондриях печени синтезируются из ацетил-КоА (при дефиците оксалоацетата) β -гидроксимасляная, ацетоуксусная кислоты – кетоновые тела;

в) в печени из метаболитов гликолиза дигидроксиацетонфосфата или реже глицеральдегид-3-фосфата – образуется глицерол-1фосфат, он необходим в синтезе фосфатидата – соединения, из которого в зависимости от обстоятельств могут синтезироваться нейтральные жиры или глицерофосфатиды;

г) при временном увеличении уровня ВЖК в плазме крови, они, поступая в гепатоциты, взаимодействуют с фосфатидной кислотой с образованием нейтральных жиров;

д) при достаточном количестве в гепатоцитах холина, серина, инозитола, последние могут включаться в фосфатидную кислоту, что

заканчивается синтезом соответствующих глицерофосфатидов (липотропных веществ);

е) в печени образуется часть апопротеинов – белковых компонентов липопротеинов, в первую очередь, ЛПОНП, ЛПНП;

ж) в гепатоцитах синтезируется ЛПОНП – основные транспортные формы эндогенных нейтральных жиров;

з) печень, в меньшей степени кишечник, – наиболее активные продуценты холестерина, который поступает в общий кровоток в составе ЛПНП или ЛПОНП (реже). ЛПНП распознаются рецепторами клеток периферических тканей и поглощаются ими путём эндоцитоза, снабжая их остатками ТАГ-в и холестерином;

и) в гепатоцитах образуются ЛПВП – структуры, включающие апобелки, фосфолипиды и относительно малые количества холестерина и нейтральных жиров;

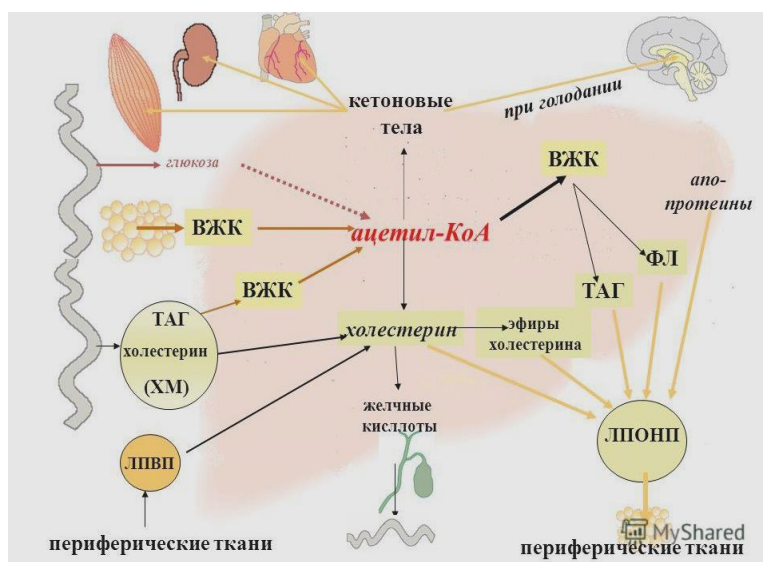


Рисунок 14. Роль печени в регуляции липидного обмена

к) лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ) – фермент, синтезируемый печенью, но катализирующий перенос ВЖК от фосфатидилхолина (старое название – лецитин) на холестерин в ЛПНП плазмы крови;

Таким образом, печень служит главным органом в метаболизме холестерина. В ней он синтезируется, этерифицируется, включается в

соответствующий липопротеины, отправляющиеся к периферическим тканям, сюда же холестерин возвращается, чтобы экскретироваться в свободном виде в составе жёлчи или же предварительно преобразовавшись в жёлчные кислоты.

Роль печени в обмене витаминов, гормонов

Регуляция обмена витаминов осуществляется следующим образом:

а) печень секретирует жёлчь, компоненты которой – соли жёлчных кислот - ответственны за всасывание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К, F);

б) все жирорастворимые и часть водорастворимых витаминов (В₁₂, фолиевая кислота, В₁, В₆, РР и др.) способны депонироваться в печени;

в) в гепатоцитах происходит активация следующих витаминов:

- фолиевая кислота с помощью витамина С восстанавливается в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК);

- витамины В₁ и В₆ фосфорилируются в тиаминдифосфат и пиридоксальфосфат соответственно;

- часть каротинов преобразуется в витамин А под влиянием каротиндиоксигеназы;

- витамин Д подвергается первому гидроксигированию на пути получения гормона кальцитриола;

- окислившийся витамин С восстанавливается в аскорбиновую кислоту;

- витамины РР, В₂, пантотеновая кислота включаются в соответствующие нуклеотиды (НАД⁺, НАД⁺Ф, ФАД, КоА-SH);

- витамин К окисляется, чтобы в виде своего пероксида служить кофактором в модификации белковых факторов свёртывания крови.

г) в печени синтезируются белки, выполняющие транспортные функции по отношению к витаминам. Например, ретинолсвязывающий белок, витамин Е-связывающий белок и т.д.

д) часть витаминов, в первую очередь жирорастворимых, а также продуктов их преобразований выделяется из организма в составе жёлчи.

Печень принимает активное участие в обмене гормонов:

а) в гепатоцитах синтезируются белки, транспортирующие гормоны в крови – стероид-связывающий белок, транскортин, тироксин-связывающий глобулин и др.;

б) в печени тироксин дейодируется в трийодтиронин;

в) кальцитриол начинает синтезироваться из витамина Д в печени;

г) ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), секретируемый клетками печени, регулирует высвобождение гормона роста, подавляя выделение соматолиберина из клеток гипоталамуса и стимулируя работу соматостатина;

д) под влиянием аминooksидаз в гепатоцитах происходит окисление катехоламинов;

е) стероидные гормоны инактивируются, подвергаясь микросомальному окислению, превращаясь затем в глюкурониды или сульфаты;

ж) в гепатоцитах содержатся специфические гидролазы (вазопрессиназа, инсулиназа), расщепляющие соответствующие гормоны.



Контрольные вопросы

1. . Охарактеризуйте роль печени в регуляции углеводного обмена;
2. Охарактеризуйте роль печени в регуляции белкового обмена;
3. Охарактеризуйте роль печени в обмене липидов;
4. Охарактеризовать роль печени в обмене витаминов и гормонов.

1.2.2. Биотрансформационная функция печени

Соединения, поступающие в организм с пищей, через кожу или легкие и не используемые организмом для энергетических и пластических целей, называются чужеродными веществами или ксенобиотиками. Они, как правило, гидрофобны, токсичны и должны удаляться из организма.

Детоксикация разнообразных веществ в печени осуществляется путём их биотрансформации, фагоцитоза и элиминации через желчный шунт. В печени метаболизируется примерно две трети от общего количества веществ,

поступающих в организм. Детоксикации подвергаются так же продукты естественного метаболизма тканей, вещества, поступающие по системе v. portae, такие как аммиак, пептидные и стероидные гормоны, катехоламины, продукты катаболизма гема, индол, скатол, и др.

В гепатоцитах происходит биотрансформация веществ, благодаря процессам **окисления, восстановления, гидролиза, метилирования, конъюгации и др.** Ферменты, обеспечивающие эти реакции, обладают выраженной активностью и относительно невысокой специфичностью. Это позволяет им участвовать также в процессах метаболизма таких эндогенных субстратов как гормоны, жирные кислоты, холестерин, желчные кислоты, простагландины, а также различных ксенобиотиков.

Все реакции биотрансформации делят на две группы или фазы:

а) **реакции 1й фазы** – реакции превращения исходного вещества в более полярный метаболит путем введения или раскрытия функциональной группы (-OH, -NH₂, -SH). Образуются короткоживущие промежуточные метаболиты. Они часто неактивны, хотя в некоторых случаях активность не исчезает, а только изменяется. Если эти метаболиты достаточно полярны, они могут легко экскретироваться;

б) **реакции 2й фазы** – конъюгация, главным назначением этой фазы является нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов фазы 1 при помощи различных гидролаз и трансфераз. (рис. 15).

Оба типа реакций самостоятельны и могут идти независимо друг от друга и в любом порядке. Для некоторых веществ после реакций 1-й и 2-й фазы вновь могут наступить реакции фазы 1.

1я фаза обезвреживания обязательна для гидрофобных веществ, так как они плохо выводятся из организма и могут накапливаться в тканях, богатых липидами (жировая клетчатка, мембраны клеток, нервная система). Во время первой фазы благодаря биотрансформации субстрат утрачивает первоначальные токсические или фармакодинамические свойства (феномен «детоксикации»).

За течение первой фазы обезвреживания отвечает система микросомального

(монооксигеназного) окисления. Микросомальное окисление – это последовательность реакций с участием оксигеназ и НАДФН, приводящих к внедрению атома кислорода в состав неполярной молекулы, появлению у нее гидрофильности и повышению ее реакционной способности для участия в реакциях 2й фазы.

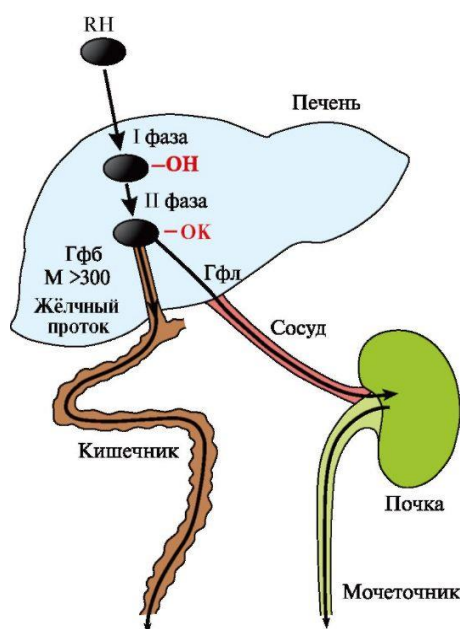


Рисунок 15. Схема биотрансформации ксенобиотиков: Ксб - ксенобиотик; К - радикал, используемый при конъюгации (глутатион, глюкуронил и др.); Гфб - гидрофобные и Гфл - гидрофильные метаболиты ксенобиотиков; М - молекулярная масса

Реакции микросомального окисления осуществляются несколькими ферментами, расположенными на мембранах эндоплазматического ретикулума (в случае *in vitro* они называются микросомальные мембраны). К ним относят цитохром Р450, цитохром Р450-редуктаза - флавопротеин. Цитохромы функционально тесно взаимосвязаны и обеспечивают повышение скорости катализируемых реакций.

Основным белком микросомального окисления является гемопротеин – цитохром Р450. На его долю приходится 1% печёночных белков или 20% белка эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. В природе существует до 150 изоформ этого белка, окисляющих около 3000 различных субстратов. Соотношение разных изоформ цитохрома Р450 различается. Одни изоформы участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, другие – метаболизируют

эндогенные соединения (стероидные гормоны, простагландины, жирные кислоты и др.). При патологии мембран гепатоцитов возможно превращение цитохрома P450 в неактивную форму, что может привести к нарушению метаболизма ксенобиотиков и накоплению в организме токсических соединений, вызывающих поражение других органов.

В результате реакций микросомального окисления повышается растворимость гидрофобного соединения, это снижает его токсичность и облегчает дальнейшую инактивацию и выведение из организма. В процессе микросомального окисления происходит деградация холестерина, свободных жирных кислот, ароматических углеводов.

Индущирующим действием на систему микросомальных ферментов обладают витамин С, витамин Е, биотин, полиненасыщенные жирные кислоты. При дефиците витамина С отмечается снижение содержания цитохрома P450 в гепатоцитах на 20%, в результате чего замедляется процесс детоксикации лекарственных веществ и токсических метаболитов.

Продукты метаболизма чужеродных веществ, образовавшихся в первой фазе биотрансформации, подвергаются дальнейшей детоксикации с помощью ряда реакций второй фазы. Ферменты фазы 2 присутствуют во всех клетках, т.е. функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков, осуществляют или завершают детоксикацию, а иногда исправляют ошибки первой фазы.

Конъюгация - это присоединение к функциональным группам, образовавшимся в первой фазе или уже имеющимся у ксенобиотиков, других молекул или групп, увеличивающих гидрофильность и уменьшающих их токсичность. Конъюгация может происходить с глицином, глюкуронатом, сульфатом, ацетатом, метильной группой, глутатионом.

В этой фазе участвуют ферменты группы трансфераз (глутатионтрансфераза, глюкоронилтрансфераза, сульфотransфераза, метилтрансфераза), которые присоединяют различные конъюгаты к гидрофильным группам обезвреживаемых веществ. Полученный продукт, как

правило, водорастворим, нетоксичен и выводится из организма с желчью и мочой.

С глюкуроновой кислотой в реакцию конъюгации вступают фенолы, спирты (первичные, вторичные, третичные), ароматические и алифатические карбоновые кислоты, кетоны, гидроксиамины, карбаматы, сульфонамины и другие вещества. Образующиеся глюкорониды менее токсичны по сравнению с вступающим в реакцию субстратом. Они хорошо растворимы в воде, поэтому легко выводятся из организма через почки и желчные пути.

При различных формах печеночной недостаточности, сопровождающейся снижением уровня гликогена в цитозоле, снижается синтез УДФ-глюкуроновой кислоты и активность глюкуроновой конъюгации. При этом теряется способность связывать эндогенные метаболиты, что приводит к нарушению метаболизма и к усугублению патологического процесса. Скорость глюкуроновой конъюгации пропорциональна степени растворимости ксенобиотиков в липидах.

В сульфатную конъюгацию вступают фенолы, спирты, ароматические амины, некоторые стероиды. В отдельных случаях сульфатная конъюгация не приводит к образованию нетоксичных продуктов. Но это происходит только при истощении глюкуроновой конъюгации. Поэтому образование канцерогена возможно лишь при истощении глюкоронида.

К числу соединений, вступающих в реакции конъюгации *с глутатионом*, относятся эпоксиды, альдегиды, простые и сложные ароматические соединения, нитрофураны.

Конъюгация с аминокислотами является механизмом обезвреживания ароматических соединений, содержащих карбоксильные группы (ароматические карбоновые кислоты и их производные, производные уксусной кислоты, гетероциклические карбоновые кислоты). Аналогичный механизм используется для детоксикации желчных кислот. Наиболее подробно исследовано образование гиппуровой кислоты – конъюгата глицина с бензойной кислотой. Не токсичный конъюгат гиппуровой кислоты поступает в плазму крови, затем

выводится с мочой. В клинической практике исследование скорости образования гиппуровой кислоты после введения в организм бензоата натрия используется в качестве одного из тестов для оценки антитоксической функции печени. При заболеваниях печени интенсивность процесса конъюгации с глицином снижается.

Метилированию подвергаются ксенобиотики и их метаболиты, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминокгруппы. В отличие от других реакций при метилировании не всегда изменяется растворимость и токсичность исходного соединения.

Помимо органических соединений метилироваться может и ряд неорганических веществ, к их числу относится сера, селен, ртуть, мышьяк. В результате метилирования неорганических соединений образуются летучие производные, выделяющиеся из организма или вступающие в последующие реакции конъюгации.

Ацетилованию подвергаются эндогенные и экзогенные соединения, содержащие аминок-, гидроксиг- и сульфгидрильные группы (серотонин, гистамин, триптамин, сульфаниламиды, гидрозины). При ацетиловании сульфаниламидов образуются плохо растворимые соединения, и появляется угроза их конденсации в мочевыводящих путях. В связи с этим процесс ацетилования нельзя полностью считать процессом детоксикации.

В отдельных случаях в результате реакции конъюгации образуются токсичные продукты. Для их устранения в организме выработалась способность связывать одни и те же химические соединения с помощью различных механизмов конъюгации – **«принцип дублирования»**. Это обеспечивает надёжность реакций конъюгации, которые можно рассматривать как компенсаторно-приспособительные при воздействии повреждающего фактора. Так, и глюкорониды, и сульфаты, и глутатион способны образовывать конъюгаты с фенолами. Алифатические спирты обладают способностью вступать как в реакции глюкоронидной, так и сульфатной конъюгации.

Биологический смысл **«принципа дублирования»** - обеспечение

надёжности процессов детоксикации.

Таблица 3

Внутриклеточная локализация систем конъюгации

Типы конъюгации	Внутриклеточная локализация реакций конъюгаций
Глюкуроновая конъюгация	Эндоплазматическая сеть
Сульфатная конъюгация	Цитозоль
Глутатионовая конъюгация	Цитозоль, эндоплазматическая сеть
Конъюгация с аминокислотами	Митохондрии, эндоплазматическая сеть, лизосомы
Метилирование	Цитозоль, эндоплазматическая сеть
Ацетилирование	Цитозоль

«Принцип дублирования» проявляется не только во взаимодействии дублирующих агентов, но и в особенностях внутриклеточного распределения реакций конъюгации (табл. 3). Такое дублирование гарантирует своевременное связывание метаболитов, которые, имея реактивные группы, не подверглись биотрансформации под воздействием микросомальных монооксигеназ на эндоплазматической сети, а могут сразу проникать в другие внутриклеточные структуры. В результате, обеспечивается надёжность системы детоксикации независимо от того, в области каких внутриклеточных структур будет находиться токсический метаболит.

В ходе детоксикации субстрат может приобрести новые биологические свойства (**феномен «модификации»**). В результате биологической модификации в печени из потенциально неопасных ксенобиотиков могут образовываться метаболиты с токсическими, некрозогенными, мутагенными свойствами (**феномен «токсикации»**). Например, парацетамол метаболизируется микросомальными ферментами печени. При этом в качестве метаболита образуется сильнодействующий свободный радикал (предположительно N-

ацетилимидохинон), который может необратимо инактивировать многие ферменты и другие белки, связываясь с их сульфгидрильными группами. В норме токсическое действие этого радикала предотвращается реакцией с восстановленным глутатионом. Однако при передозировке парацетамола или поражении печени запасы глутатиона в гепатоцитах быстро истощаются, и избыток метаболита может привести к инаktivации клеточных белков и обширному некрозу гепатоцитов (рис. 16).

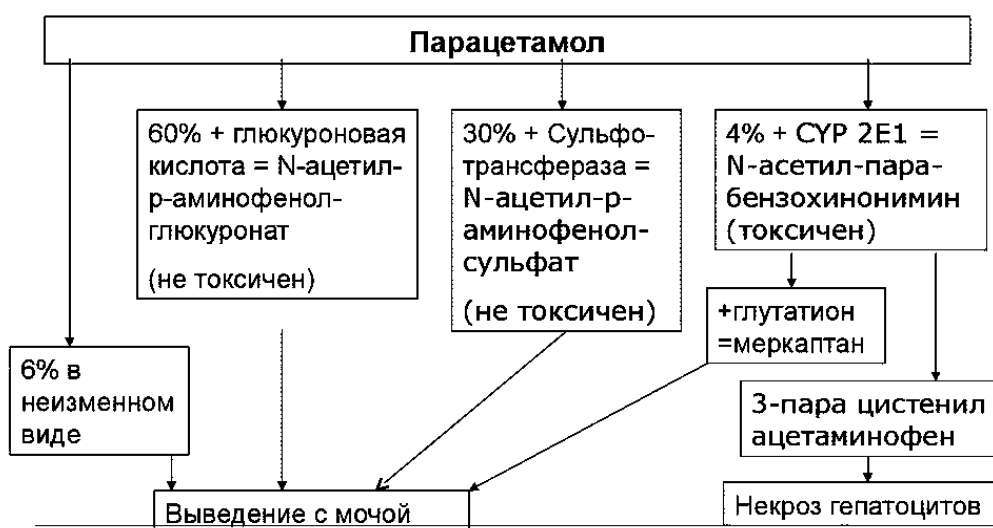


Рисунок 16. Схема метаболизма парацетамола в печени

Истинные канцерогены образуются из ароматических углеводов. В обычных условиях подобные ситуации встречаются редко и не выражены, т.к. мощности систем конъюгации и окисления достаточно. Однако при субстратной перегрузке этих систем, их истощении или при заболеваниях печени доля подобных реакций возрастает и может иметь клиническое значение, что выражается в органотоксичности и химическом канцерогенезе.

Наиболее эффективно система детоксикации функционирует при сопряженном, гармоничном действии ферментов фазы 1 и фазы 2; десинхронизация этих процессов ведет к быстрому отравлению организма в результате накопления продуктов перекисного окисления, различных канцерогенов, мутагенов и тератогенов. При этом особенно неблагоприятно сочетание высокой активности ферментов фазы 1 и низкой активности ферментов фазы 2.

Выделение метаболитов из гепатоцитов происходит главным образом через систему желчных ходов или после обратного всасывания, через почки.

Многие ферменты, участвующие в первой и второй фазе обезвреживания, - индуцируемые белки. Химические вещества, как эндогенные, так и поступающие из окружающей среды, обладают способностью усиливать синтез в организме энзимов биотрансформации ксенобиотиков – *феномен индукции энзимов*.

Несколько сот химических веществ разного строения, являются индукторами монооксигеназ и других ферментативных систем. Все индукторы - жирорастворимые органические вещества. Их действие неспецифично, то есть индуктор вызывает повышение активности более чем одного энзима. Индукция возможна, как правило, при повторном введении соединения.

Например, фенobarбитал вызывает выраженную пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах и увеличение активности Р-450. В результате возрастает мощность таких процессов, как деметилирование ксенобиотиков (нитроанизол), гидроксилирование (барбитураты). Индукция, вызываемая полициклическими углеводородами не сопровождается пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, но при этом существенно возрастает активность Р-450, УДФГ-трансферазы, гидроксилаз.

Металлы являются индукторами синтеза глутатиона. Повышение количества глутатионтрансфераз увеличивает способность организма приспосабливаться к возрастающему загрязнению внешней среды. *Индукцией энзимов* объясняют отсутствие антиканцерогенного эффекта при применении ряда лекарственных веществ. Кроме того, индукторы синтеза глутатионтрансферазы - нормальные метаболиты - половые гормоны, йодтиронины и кортизол. Катехоламины через аденилатциклазную систему фосфорилируют глутатионтрансферазу и повышают её активность. Таким образом, феномен индукции энзимов позволяет организму приспосабливаться к действию ксенобиотиков.



Контрольные вопросы

1. Какими реакциями обеспечивается детоксикационная функция печени?
2. Охарактеризовать основные фазы микросомальных механизмов детоксикации;
3. В чём заключается сущность феноменов «детоксикации», «модификации», «токсикации»?
4. Дать характеристику системе цитохромов;
5. Дать характеристику реакциям конъюгации;
6. В чём заключается принцип «дублирования»?
7. Что такое феномен индукции энзимов?

1.2.3. Макрофагальные механизмы детоксикации

Клетки Купфера, резидентные макрофаги печени, представляют собой наибольшую совокупность резидентных тканевых макрофагов в организме (рис. 17).

Клетки Купфера играют решающую роль во врожденном иммунном ответе. Локализация в печеночной синусоиде позволяет им эффективно фагоцитировать патогены, поступающие с портальным или артериальным кровотоком. Они служат первой линией защиты от иммунореактивного материала, попадающего с портальной циркуляцией из желудочно-кишечного тракта, и могут считаться конечным компонентом барьерной функции печени.

Клетки Купфера играют основную противовоспалительную роль, предотвращая продвижение иммунореактивных веществ, поступающих из кишечника, через печеночные синусоиды.

Они элиминируют из крови продукты распада и жизнедеятельности собственных клеток организма, тромбопластин, поглощают из крови до 90% соединений железа, серебра, ртути, липидов. Крупные коллоидные частицы, попадающие в кровь, удаляются макрофагами печени, селезёнки, лёгких.

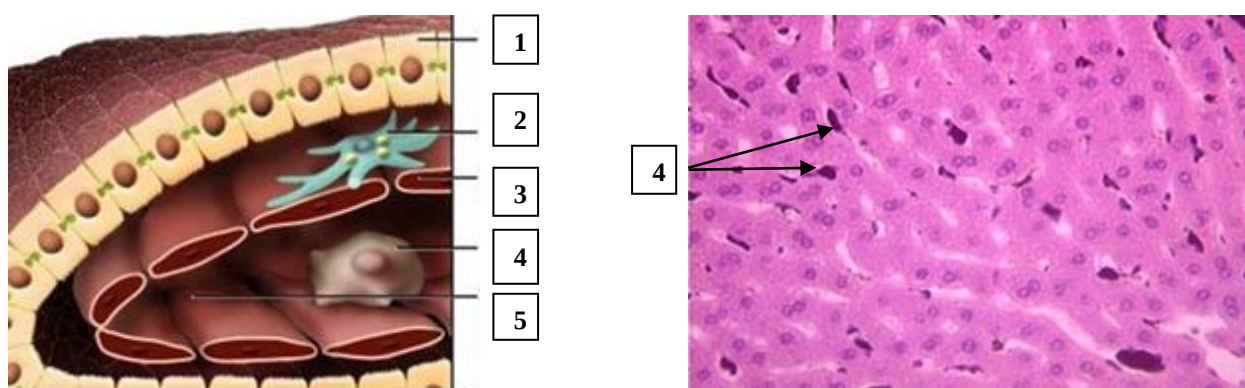


Рисунок 17. Клетки Купфера в структуре печени: 1- гепатоцит; 2- звёздчатая клетка; 3 – синусоидальное пространство; 4 – клетка Купфера; 5 – эпителиальные клетки синусоидов

Состояние поглотительной функции макрофагов зависит от интенсивности печеночного кровотока, гормонального статуса организма, процесса опсонизации. Роль опсонинов могут выполнять тромбоциты, специфические АТ. Осуществление метаболической функции макрофагов возможно благодаря клеточной кооперации гепатоцита, макрофага, эндотелиоцита.

Сведения о роли гормонального статуса незначительны, но известно, что эстрогены и тироксин стимулируют макрофагальную активность.

Ведущая роль в обмене желчных пигментов отводится макрофагам, в них с участием кислых гидролаз разрушаются поглощённые эритроциты и белковая часть гемоглобина. Дальнейшее превращение протопорфиринового кольца посредством микросомальной гемоксигеназной системы осуществляется с образованием билирубина, который транспортируется в гепатоцит, где происходит его конъюгация.

В макрофагах под действием липаз происходит предварительное расщепление холестерина и хиломикронов, в последующем продукты их распада транспортируются в гепатоциты, в которых высокая холинэстеразная активность. Конечный продукт обмена липидов – липопротеиды – секретируются в синусоиды.

Макрофаги принимают участие в обмене кортикостероидов, оказывая, таким образом, регулирующее влияние на рост и регенерацию гепатоцитов.



Контрольные вопросы

1. Какие функции выполняют клетки Купфера?
2. Какое значение имеют макрофаги печени в обмене желчных пигментов, холестерина?
3. Какие факторы влияют на функциональное состояние макрофагов печени?

1.2.4. Образование желчи

Желчь или жёлчь (лат. *bilis*, др. - греч. *chole*) – продуцируемая печенью, накапливаемая в желчном пузыре жидкость. Желчеобразование осмотически активный процесс, в результате которого происходит транспорт желчных солей и других компонентов желчи в желчные каналы по градиенту концентрации. Желчь секретируется гепатоцитами, а также эпителиальными клетками желчных протоков. В ней выделяют сухой остаток – 3% и воду – 97%. В сухом остатке находятся две группы веществ (табл. 4).

Таблица 4.

Состав желчи (сухой остаток – 3%)

Вещества, активно секретируемые гепатоцитами	Вещества, попавшие в желчь путем фильтрации из крови
Соли желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая); Желчные пигменты – билирубин, биливердин;	1. Холестерол; 2. Лецитин; 3. Фосфатидилхолин; 4. Креатинин, мочевины, мочевая кислота; 5. Неорганические компоненты Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Fe^{++} , Cl^- , HCO_3^- .

Важным компонентом желчи являются соли желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются из холестерина, на что расходуется около 40% его содержания в организме. В гепатоците из него синтезируются две первичные желчные кислоты: *холевая* и *хенодезоксихолевая*, которые конъюгируются с аминокислотами — глицином (гликохолевая) или таурином (таурохолевая).

Конъюгация обеспечивает их растворимость в воде даже при кислых значениях pH, делает устойчивыми к преципитации ионами кальция и снижает их проницаемость через клеточные мембраны. Химическая модификация является важным фактором изменения токсичности желчных кислот, поскольку и конъюгация, и гидроксигирование уменьшают гидрофобность молекул. Известно, что чем больше степень гидрофобности желчных кислот, тем больше тенденция к гепатотоксичности.

После поступления в кишечник незначительная часть желчных кислот (не более 5%) теряется с фекалиями, что является основным путем выведения холестерина.

Основная масса желчных кислот всасывается и вступает в *энтерогепатическую циркуляцию (рис. 18)*.

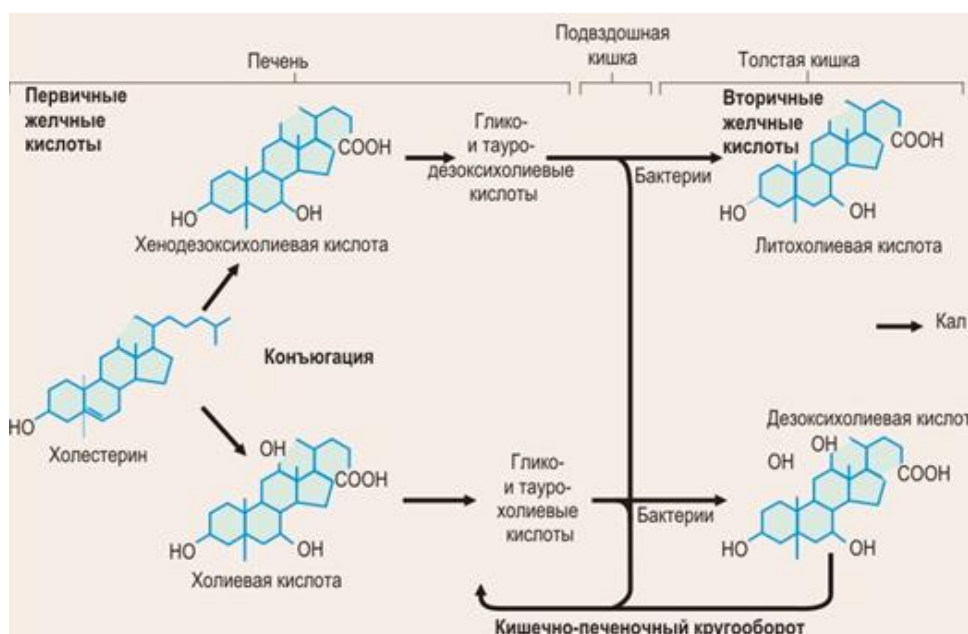


Рисунок 18. Кишечно-печёночный кругооборот желчных кислот

В проксимальных отделах тонкой кишки часть конъюгированных с глицином желчных кислот всасывается пассивно. Значительно более важную роль в энтерогепатической циркуляции играет активный транспорт конъюгированных желчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки с помощью белка-транспортёра, локализирующегося на мембране энтероцитов.

Всосавшись, основная масса желчных кислот (70-90%) связывается с альбумином, попадают в портальный кровоток и быстро захватываются

гепатоцитами. Там они вновь подвергаются конъюгации и вновь секретируются в составе желчи.

Кишечно-печеночная циркуляция солей желчных кислот является эффективным механизмом их сбережения. В организме циркулирует относительно небольшой пул желчных кислот (около 3-5 г), однако за сутки он 6-10 раз проходит через кишечник. При этом доля выводимых желчных кислот составляет 1-2% за один цикл в системе кишечно-печеночной циркуляции. Для восполнения потери желчных кислот, выводимых с фекалиями, в печени постоянно осуществляется их синтез *de novo*, из холестерина в количестве, эквивалентном выводимому, в результате пул желчных кислот остается постоянным. Регуляция этого процесса осуществляется по принципу обратной связи.

Вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая, являются продуктами микробного метаболизма в кишечнике соответственно холевой и хенодеоксихолевой кислот. Попадая из энтерогепатической циркуляции в гепатоцит, они конъюгируются. Дезоксихолевая кислота связывается с глицином или таурином и циркулирует вместе с первичными желчными кислотами. Литохолевая кислота конъюгируется наряду с глицином и таурином с сульфатами, что резко снижает ее всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию.

Это имеет биологический смысл, поскольку обеспечивает сохранение целостности гепатоцитов и билиарного эпителия. Так, чрезмерное всасывание и поступление в энтерогепатическую циркуляцию дезоксихолевой кислоты способствует формированию желчных камней, а литохолевой — ведет к повреждению гепатоцитов и холангиоцитов.

Реже в энтерогепатическую циркуляцию включается урсодезоксихолевая кислота, которая является продуктом микробной модификации первичных желчных кислот. Максимальное содержание ее в общем пуле желчных кислот не превышает 5%.

Возвращающиеся в печень желчные кислоты подавляют синтез первичных

желчных кислот из холестерина, ингибируя специфический фермент (холестерин-7альфа-монооксигеназу). Максимальная скорость синтеза желчных кислот в печени составляет примерно 5 г/сут, поэтому при тяжелых нарушениях всасывания в кишечнике возможно истощение резерва желчных кислот.

Основные функции желчи обеспечиваются желчными кислотами:

1. Наряду с панкреатическим соком желчь обеспечивает нейтрализацию кислого химуса, поступающего из желудка. При этом ионы HCO_3^- взаимодействуют с HCl , выделяется углекислый газ и происходит разрыхление химуса, что облегчает переваривание;

2. Подготовка к перевариванию жиров за счёт:

а) эмульгирования. Для последующего воздействия липазой, необходима комбинация: желчные кислоты+жирные кислоты+моноацилглицеролы;

б) уменьшения поверхностного натяжения, что препятствует сливанию капель жира;

в) образования жировых мицелл, способных всасываться.

3. Повышение активности (и стабильности) панкреатической липазы;

4. Стимуляция секреции панкреатического сока (за счёт стимуляции выделения холецистокинина и секретина);

5. Обеспечение благоприятных условий для фиксации ферментов на поверхности микроворсинок кишечных ворсинок (мембранное пищеварение);

6. Обеспечение всасывания в тонкой кишке нерастворимых в воде высших жирных кислот, холестерина, жирорастворимых витаминов (Д, К, Е) и солей Ca^{++} ;

7. Стимуляция моторной деятельности тонкой кишки;

8. Стимуляция желчеобразования;

9. Бактериостатическое действие на кишечную флору;

Образование желчных пигментов

Желчные пигменты (билирубин и биливердин) представляют собой экскретируемые печенью продукты распада гемоглобина.

В клетках ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) гем в составе гемоглобина окисляется молекулярным кислородом, с последующим образованием билирубина (рис. 19).

Высвобождаемое железо может либо запасаться в клетке в комплексе с ферритином, либо выделяться наружу и связываться с трансферрином.

Из клеток ретикуло-эндотелиальной системы билирубин попадает в кровь. Здесь он находится в комплексе с альбумином плазмы, в гораздо меньшем количестве – в комплексах с металлами, аминокислотами, пептидами и другими малыми молекулами. Образование таких комплексов не позволяет выделяться билирубину с мочой.

Билирубин в комплексе с альбумином называется свободный (неконъюгированный) или непрямой билирубин.

Из сосудистого русла в гепатоциты билирубин попадает с помощью белка-переносчика (транспортный белок органических анионов). Далее при участии цитозольного связывающего белка лигандин (Y-протеин) билирубин транспортируется в ЭПР, где протекает реакция связывания билирубина с УДФ-глюкуроновой кислотой, при этом образуются моно- и диглюкурониды. Кроме глюкуроновой кислоты, в реакцию конъюгации могут вступать сульфаты, фосфаты, глюкозиды.

Билирубин-глюкуронид получил название связанный (конъюгированный) или прямой билирубин. После образования билирубин-глюкурониды АТФ-зависимым переносчиком секретируются в желчные протоки и далее в кишечник, где при участии бактериальной β -глюкуронидазы превращаются в свободный билирубин.

В кишечнике от прямого билирубина отщепляется глюкуроновая кислота и происходит его восстановление с последовательным образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). Принято считать, что около 10% билирубина восстанавливается до мезобилиногена на пути в тонкую кишку, т.е. во внепеченочных желчных путях и в желчном пузыре.



Рисунок 19. Метаболизм билирубина в организме

Из тонкой кишки часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) резорбируется через кишечную стенку, попадает в воротную вену и током крови переносится в печень, где расщепляется полностью до ди- и трипирролов. Таким образом, в норме в общий круг кровообращения и мочу мезобилиноген не попадает.

Основное количество мезобилиногена поступает в толстую кишку и здесь восстанавливается до стеркобилиногена при участии анаэробной микрофлоры. Образовавшийся стеркобилиноген в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой кишке) окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Лишь небольшая часть стеркобилиногена всасывается в систему нижней полой вены (попадает сначала в геморроидальные вены) и в дальнейшем выводится с мочой. Следовательно, в норме моча содержит следы стеркобилиногена.

В клинической практике укоренился термин «уробилиноген мочи». Под этим термином следует понимать те производные билирубина (билирубиноиды), которые обнаруживаются в моче. Положительная реакция на уробилиноген может быть обусловлена повышенным содержанием того или иного

билирубиноида в моче и является, как правило, отражением патологии.

В целом образование желчи происходит путем активного и пассивного транспорта веществ из крови через клетки и межклеточные контакты (вода, глюкоза, креатинин, электролиты, витамины, гормоны и др.), активной секреции компонентов желчи (желчные кислоты) гепатоцитами и обратного всасывания воды и ряда веществ из желчных капилляров, протоков и желчного пузыря. Ведущая роль в образовании желчи принадлежит секреции.

Механизмы желчеобразования складывается из трех этапов (рис 20):

1-й этап. Захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной (синусоидальной) мембраны. Через базолатеральную мембрану гепатоцитов обеспечивается поступление из плазмы крови (из пространств Диссе) в цитоплазму желчных кислот, не конъюгированного билирубина, глюкозы и ряда эндогенных и экзогенных ксенобиотиков.

Эта процессы осуществляются благодаря наличию в составе базолатеральных мембран $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ Фазы, а также специфических и неспецифических белков-переносчиков для органических анионов, обладающих перекрестной реактивностью: (рис. 21)

а) функционирование $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ Фазы обеспечивает энергетический потенциал и ионное равновесие клетки, а также нормальную текучесть (проницаемость) клеточных мембран;

б) к основным белкам переносчикам относятся: белок, транспортирующий органические анионы, который является Na^+ -зависимым, участвует в захвате желчных кислот, билирубина и других молекул; Na^+ желчные кислоты транспортирующий белок, обеспечивающий поступление в гепатоцит конъюгированных с таурином и глицином желчных кислот; Na^+H^+ и $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ - ионообменники, осуществляющие перенос ионов через мембрану и поддерживающие в гепатоцитах нормальный уровень pH.

2-й этап. Метаболизм «захваченных» компонентов, синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов.

Внутриклеточный транспорт желчных кислот от базолатеральной до каналикулярной мембраны гепатоцита осуществляется цитозольными протеинами. В этот процесс также вовлекаются эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Большое значение имеет транскитозольный везикулярный транспорт желчных кислот, билирубина и липидсодержащих субстанций.

Время прохождения компонентов желчи от базолатеральной до каналикулярной мембраны составляет около 10 мин.

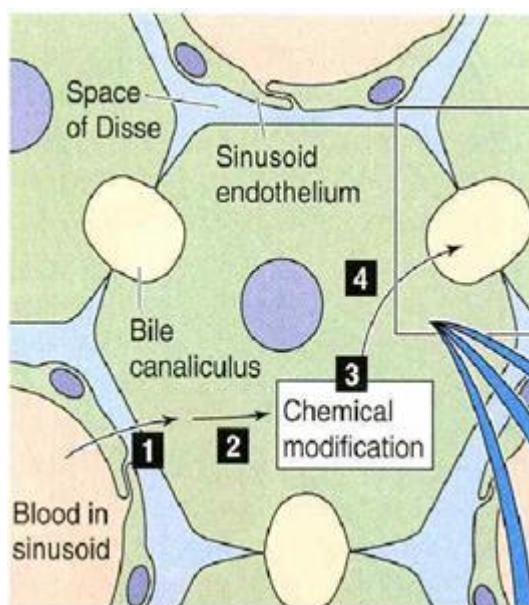


Рисунок 20. Захват, превращение и секреция веществ гепатоцитами: 1. Поступление веществ через синусоидальную мембрану; 2. Транспорт внутри клетки; 3 биохимическая трансформация веществ; 4. Экскреция молекул через билиарный полюс гепатоцита в желчный капилляр.

3-й этап. Выделение компонентов желчи через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналулы.

Каналикулярная мембрана, помимо щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и других ферментов, содержит большое количество АТФ-зависимых транспортных белков, способных перемещать компоненты желчи из цитоплазмы в просвет каналулов против градиента концентраций.

К транспортным системам относятся: специфический белок - переносчик желчных кислот, мультиспецифический переносчик органических анионов (билирубина, желчных кислот и др.), белок-переносчик для фосфолипидов,

белки-ионнообменники и др. В результате их функционирования в каналикулы поступают желчные кислоты и их соли, а также ряд других осмотических активных веществ (глутатион, бикарбонаты).

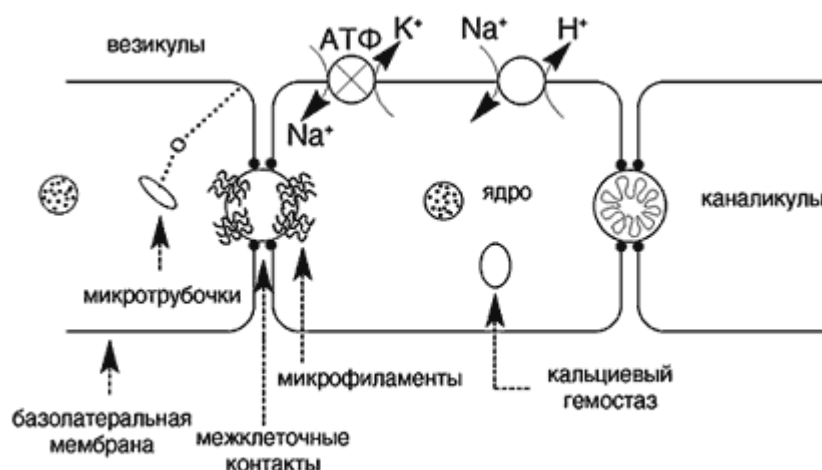


Рисунок 21. Формирование желчи и транспорт в гепатоците

Тонкий механизм секретиции желчи предусматривает выделение холестерина, желчных кислот и билирубина, а также фосфолипидов (в основном лецитина) в виде **специфического макромолекулярного комплекса, или желчной мицеллы**.

Соотношение этих четырех основных компонентов, составляющих мицеллу, в нормальных условиях достаточно постоянно и обеспечивает растворимость компонентов. Холестерин почти нерастворим в воде, плохо растворим в растворе желчных солей, но сочетание желчных кислот и лецитина резко повышает его растворимость.

Желчные кислоты, а также хлорид натрия в значительной мере определяют осмотическое давление желчи, а, следовательно, и экскрецию воды из гепатоцита. Вода диффундирует в каналикулы по осмотическому градиенту из синусоидов через плотные межклеточные соединения в среднем 150 мл/сут. Ток желчи в каналикулах находится в прямой пропорциональной зависимости от содержания в них желчных кислот.

Важным этапом формирования желчи являются каналикулярная секреция и экскреция. **Те соединения, которые активно транспортируются в каналикулы из гепатоцитов и участвуют в формировании желчи,**

обозначаются как первичные компоненты желчи (конъюгированные желчные кислоты, органические анионы и др.). Они не способны проходить через межклеточные соединения каналикул. Первичные компоненты желчи и, в первую очередь, желчные кислоты обладают холеретической активностью. Ток желчи в каналикулах обеспечивается активной каналикулярной секрецией и сокращением периканаликулярных нитей актина, которые индуцируются конъюгированными желчными кислотами.

Молекулы, которые поступают в каналикулы пассивно через межклеточные соединения, обозначаются как вторичные компоненты желчи. В их состав входят вода, электролиты, глюкоза, ионы кальция. Увеличение содержания кальция в желчи является фактором риска формирования сладжа и камней желчного пузыря.

Из каналикул желчь через промежуточные каналцы Геринга поступает в экстралобулярные желчные протоки, которые, соединяясь между собой, образуют долевые, а затем и общий желчный проток.

Во время прохождения желчи по внутрипеченочным желчным протокам состав ее изменяется: через межклеточные соединения протокового эпителия в просвет диффундирует вода; холангиоцитами абсорбируются глюкоза и некоторые органические кислоты; происходит гидролиз глутатиона до аминокислот, которые частично всасываются.

При появлении в желчи не конъюгированных желчных кислот последние всасываются пассивно холангиоцитами и поступают в гепатоцит через перидуктулярные капилляры (*холегапатическая циркуляция желчных кислот*). Под влиянием секретина и глюкагона происходит активная секреция бикарбонатов и отмечается увеличение содержания IgA и слизи.

В межпищеварительный период основная масса желчи поступает в желчный пузырь, где она концентрируется в результате абсорбции воды, электролитов, включая ионы кальция. Эта абсорбция приводит к активизации Na^+/H^+ -обменника, в результате чего бикарбонаты замещаются на CO_2 и снижается уровень pH желчи. В желчи сохраняются смешанные мицеллы,

которые включают достаточно большое количество молекул, но они имеют такой же осмотический потенциал, как и мономеры.

Во время приема корма желчный пузырь опорожняется и остается некоторое время в сокращенном, а сфинктер Одди — в расслабленном состоянии. В этот период слизистой оболочкой в просвет желчного пузыря секретируются вода и электролиты, что способствует вымыванию из него всех накопившихся субстанций, а в двенадцатиперстную кишку непрерывно поступает печеночная желчь.

У однокопытных (лошадей, ослов и т.д.), верблюдов, оленей желчного пузыря нет и его функцию, в некоторой степени, выполняют широкие желчные ходы, а в двенадцатиперстную кишку открывается печёночный проток.

Значение билиарной экскреции для организма

Билиарная экскреция обеспечивает удаление из организма ряда экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, которые не выводятся почками.

Наиболее важными экскреторными компонентами желчи являются холестерин и билирубин. Баланс холестерина в организме поддерживается выделением его с желчью, как в чистом виде, так и в виде желчных кислот. В связи с тем, что желчные кислоты синтезируются из холестерина, уменьшение пула желчных кислот в энтерогепатической циркуляции по закону обратной связи увеличивает их биосинтез из холестерина в печени. А любое повышение биосинтеза желчных кислот в свою очередь сопровождается увеличением продукции холестерина.

Холестерин нерастворим в воде и в желчь он транспортируется в виде смешанных мицелл, состоящих из желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Фосфолипиды обеспечивают гидрофильность холестерина в желчных мицеллах, предупреждают агрегацию желчных кислот с образованием простых мицелл и уменьшают их цитотоксичность.

Экскретировавшиеся с желчью фосфолипиды расщепляются до лизофосфолипидов и жирных кислот и всасываются. Лизофосфолипиды в энтероцитах восстанавливаются до фосфолипидов, и включаются в состав

хиломикронов, циркулирующих в кровотоке.

Билирубин, образовавшийся из гема, экскретируется из гепатоцита в конъюгированной с глюкуроновой кислотой форме. Объем поступающего в желчь билирубина зависит от количества, образующегося гема и активности фермента глюкуронилтрансферазы.

Билиарная экскреция является основным путем выведения из организма ксенобиотиков, препятствуя их накоплению в организме. Липофильные лекарственные вещества, метаболиты жирорастворимых витаминов и стероидных гормонов в гепатоците конъюгируются с глутатионом, сульфатами, глюкуроновой кислотой, реже с глюкозой, ксилозой, глицином или таурином и выделяются в желчь. Данные компоненты желчи и, в первую очередь, многие растительные субстраты, благодаря конъюгации с глутатионом, увеличивают концентрацию органических анионов в каналикулах и участвуют в формировании фракции желчи, независимой от желчных кислот и, таким образом, оказывают желчегонный эффект.

Билиарная экскреция поддерживает баланс меди и железа в организме. Последние секретируются в желчь с участием специфических белков-переносчиков каналикулярного полюса гепатоцита. Другие металлы выделяются в желчь с использованием вышеуказанного механизма или в комплексе с глутатионом.

В регуляции желчеобразования и желчевыведения участвуют ряд механизмов (рис. 22). Определенная роль принадлежит давлению в желчных протоках (норма 15-20 см водного столба). При повышении давления в протоках секреция желчи снижается, а при достижении уровня 35 см водяного столба — полностью прекращается секреция билирубина, желчных кислот и воды.

Желчеобразование осуществляется непрерывно, но интенсивность его изменяется за счет регуляторных влияний. Усиливают желчеобразование приём корма. Рефлекторно изменяется желчеобразование при раздражении интероцепторов пищеварительного тракта, других внутренних органов и условнорефлекторном воздействии.

Парасимпатические холинергические нервные волокна (воздействия) усиливают, а симпатические адренергические — снижают желчеобразование.



Рисунок 22. Желчеобразование и его регуляция.

К числу гуморальных стимуляторов желчеобразования (холеретики) относится сама желчь. *Чем больше желчных кислот поступает из тонкой кишки в кровоток воротной вены (портальный кровоток) тем больше их выделяется в составе желчи, но меньше желчных кислот синтезируется гепатоцитами. Если поступление в портальный кровоток желчных кислот уменьшается, то дефицит их восполняется усилением синтеза желчных кислот в печени.*

Ведущая роль в регуляции холереза принадлежит гастроинтестинальным гормонам — холецистокинину (ХЦК) и секретину. Холецистокинин секретируется гормональными клетками двенадцатиперстной кишки. Основные эффекты ХЦК сводятся к: а) повышению тока печеночной желчи; б) сокращению желчного пузыря; в) релаксации сфинктера Одди; г) повышению панкреатической секреции; д) снижению давления в билиарной системе. Продукцию холецистокинина стимулируют жиры, белки, кислоты, холинэргические стимулы.

Секретин, продуцирующийся в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков и потенцирует эффекты холецистокинина.

Основными стимуляторами выделения секрета являются соляная кислота, жиры, желчные кислоты.



Контрольные вопросы

1. Какие вещества входят в состав желчи?
2. Дать характеристику первичным и вторичным желчным кислотам;
3. Какие функции выполняют желчные кислоты?
4. Что такое энтерогепатическая циркуляция?
5. Как происходит процесс образования желчных пигментов?
6. Какие вещества осуществляют регуляцию желчеобразования и желчевыделения?
7. Охарактеризовать значение билиарной экскреции для организма.

2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

А - Я

Ахолия – синдром, характеризующийся непоступлением желчи в кишечник, нарушением процессов кишечного переваривания, запорами, сменяющимися поносами, обесцвеченным калом, снижением синтеза протромбина;

Билирубин непрямой – это билирубин, циркулирующий в крови в соединении с альбуминами до поступления в печень;

Билирубин прямой (конъюгированный) – это билирубин, входящий в состав желчи после взаимодействия (конъюгации) с глюкуроновой кислотой;

Внутрипечёчные портокавальные шунты – прямые связи между разветвлениями воротной и печёчных вен. Образуются в прослойках соединительной ткани окружающих узлы-регенераты (ложные доли) в поражённой циррозом печени;

Гепатит – заболевание печени, в основе которого лежит её воспаление. Выражающееся как в дистрофических и некробиотических изменениях паренхимы, так и в воспалительной инфильтрации стромы;

Гепатоз – заболевание печени, характеризующееся дистрофией и некрозом гепатоцитов;

Дистрофия – сложный патологический процесс, в основе которого лежат нарушения тканевого (клеточного) метаболизма, ведущие к структурным изменениям;

Дискинезия желчных путей – это несогласованное, несвоевременное, недостаточное или чрезмерное сокращение желчного пузыря и сфинктеров;

Жировая дистрофия – проявления нарушений липидного обмена в высокодифференцированных в функциональном отношении клетках. Жировая дистрофия отражает недостаточность ферментативного механизма, служащего выполнению специализированных функций клеток;

Желтуха – синдром, характеризующийся жёлтой окраской кожи, слизистых оболочек и склеры, изменением окраски секретов и экскретов вследствие увеличения в крови содержания билирубина (свободного или связанного);

Инфильтрация – пропитывание тканей, какими либо веществами;

Пруритогены – это механические, химические, термические, электрические стимуляторы медиаторов зуда или непосредственные его стимуляторы;

Регургитация – движение жидкостей или газов в направлении, противоположном нормальному;

Токсическая дистрофия печени (прогрессирующий массивный некроз печени) – острое заболевание, характеризующееся прогрессирующим массивным некрозом печени и

печёночной недостаточностью;

Узлы регенерации (ложные долики) – структуры, состоящие из пролиферирующих гепатоцитов, окруженных прослойками соединительной ткани. Являются морфологическим проявлением нарушения долькового строения печени при её цирротических поражениях;

Холестаз – патологическое состояние, обусловленное низкой объёмной скоростью продвижения желчи по желчевыводящим путям вследствие падения образования желчи или наличия механического препятствия для её оттока;

Холемия – синдром, характеризующийся циркуляцией в крови солей желчных кислот;

Холелитиаз – процесс образования желчных камней в желчном пузыре и желчных протоках;

Цирроз печени – хроническое заболевание, характеризующееся нарастающей печёночной недостаточностью в связи с рубцовым сморщиванием и структурной перестройкой печени;

Цитолиз – разрушение клеток путём полного или частичного их растворения.

2.1. Общая этиология нарушений функций печени

Этиологические факторы, вызывающие нарушения функционального состояния печени разнообразны. Они могут быть приобретёнными и наследственными, первичными (собственно заболевания печени) и вторичными (поражения печени при других заболеваниях). К заболеваниям печени нередко ведут инфекции, интоксикации как эндогенной (уремия, тиреотоксикоз), так и экзогенной природы (гепатотропные яды, кормовые отравления, воздействия лекарственных препаратов). Большое значение имеют расстройства кровообращения (шоковые состояния, хронический венозный застой), нарушения кормления (белковое и витаминное голодание) и обмена веществ.

Выделяют следующие их основные группы.

1. Биологические факторы:

- а) вирусы, обладающие прямой гепатотропностью;
- б) паразиты *Opisthorhis felinus*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* и др. (вызывают прямое повреждение печени);
- в) бактерии, как правило, не вызывают собственно заболеваний печени, но

способны нарушать ее функции и инициировать развитие вторичных повреждений печени. Выраженные нарушения отмечаются при лептоспирозе, токсоплазмозе, бруцеллезе, туберкулезе.

2. Токсичные факторы:

а) промышленные яды (производные бензола, свинца, ртути, хлороформ, фосфорорганические соединения, нитрокраки и др.);

б) лекарственные средства (антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, цитостатики и др.);

в) токсины грибов: аманитины и фаллоидины, содержащиеся в бледной поганке; афлатоксины — микотоксины, производимые плесневыми грибами рода *Aspergillus*;

3. Нарушения оттока желчи: к факторам, вызывающим застой желчи относят наличие препятствий в виде камней, сдавление желчных протоков извне, воспаление стенок желчных протоков и уменьшение их просвета;

4. Алиментарные факторы, вызывающие развитие повреждения печени связаны с недостатком белка в рационе. При снижении поступления белка в сочетании с дефицитом цистеина или витамина Е происходит развитие жировой инфильтрации печени с дальнейшим переходом в жировую дистрофию;

5. Нарушения печеночного кровотока: локальные (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системные (хроническая застойная сердечная недостаточность). Нарушения печеночного кровотока (и притока, и оттока крови) приводит к развитию гипоксии гепатоцитов и их последующей гибели с замещением соединительной тканью;

6. Эндокринные расстройства, сопровождающиеся нарушением обмена веществ (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.);

7. Аутоиммунные процессы в печени.

Воздействие этиологических факторов способствует развитию взаимосвязанных механизмов повреждения.

Действующие факторы могут вызывать непосредственное разрушение гепатоцитов. Воздействие может быть цитолитическим – с полным разрушением

клетки, а также цитопатическим – повреждение клеточных органелл при сохранении самой клетки.

Так же этиологические факторы (вирусы, лекарственные препараты, токсины) могут запускать иммуноопосредованное повреждение, вызывающее вторичные изменения структуры печени.



Контрольные вопросы

1. В чём заключается влияние инфекционных агентов на структуру печёночной ткани?
2. Какие вещества обладают гепатотоксическим действием?
3. Какую роль играют гемодинамические расстройства в нарушении функций печени?
4. Какие синдромы возникают при функционально-структурных нарушениях печени?

2.2. Общие механизмы повреждения гепатоцитов

1. Механизмы прямого клеточного повреждения: а) механизмы повреждения мембран клетки и внутриклеточных структур; б) механизмы повреждения энергетического обеспечения клетки; в) механизмы повреждения процессов, контролирующих пластическое обеспечение клетки и деятельность ядра; г) механизмы повреждения рецепторного аппарата клетки и внутриклеточных механизмов регуляции её функций. Эти механизмы взаимосвязаны друг с другом.

При повреждении клеток нарушение целостности плазматической мембраны может быть обусловлено повреждением как липидных, так и белковых её компонентов. Липидные компоненты клеточных и субклеточных мембран повреждаются по эволюционно сформированным типовым механизмам, которые взаимно обуславливают друг друга, не зависят от вида патогенного агента, вызвавшего повреждение, и присущи всем клеткам (рис.

23).



Рисунок 23. Основные механизмы повреждения клеточной мембраны

Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) может быть как результатом его прямой интенсификации под влиянием патогенных воздействий, так и следствием первичного подавления антиоксидантных систем клеток.

Основные последствия активации ПОЛ для клеточных мембран: а) повреждение липидов мембран клетки. В липидном бислое мембран формируются сквозные полярные каналы (перекисные кластеры), что увеличивает пассивную проницаемость мембран для ионов K^+ , H^+ , Na^+ , Ca^{2+} и воды, снижает электрическую стабильность мембран. Увеличивается внутриклеточное содержание ионов H^+ , Na^+ , Ca^{2+} и воды, но снижается внутриклеточное содержание ионов K^+ . Из-за накопления Ca^{2+} внутри клетки процессы разрушения становятся более активными (рис. 24).

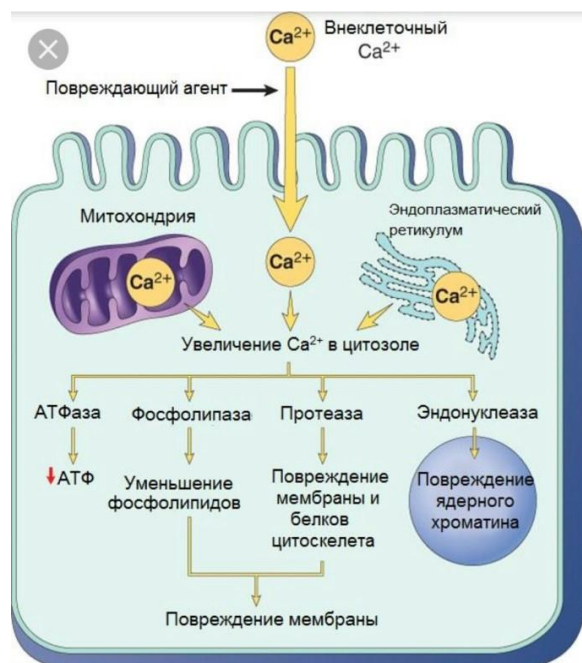


Рисунок 24. Механизмы кальциевого повреждения клетки

б) изменяется количественный и качественный состав мембранных липидов (снижается содержание полиненасыщенных жирных кислот), происходит делипидизация, нарушение гидрофобной области липидного бислоя, увеличивается доступность липидов для клеточных фосфолипаз;

в) повреждение белков мембран клетки. При ослаблении липидбелковых взаимодействий интегральные белки выходят из мембраны во внеклеточное пространство, увеличивается неселективная проницаемость мембраны, необратимо инактивируются белки (например, Ca^{2+} -АТФаза). Нарушение липидного бислоя мембран увеличивает доступность белков для протеаз.

Основными причинами нарушения синтеза АТФ в клетке являются: а) дефицит O_2 и субстратов метаболизма; б) нарушение структуры мембран митохондрий и снижение активности их ферментов; в) избыточная аккумуляция в митохондриях ионов Ca^{2+} (рис. 24); г) повреждение ЭПР; д) истощение запасов ко-факторов и субстратов гликолиза; е) снижение активности полиферментных систем гликолиза.

В результате нарушаются процессы энергетического обеспечения клеток на уровне продукции АТФ, транспорта и утилизации его энергии. Дефицит энергии в клетке обуславливает интенсификацию ПОЛ, внутриклеточный ацидоз,

нарушение работы АТФ-зависимых ионных насосов, угнетение процессов биосинтеза и дефосфорилирование мембранных белков. Дефосфорилирование мембранных белков нарушает: а) структуру и функции мембран за счет изменения заряда и конформационных свойств белков; б) белок-липидные взаимоотношения; в) вызывает локальное обнажение фосфолипидов, что повышает их чувствительность к действию фосфолипаз С и А₂.

Внутриклеточный ацидоз возникает при дефиците О₂ вследствие активации гликолиза, накопления недоокисленных продуктов нарушения углеводного и липидного метаболизма, гидролиза АТФ и других макроэргических соединений, восстановления НАД и НАДФ, снижения утилизации Н⁺ из-за уменьшения синтеза АТФ.

Действие ацидоза на мембранные структуры и функцию клетки зависит от степени его выраженности. Умеренный ацидоз (снижение до рН 7,2–6,8) защищает клетку от повреждения. Выраженный ацидоз (снижение до рН 6,8–6,2) и резкий ацидоз (снижение рН < 6,0) прямо повреждают мембраны клетки: изменяют конформационные свойства и повреждают мембранные белки, усиливают гидролитический эффект ряда фосфолипаз. Активация фосфолипаз и протеаз мембран лизосом ионами Н⁺ нарушает целостность мембран лизосом, гидролитические ферменты выходят в цитоплазму и повреждают все структуры клетки. Внутриклеточный ацидоз способствует интенсификации ПОЛ и нарушению метаболических процессов в цитоплазме, в том числе ингибирует ферменты гликолиза, что усугубляет дефицит энергии.

Функции рецепторного аппарата могут быть нарушены при активации типовых механизмов повреждения биологических мембран (перечислены выше). Происходит нарушение как липидного бислоя мембраны, так и конформационное строение рецепторов (липидзависимых белков, гликопротеинов), ионообменных систем и каналов, инактивируются ферменты, нарушается связь ферментов с мембранами, происходит выход ферментов, вторичных мессенджеров, рецепторов, пуриновых оснований за пределы клетки. (рис. 25).

Нарушение цитоскелета гепатоцитов является важнейшим патогенетическим механизмом в развитии недостаточности печени и приводит к дополнительному потенцированию воспалительных, иммунопатологических и свободнорадикальных реакций

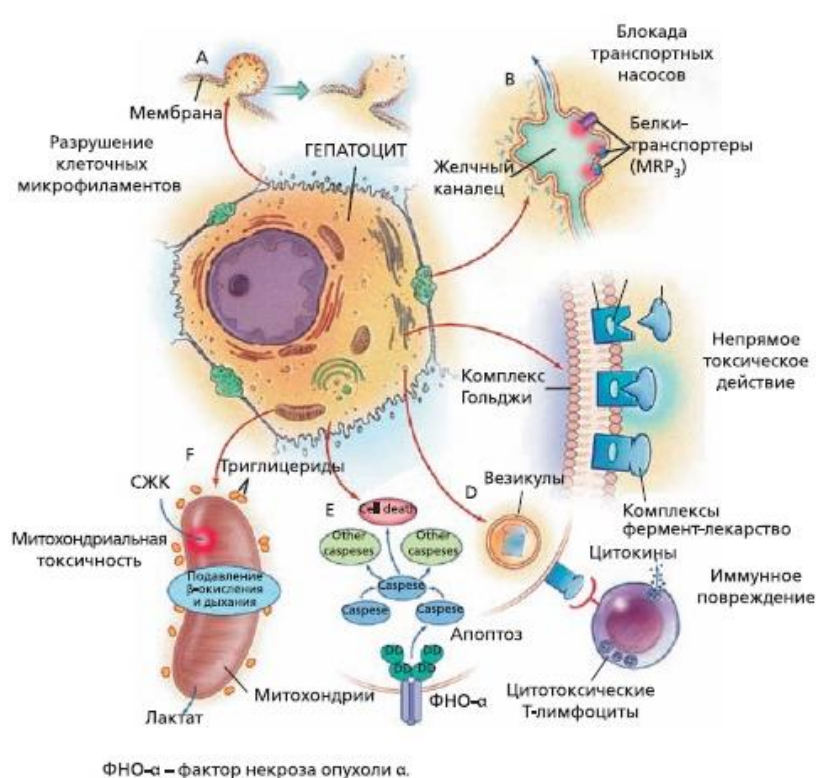


Рисунок 25. Механизмы повреждения гепатоцитов

2. Иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. При действии любого этиологического фактора в процесс повреждения гепатоцитов могут включаться иммунные механизмы. Это происходит в том случае, если лекарства или метаболиты, превращают белки гепатоцита в иммуногены. Проникновение вирусов или деструкция паренхиматозных клеток токсинами запускают цепь последовательных реакций клеточного и гуморального иммунного ответа.

При этом повреждение гепатоцитов может быть вызвано: а) активацией резидентных макрофагов печени (клетки Купфера, эндотелиоциты печеночного синусоида) и индукция специфического Т- и/или В-иммунного ответа;

б) активацией цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ-CD8⁺, Т-киллеры) и Тгзт- CD4 лимфоцитов (Т-хелперы), в результате которой происходит уничтожение гепатоцитов, содержащих вирусные антигенные детерминанты;

в) активацией гуморального иммунного ответа с синтезом специфических антител (М- и G-классов), опосредующих комплемент зависимый лизис иммунных комплексов или антитело зависимую клеточную цитотоксичность. (рис. 26).

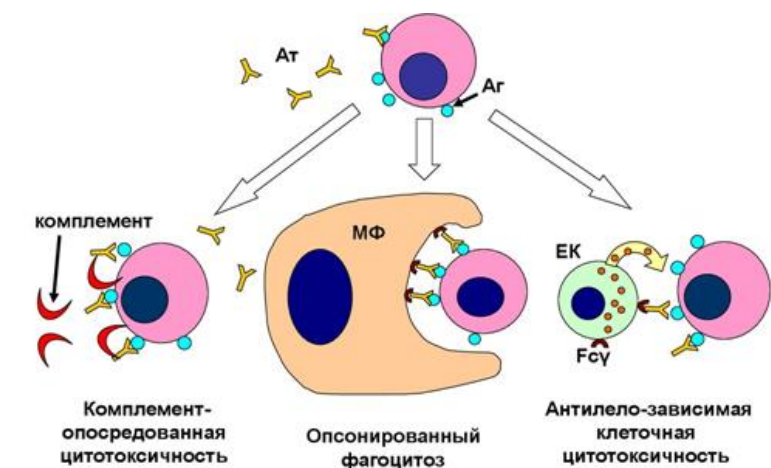


Рисунок 26. Механизмы клеточной цитотоксичности

Не редко неадекватный иммунный ответ может привести к хронической иммунной атаке с развитием феномена аутоиммунитета. Функцию инициатора аутоиммунных процессов могут выполнять факторы внешней среды, а также метаболиты лекарственных средств. Ферментные системы гепатоцитов (цитохром Р450 и УДФ-глюкуронилтрансфераза), метаболизирующие ксенобиотики, нередко выступают в качестве мишени аутоиммунных реакций, индуцируемых лекарствами или вирусами.

Реализация иммунных реакций приводит к запуску механизмов повреждения гепатоцитов путем некроза или апоптоза: а) цитотоксические лимфоциты вызывают апоптоз инфицированных клеток (через присоединение к Fas-рецепторам инфицированных гепатоцитов, которые экспрессируются при заражении);

б) активация апоптоза может быть вызвана вирусными белками, образующимися при репликации вирусов;

в) может возникать повышение чувствительности инфицированных гепатоцитов к цитокинам (например, ФНО-α), секретируемым

иммунокомпетентными клетками в ходе специфических эффекторных иммунных или аутоиммунных реакций.

На любое повреждающее воздействие печень отвечает стандартной реакцией, делящейся на несколько фаз:

1. Фаза нарушения биоэнергетики и биохимизма. Раньше всего повреждаются наиболее чувствительные субструктуры гепатоцитов - эндоплазматический ретикулум, митохондрии, лизосомы. В результате выражено снижается функциональная активность печени, уменьшается ее масса;

2. Фаза регенерации печеночной ткани. Активирующий сигнал восстанавливать массу печени воспринимается не только гепатоцитами, но и соединительнотканными элементами, следовательно, параллельно идут процессы образования и гепатоцитов, и соединительной ткани. Соотношение этих двух проявлений регенерации зависит от ряда факторов: массы поврежденной ткани, уровня повреждения печеночной долики, активности патологического процесса в печени, условий кровоснабжения поврежденных участков паренхимы;

3. Фаза склероза. Высокая степень выраженности повреждения и низкий уровень кровоснабжения (значительная гипоксия) приводят к преобладанию структурного восстановления печени в виде преимущественного развития соединительной ткани.



Контрольные вопросы:

1. Перечислить основные механизмы повреждения клеточной мембраны;
2. Охарактеризовать механизмы нарушения образования АТФ и последствия для жизнедеятельности клетки;
3. Дать характеристику влияния ацидоза на клеточные структуры;
4. Какие существуют иммуноопосредованные механизмы клеточного повреждения.

2.3 Печеночные синдромы

Гепатологические синдромы представляют собой лабораторные или клинико-лабораторные синдромы при диффузных поражениях печени, отражающие повреждение гепатоцитов, нарушения синтетической, экскреторной функций печени, степень иммунопатологических расстройств.

Основные гепатологические синдромы:

1. Цитолитический синдром;
2. Холестатический синдром, синдром нарушения секреции и циркуляции желчи.
3. Мезенхимально-воспалительный синдром, синдром повышенной активности мезенхимы, иммуновоспалительный синдром;
4. Синдром печеночной недостаточности, гепатодепрессивной синдром, гепатопривный синдром;
5. Синдром портокавального шунтирования печени, синдром «отключения» печени, синдром портальной гипертензии;
6. Синдром регенерации и опухолевого роста.

2.3.1. Характеристика цитолитического синдрома

Синдром цитолиза (цитолитический синдром, синдром нарушения целостности гепатоцитов) – неспецифическая реакция клеток печени на действие повреждающих факторов. Возникает при повреждении клеток печени и протекает на фоне выраженного нарушения целостности мембран гепатоцитов и их органелл, приводящих к выделению составных частей клеток в межклеточное пространство и кровь.

Подвергающаяся цитолизу клетка чаще сохраняет свою жизнеспособность, если же она погибает, то говорят о некрозе. Цитолиз - один из основных показателей активности патологического процесса в печени.

На начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление липидов), и оболочка гепатоцита становится проницаемой для ряда субстанций, в первую очередь для

внутриклеточных ферментов, которые выходят в плазму крови (рис. 27). Повреждение клеток может ограничиваться только клеточными мембранами, с повышением их проницаемости. Но чаще распространяется на цитоплазму и другие внутриклеточные структуры.

Поражение митохондрий ведет к извращению биохимических процессов. Главные биохимические сдвиги отмечаются в общих путях катаболизма. Страдает окислительное фосфорилирование, в результате падает уровень АТФ, изменяется концентрация электролитов. Дисбаланс последних отражается на степени проницаемости клеточных мембран. Длительное угнетение синтеза АТФ приводит к дефициту энергии, нарушению синтеза белков, мочевины и гиппуровой кислоты, наблюдаются изменения в липидном и углеводном обменах, с развитием ацидоза.

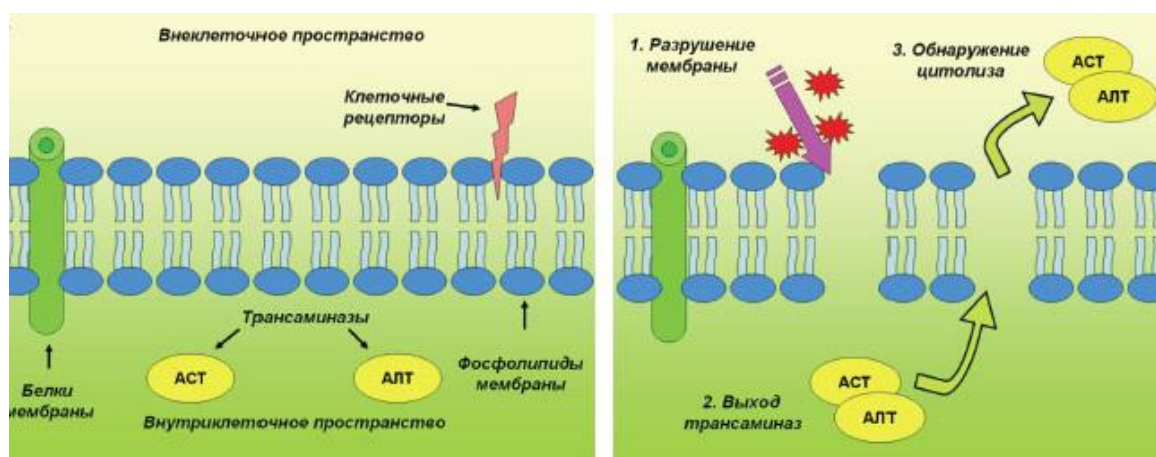


Рисунок 27. Цитолитическое повреждение гепатоцита

Под его влиянием разрушаются мембраны лизосом и в цитозоль выходят гидролитические ферменты. Активация лизосомальных гидролаз происходит на поздних этапах цитолитического синдрома. Процессы разрушения клеток становятся преобладающими.

Повреждение зернистой цитоплазматической сети - характерная черта поражения гепатоцитов под воздействием различных факторов. При этом нарушается синтез структурных и функциональных белков.

Цитолитический процесс может поражать незначительное количество

гепатоцитов, но нередко бывает более распространенным, захватывая большое количество однородных клеток. По этиопатогенетическому признаку различают несколько вариантов цитолитического синдрома (табл. 5).

Таблица 5.

Виды и этиологические факторы цитолитического синдрома

Вид цитолиза	Этиологические факторы
<i>Токсический (цитотоксический) - прямое повреждающее действие этиологического агента</i>	действие гепатотоксических веществ: хлор - и фосфорорганические пестициды, фенолы, соли тяжелых металлов, токсины растительного происхождения (токсины бледной поганки и др.), гепатотоксические лекарственные препараты: средства для наркоза (хлороформ), снотворные (хлоралгидрат), ненаркотические анальгетики (парацетамол), антибиотики (тетрациклин, эритромицин и др.) и т.д.
<i>Иммуноцитолитиз - действие этиологического агента опосредуется иммунопатологическими реакциями</i>	Вирусы, аутоиммунное поражение, лекарственные препараты
<i>Гипоксический (синдром «шоковой печени»)</i>	Массивная кровопотеря, септический шок, сосудистая недостаточность.
<i>Нутритивный</i>	1) при резком дефиците энергетической ценности корма (общее голодание); 2) при выраженном дефиците отдельных компонентов питания (недостаток аминокислот, α -токоферола и т.д.).
<i>Гидростатический</i>	1) при развитии желчной гипертензии; 2) при развитии гипертензии в системе печеночных вен.

Биохимические изменения при синдроме цитолиза включают:

1. Повышение активности индикаторных ферментов: АсАТ, АлАТ, ЛДГ и её изоферментов ЛДГ₄ и ЛДГ₅ (табл. 6);
2. Повышенные уровни в плазме крови железа, витамина В₁₂;
3. Гипербилирубинемия за счёт конъюгированной формы.

Наиболее часто в клинической практике определяется активность аминотрансфераз, однако специфичность и чувствительность данных показателей не особенно высока.

При оценке цитолиза учитываются некоторые биологические и химические

особенности самих ферментов.

Таблица 6.

Биохимические маркеры повреждения гепатоцитов

Название фермента	Локализация в клетке	Биохимические функции	Локализация в органах
АЛТ	В основном в цитоплазме. В митохондриях менее стабильный изоэнзим.	Переаминирование - обеспечивает синтез и распад аминокислот в тканях с образованием α -кетокислот, которые являются метаболитами цикла лимонной кислоты и служат источником энергии.	в гепатоцитах; в почках, миокарде, скелетных мышцах, поджелудочной железе.
АСТ	В основном в митохондриях. Есть цитозольный изоэнзим		сердце, печень, скелетная мускулатура, почки, поджелудочная железа, селезенка, легкие.
ЛДГ	Цитоплазма	Катализирует обратимую реакцию окисления L-лактата в пируват.	В тканях с преимущественно аэробным обменом веществ (сердце, мозг, почки) наибольшей ЛДГ-активностью обладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2. В легочной ткани – ЛДГ3. В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетные мышцы) преобладают изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5.

В клетке фермент может находиться в цитоплазме или быть связанным с органеллами или участками клеточной мембраны. В цитоплазме ферменты находятся в растворённой форме и достаточно легко могут высвобождаться из клетки. Их можно обнаружить при незначительном повреждении целостности клетки. Ферменты, связанные с органеллами, обнаруживаются в крови только при глубоких клеточных повреждениях. В сыворотке крови активность клеточных ферментов низкая или совсем отсутствует. При патологических процессах активность ферментов этой группы в сыворотке зависит от скорости высвобождения из клеток, которая определяется скоростью повреждения клеток,

степенью их повреждения, местом локализации фермента.

Аминотрансферазы – ферменты, катализирующие межмолекулярный перенос аминогруппы между аминокислотами и кетокислотами. Наибольшее клинико-диагностическое значение имеет определение двух аминотрансфераз: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) – локализуется, главным образом, в печени (на уровне гепатоцитов, в цитозоле) и в порядке убывания концентрации – в почках, миокарде, скелетных мышцах и поджелудочной железе.

Повышение активности АЛТ наблюдается не только при повреждении мембраны гепатоцитов, но даже при повышении её проницаемости. Если энергетический метаболизм клеток печени нарушается инфекционными или токсическими факторами, то это приводит к увеличению проницаемости клеточных мембран с прохождением в сыворотку компонентов цитоплазмы (цитоллиз). АЛТ является показателем цитолиза, самым изученным, и, является показательным даже для обнаружения минимальных поражений печени. АЛТ является более специфичным для нарушений печени, чем АСТ.

Абсолютные значения АЛТ не коррелируют напрямую с тяжестью повреждений печени и с прогнозированием развития патологического процесса, и поэтому наиболее целесообразным являются серийные определения АЛТ в динамике.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ) – имеет две изоформы. Около 1/3 общей внутриклеточной активности АСТ локализуется в цитоплазме клеток, 2/3 - в митохондриях. АСТ содержится в тканях сердца, печени, скелетной мускулатуры, нервной ткани и почек, в меньшей степени - в поджелудочной железе, селезенке и легких.

Так как АЛТ локализуется в цитоплазме, а АСТ – преимущественно в митохондриях, то при заболеваниях печени АСТ повышается в меньшей степени, чем АЛТ. Значительное повышение АСТ свидетельствует о более тяжелом повреждении гепатоцита.

По уровню АЛТ (и, в меньшей степени, АСТ) судят о биохимической

активности заболевания печени. Повышение активности аминотрансфераз в 1,5-3 раза по сравнению с верхней границей нормы характеризует минимальную активность процесса (умеренная гиперферментемия); в 6-10 раз – как гиперферментемию средней степени, и более чем в 10 раз – как высокую биохимическую активность процесса.

Максимум активности характерен для 2-3-ей недели заболевания, и возвращение к норме - на 5-6 неделе. Превышение сроков нормализации активности является неблагоприятным фактором.

Степень подъёма активности аминотрансфераз свидетельствует о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает на глубину нарушений собственно функции органа (табл. 7).

Таблица 7.

**Причины повышения активности аминотрансфераз
в сыворотке крови**

Название фермента	Причины повышения активности
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	а) некроз печеночных клеток любой этиологии; б) лечение гепатотоксическими препаратами (стероиды, салицилаты, сульфаниламиды, антибиотики, иммунодепрессанты, противоопухолевые препараты, средства для наркоза); в) цирроз печени; г) механическая желтуха (вторичный холестатический гепатит); д) тяжёлый панкреатит; е) сердечная патология - инфаркт миокарда; миокардит; правожелудочковая сердечная недостаточность; ж) обширная травма с повреждением мышечной ткани, миозит, мышечная дистрофия; з) шок, гипоксия; и) тяжелые ожоги; к) гемолитические заболевания (при внутрисосудистом гемолизе).
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	а) инфаркт миокарда; б) тромбоз легочной артерии; в) гепатиты различной этиологии; г) холестаз; д) новообразования печени; и) травмы скелетных мышц, миопатии; к) острый панкреатит.

Нередко в клинической практике для дифференциальной диагностики заболеваний печени и миокарда используется коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ к АЛТ), который в норме равен 0,8-1,33. Так как при болезнях печени преимущественно повышается АЛТ, этот коэффициент снижается до 0,2-0,5. При патологии сердца, например, повышение АСТ преобладает и коэффициент де Ритиса повышается.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует обратимую реакцию окисления L-лактата в пируват. ЛДГ – цитоплазматический цинксодержащий фермент, обнаруживающийся практически во всех органах и тканях, концентрация его внутри клеток намного выше, чем в сыворотке крови. Наибольшая активность отмечается в почках, печени, сердце, скелетных мышцах, поджелудочной железе, клетках крови (разные ткани различаются по изоферментному составу ЛДГ). При патологии клиническое значение имеет определение изоферментов ЛДГ. Практически все случаи достаточно выраженного гемолиза вызывают повышение ЛДГ.

При заболеваниях печени наблюдается умеренное повышение ЛДГ (менее выраженное, чем повышение аминотрансфераз). Для диагностики заболеваний печени более значима оценка печеночного изофермента ЛДГ₄ - ЛДГ₅. У больных с инфекционным гепатитом относительная активность изоферментов ЛДГ₄ и ЛДГ₅ повышена в первые 10 суток. Степень подъёма не зависит от тяжести заболевания. В период клинического выздоровления увеличение относительных цифр вышеуказанных биокатализаторов - единственный показатель, свидетельствующий о незаконченном восстановительном процессе в органе.

Альдолаза. Активность альдолазы (фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы - ФДФА) повышается при многих патологических состояниях, сопровождающихся повреждением и разрушением клеток. Наибольшей специфичностью при повреждении гепатоцитов обладает изофермент альдолазы типа В, так как в организме он содержится только в печени и в норме в крови не определяется. При цитолизе отмечается повышение активности ФДФА в 5-20 раз, задолго до появления клинических симптомов, достигая максимума в

первые пять суток желтушного периода, затем постепенно снижается (быстрее – при лёгком течении). Длительная гиперферментемия свидетельствует о затяжном течении процесса. Активность ФДФА растёт и при безжелтушной форме поражения гепатоцитов.

В тяжелых случаях поражения печени, обычно в терминальной стадии печеночной недостаточности, активность ферментов плазмы крови может оказаться нормальной или даже сниженной вследствие резкого нарушения синтеза ферментов гепатоцитами. При этом нередко наблюдается так называемая **билирубин-ферментативная диссоциация**: нормальный или сниженный уровень активности АЛТ и АСТ и повышение уровня билирубина.

Сывороточное железо может быть повышено при синдроме цитолиза, так как в гепатоците железо депонируется. Если его уровень повышен одновременно с повышением аминотрансфераз, то это можно считать проявлением цитолитического синдрома. Если же отмечается повышение сывороточного железа при нормальном уровне аминотрансфераз, то необходимо искать другую причину. При этом дополнительно исследуют показатели трансферрина, ферритина, ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови, рассчитывают коэффициент насыщения трансферрина железом.

Гипербилирубинемия связана со структурно-морфологическими повреждениями печёчных клеток, вплоть до их полного разрушения. В моче появляется связанный билирубин, в крови увеличивается и его свободная форма, но в меньшей степени. Последнее обусловлено изменением функции печени (дефицитом УДФ, УДФ-глюкуроновой кислоты, снижением активности УДФ-глюкуронилтрансферазы и других энзимов – участников биотрансформации билирубина). Повреждённые клетки не справляются с повышенным объёмом билирубина и не способны перевести всю свободную фракцию в связанную форму.

Гипербилирубинемия не является ранним признаком патологии паренхимы органа. Диагностическое значение этого показателя невелико. Большую

значимость он имеет лишь в отношении прогноза заболевания: по мере стихания процесса уровень билирубина в крови постепенно снижается.

Из-за нарушенной способности гепатоцитов захватывать из крови уробилиноген в период продрома в моче появляется уробилин, что является более информативным индикатором цитолиза. Через некоторое время количество его уменьшается или даже исчезает, особенно в период разгара паренхиматозного гепатита. По мере прогрессирования патологии стаз жёлчи в печени увеличивается, что приводит к падению выделения билирубина и снижению образования стеркобилиногена в кишечнике. По мере угасания патологических сдвигов жёлчь выделяется в большем объёме, регистрируется уробилинурия, которая становится благоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о восстановлении функции органа.

2.3.2. Характеристика синдромов нарушения желчеобразования и желчевыделения

Нарушения процессов желчеобразования и желчевыделения проявляются в виде следующих синдромов: *холестаза, желтухи, холемии, ахолии, дисхолии, патогенетической основой развития которых является появление и циркуляция в кровотоке солей желчных кислот и пигмента желчи билирубина.*

А. Холестатический синдром

Холестаз – это синдром, характеризующийся недостаточным выделением в кишечник, накоплением в желчных протоках и возможным попаданием в кровь всех или отдельных компонентов желчи. Различают холестаз: а) *парциальный* – в кишечник выделяется мало желчи; б) *диссоциированный* – задерживается только конъюгированный билирубин или только желчные кислоты; в) *тотальный* – в кишечник не поступают все компоненты желчи.

По механизму развития холестаз может быть **внутрипечёночный (первичный)** - при повреждениях самой печени (при гепатитах, холангиолитах,

при повышении проницаемости желчных капилляров, при сгущении желчи и т.п.). Он характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступлений в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта (табл. 8). Внутрипечёночный холестаз может развиваться на уровне гепатоцитов или внутрипеченочных желчных протоков. Соответственно выделяют холестаз обусловленный поражением гепатоцитов (*гепатоцеллюлярный*), канальцев – каналикул (*каналикулярный*), дуктул (*дуктулярный*) – связанный с поражением междольковых желчных протоков или смешанный.

Таблица 8.

Нарушения механизмов образования желчи при холестазе

Механизмы	Этап формирования желчи	Нарушения при холестазе
<i>Печёочно-клеточный</i>	Захват из крови, синтез, конъюгация, внутриклеточный транспорт компонентов желчи к билиарному полюсу гепатоцитов	Некроз гепатоцитов, блокада мембранных и клеточных переносчиков;
<i>Каналикулярный</i>	Транспорт из гепатоцитов в каналикулы солей желчных кислот, органических анионов. Диффузия воды, бикарбонатов через плотные межклеточные контакты. Формирование фракций желчи.	Нарушение целостности билиарного полюса. Блокада белков-переносчиков, нарушение формирования желчи, изменение состава желчных кислот. Нарушение тока желчи в результате снижения диффузии воды.
<i>Дуктулярный</i>	Секреция воды, бикарбонатов эпителием желчных протоков.	Повреждение эпителия желчных протоков.

При гепатоцеллюлярном и каналикулярном холестазе преимущественно поражаются транспортные системы мембран. При экстралобулярном (дуктулярном) – эпителий желчных протоков.

Холестаз может быть внепеченочный (вторичный) – при нарушении проходимости общего желчевыводящего протока (обтурация камнем, сдавление опухолью или воспалительным инфильтратом в области двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы) (рис. 28).

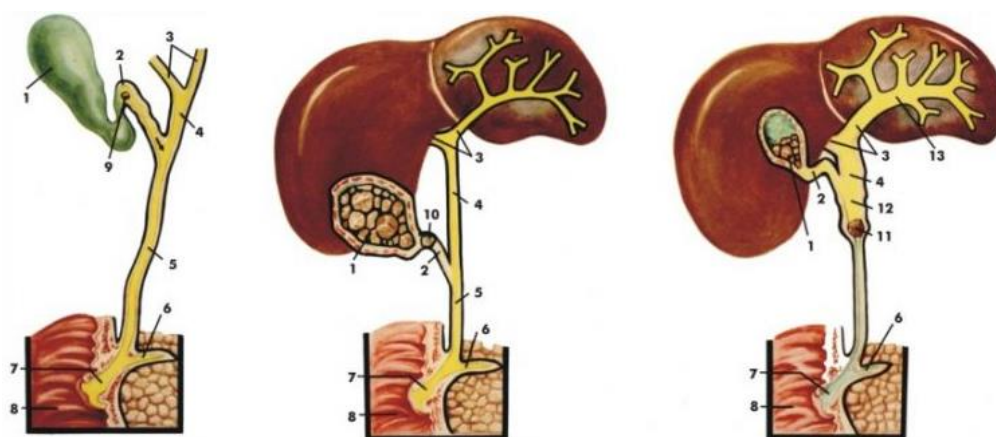


Рисунок 28. Варианты закупорки желчных путей: 1- желчный пузырь; 2- пузырный проток; 3 – правый и левый печёночные протоки; 4 – общий печеночный проток; 5 – общий желчный проток; 6 – панкреатический проток; 7 – фатерова ампула; 8 – 12я кишка; 9 – конкремент малых размеров; 10 – конкремент больших размеров с закрытием пузырного протока; 11 – конкремент больших размеров в просвете общего желчного протока; 12 – расширение общего желчного протока; 13 – расширение внутрипеченочных желчных протоков.

Выделяют следующие этиологические факторы вызывающие внутрипеченочный холестаз: гепатоцеллюлярный и каналикулярный могут быть обусловлены вирусными, токсическими, лекарственными поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью. Экстралобулярный (дуктулярный) связан с формированием соединительной ткани при первичном циррозе печени и первичном склерозирующем холангите (табл. 9).

Таблица 9.

Причины возникновения холестаза

Вид холестаза	Причины холестаза	
	Действующий фактор	Структурные изменения
Внутрипечёночный холестаз	Гормоны (эстрадиол, стероиды), эндотоксины <i>E. coli.</i> , нарушения циркуляции крови (С.С.Н, шоковая печень);	Изменение текучести синусоидальной мембраны гепатоцитов и снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы;
	Лекарственные препараты, стероиды, соли желчных кислот, яды. Метаболические	Повреждение микрофиламентов (ответственных за тонус и сокращения канальцев) или плотных контактов нарушает целостность канальцевой мембраны; повреждение микротрубочек нарушает везикулярный транспорт желчных кислот.

	нарушения в печени	Дефицит ферментов синтеза желчных кислот;
	Цирроз, фиброз печени	Сдавление и потери печенью нормальных внутрипечёночных желчевыводящих путей;
	Системная воспалительная реакция	Множественная системная недостаточности и патогенное воспаление в печени, разрушающее внутрипечёночные желчевыводящие пути.
<i>Внепеченочный холестаз</i>	Закупорка желчевыводящих путей камнями, паразитами. Сужение просвета желчных протоков. Склерозирующий холангит.	

В норме секреция желчи определяется функцией ряда мембранных транспортных систем гепатоцитов и холангиоцитов, структурно-функциональной целостностью аппарата секреции желчи (четкой работы пластинчатого комплекса, лизосом, эндоплазматической сети и мембраны билиарного полюса клетки) а также требует от гепатоцита большой затраты энергии.

В патогенезе внутрипеченочного (гепатоцеллюлярного) холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран (рис.29). В результате повреждающего воздействия в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na^{+} -, K^{+} -АТФазы и других белков-переносчиков, нарушается текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи. Нарушение энергетического обеспечения клетки изменяет нормальные соотношения компонентов желчи, что делает невозможным образование желчной мицеллы, которая обеспечивает оптимальное выведение из гепатоцитов всех её составляющих, так как большинство их плохо растворимы в воде. В результате в гепатоците накапливаются компоненты желчи – желчные кислоты, холестерин, билирубин.

При холестазе накапливающиеся в гепатоцитах желчные кислоты, обладающие выраженными поверхностно активными свойствами, могут вызывать повреждения клеток печени и усиливать холестаз. Токсичность

желчных кислот зависит от степени их липофильности (и соответственно гидрофобности). К гепатотоксичным относят хенодезоксихолевую (первичную желчную кислоту, синтезирующуюся в печени из холестерина), а также литохолевую и дезоксихолевую кислоты (вторичные кислоты, образующиеся в кишке из первичных под действием бактерий). Избыток хенодезоксихолевой кислоты способствует холестазу.

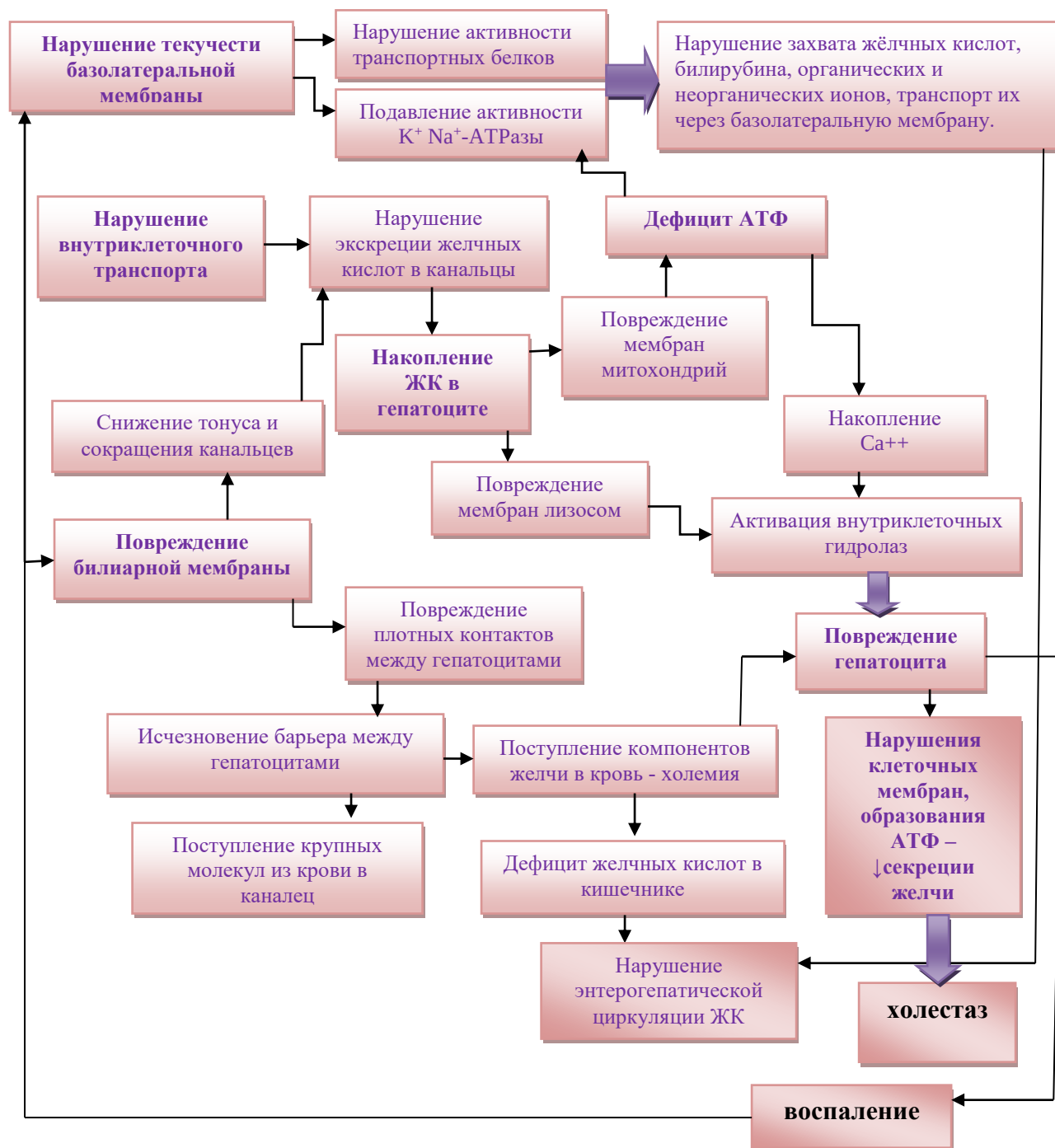


Рисунок 29. Схема патогенеза внутрипечёночного холестаза

Основным звеном в разрушении гепатоцитов является повреждение под влиянием желчных кислот мембран митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации кальция, стимуляции кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. С влиянием желчных кислот связывают также апоптоз гепатоцитов – запрограммированную смерть клетки: происходит повышение внутриклеточной концентрации магния с последующей активизацией магнийзависимых трипсиноподобных ядерных протеаз – эндонуклеаз и деградацией ДНК. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию антигенов класса 1 главного комплекса гистосовместимости, предрасполагая к развитию иммунных повреждений.

Нарушение биохимических реакций в гепатоцитах уменьшает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), которые являются главными детоксикационными субстанциями в отношении эндогенных и экзогенных ксенобиотиков, включая желчные кислоты, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит обуславливает в конечном итоге цитолиз гепатоцитов при холестазах любого генеза.

Первичным патогенетическим звеном внутрипечёночного холестаза на уровне желчных ходов является нарушение экскреции протоковой фракции желчи. Это может быть связано с токсическим действием компонентов желчи, в частности, литохолевой кислоты, которая разобщает окислительное фосфорилирование и ингибирует АТФ-азу и тем самым блокирует транспорт электролитов. Блокировка может нарушать формирование и экскрецию желчи на уровне желчных ходов, так как протоковая часть желчи формируется в основном из жидкости, обогащённой электролитами. В результате желчь сгущается, и могут формироваться так называемые желчные тромбы, которые так же обеспечивают развитие холестаза.

В патогенезе *внепечёночного холестаза* ведущее значение принадлежит механической обструкции оттока желчи, с последующим повышением давления в желчных протоках (см. **механическая желтуха**). Желчная гипертензия более

15—25 см вод. ст. приводит к подавлению секреции желчи. При внепеченочном холестазае пролиферация желчных протоков и изменения гепатоцитов развиваются уже через 36 ч после обструкции желчных протоков. А примерно через 2 недели степень изменений в печени уже не зависит от продолжительности холестаза.

Таким образом, исходя из механизмов патогенеза, можно выделить следующие формы холестаза: а) холестаз без желтухи; б) холестаз с желтухой, но без повреждения гепатоцитов; в) холестаз с желтухой; г) холестаз с желтухой и с повреждением гепатоцитов.

Основные изменения жизнедеятельности организма при холестатическом синдроме связаны с нарушением функций гепатоцитов (печеночно-клеточная недостаточность), а также с циркуляцией в кровотоке солей желчных кислот — *холемии* и нарушением их поступления в кишечник в составе желчи — *гипохолии*.

Биохимические маркеры синдрома холестаза: а) повышение активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лейцинаминопептидазы (ЛАП), 5-нуклеотидазы и др.; б) гиперхолестеринемия, нередко в сочетании с повышением содержания фосфолипидов, β -липопротеидов, желчных кислот; в) гипербилирубинемия (преимущественно за счет повышения концентрации прямого билирубина); г) уменьшение концентрации альбуминов и умеренное увеличение содержания α_2 -, β - и γ -глобулинов в сыворотке крови.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений. Фермент локализуется на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. Изоферменты ЩФ обнаружены в стенках желчных протоков (внутри- и внепеченочных); в остеобластах; в слизистой оболочке кишечника; в плаценте и лактирующей молочной железе.

Причинами повышения «печеночной» ЩФ является холестаз любой этиологии и локализации — внутрипечёночный (гепатит, цирроз), внепечёночный — механическая желтуха, холестатические лекарственные повреждения печени.

γ-глутамил-транспептидаза (ГГТП) – мембраносвязанный гликопротеин, катализирующий перенос аминокислот через клеточную мембрану. Активность фермента в плазме обусловлена выходом его из печени.

Энзим содержится в основном в мембранах тех клеток, которые обладают высокой секреторной, экскреторной и (ре)-абсорбционной способностью. Это эпителий, выстилающий жёлчные пути, клетки экзокринной ткани и выводных протоков поджелудочной железы, ворсинчатый эпителий тонкой кишки. У взрослых организмов зарегистрирована высокая активность ГГТП только в гепатоцитах периферической зоны, богатых билиарными эпителиальными клетками.

Увеличение значений ГГТП в сыворотке – наиболее чувствительный лабораторный показатель при заболеваниях гепатобилиарной системы (маркер холестаза в совокупности с другими маркерами). Активность ГГТП сыворотки возрастает при всех формах заболеваний печени. Она наиболее высока в случаях обструктивных поражений печени (внутри- или подпеченочной закупорке желчевыводящих путей), достигая повышения в 5-30 раз от нормальных значений.

В связи с тем, что ГГТП содержится в микросомах гепатоцитов, лекарственные препараты из группы индукторов микросомального окисления могут стимулировать ее активность. К индукторам микросомальных ферментов печени относятся снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), транквилизаторы (диазепам, хлордиазепоксид, меπροбамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), противосудорожные (фенитоин), противовоспалительные (фенилбутазон), некоторые антибиотики (рифампицин), диуретики (спиронолактон) и др. лекарственные средства.

Вторичная гиперхолестеринемия наблюдается при заболеваниях печени, сопровождающихся внутри- и внепечёночным холестазом (обтурационная желтуха, холелитиаз). Это обусловлено повышением давления в жёлчных путях при наличии препятствия, разрывом их стенки и выходом жёлчи в кровеносные капилляры, следствием чего является увеличение концентрации её компонентов

в крови, в том числе солей желчных кислот (холемия), фосфолипидов, триацилглицеролов и липопротеинов низкой плотности.

В то же время, холестерин синтезируется в печени и **в случае тяжелой печеночно-клеточной недостаточности** даже выраженный холестаз не сопровождается повышением холестерина (а чаще отмечается его снижение в рамках гепатодепрессивного синдрома).

Желчные кислоты являются маркером холестаза любой этиологии, особенно длительного (билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, длительная подпеченочная механическая желтуха, острый холецистит с холангитом). Причиной повышения концентрации желчных кислот в крови может являться употребление их извне в виде лекарственных препаратов (например, с литолитической целью при желчнокаменной болезни).

Гипербилирубинемия обусловлена связанной формой билирубина. Последний за счёт своей гидрофильности появляется в моче, придавая ей тёмную, цвета «пива», «чая» окраску. С другой стороны, в моче отсутствует уробилин. Характерным диагностическим признаком является наличие солей жёлчных кислот в моче, которые придают ей пенистость.



Контрольные вопросы

1. Перечислить основные синдромы, развивающиеся при нарушениях процессов желчеобразования и желчевыделения?
2. Чем отличается прямой билирубин от непрямого?
3. Что понимают под холестазом, какие его виды выделяют?
4. Перечислите патогенетические механизмы нарушения экскреции конъюгированного билирубина?
5. Дайте патогенетическую характеристику внутripеченочного холестаза;
6. Какие нарушения развиваются в организме при холестатическом синдроме и с чем они связаны?

Б. Холемия, гипохолия, ахолия

Холемическим называется клинический синдром, возникающий при холестазах внутрипеченочного либо внепеченочного происхождения и обусловленный как собственно холемией (задержкой в крови составляющих компонентов желчи), так и гипохолией и ахолией (снижением или отсутствием поступления компонентов желчи в кишечник).

При любой форме холестаза, в крови появляются компоненты желчи – **собственно холемия**, с действием которых связаны возникающие нарушения в организме. Наличие желчных кислот в крови обуславливает целую группу симптомов (табл. 10).

Таблица 10.

Действие желчных кислот (ЖК) на организм

Вызываемое нарушение	Патогенез развития
Кожный зуд	Периферические механизмы: а) непосредственное раздражение нервных окончаний ЖК; б) пруритогены – гистамин, желчные кислоты и их метаболиты, лизофосфатидная кислота и цитокины – воздействуют на рецепторы, а сигналы раздражения передаются С-волоками в кору головного мозга; Центральные механизмы – повышение опиоидергического тонуса и активация сенсорных зон в коре головного мозга.
Апоптоз гепатоцитов	Повреждение клеточных мембран, нарушение энергообеспечения клетки, нарушения биохимических процессов.
Брадикардия, снижение тонуса сосудов	Снижения базального тонуса гладкомышечных клеток артериол, уменьшение адренореактивных свойств рецепторов сосудов и сердца, рефлекторное и гуморальное повышение тонуса блуждающего нерва; прямое тормозящее действие на синусно-предсердный узел сердца.
Нарушения со стороны цнс	Снижение активности тормозных нейронов коры головного мозга.
Снижение свертываемости крови	Связывание Ca^{++} желчными кислотами
Гемолиз эритроцитов	Повреждение клеточной мембраны
Геморрагический синдром	Повреждение эндотелия сосудов, нарушение свёртывания крови.
Разрушение клеток, развитие воспалительного процесса (опосредованно)	Повреждение клеточных мембран, нарушение энергообеспечения клетки, нарушения биохимических процессов, образование и выделение медиаторов воспаления (панкреатит, перитонит)

Гипербилирубинемия за счёт преимущественно прямого (конъюгированного) билирубина придаёт коже и видимым слизистым оболочкам желтушное окрашивание и темное окрашивание моче. Существуют следующие патогенетические механизмы снижения экскреции прямого билирубина (конъюгированного) печенью при холестазах и гепатоцеллюлярных болезнях и холестазах: а) разрыв желчных канальцев вследствие гибели клеток, составляющих их стенки; б) обтурация желчных канальцев густой желчью или их сдавление вследствие отёка клеток печени; в) сдавление и закупорка холангиол как результат воспалительной инфильтрации; г) рост проницаемости наружной клеточной мембраны гепатоцитов; д) накопление прямого билирубина в печени и её клетках, связанное с угнетением транспорта прямого билирубина через наружную мембрану патологически изменённых гепатоцитов.

Непрямой билирубин является не растворимым веществом в воде, но он легко растворяется в жирах. Он не проходит через фильтрационную систему почек и не выделяется ими с мочой. Эта фракция, в больших концентрациях, обладает токсичностью, за счёт того, что без труда проникает в клетки. Там она связывается с липидами клеточных мембран, доходит до митохондрий и нарушает в них процессы клеточного дыхания и обмена веществ, вмешивается в образование белка, проход ионов калия сквозь мембрану клеток. Особенно чувствительны к повышенному содержанию ткани головного мозга. Билирубин в головном мозге обладает тройным эффектом: а) действует напрямую на эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера, блокируя систему защиты мозга от него; б) разрушает мембраны митохондрий и непосредственно нарушает энергетический обмен в нейронах мозга; в) блокирует основные ферменты окисления самого билирубина, расположенные на мембранах митохондрий. Таким образом, нервная клетка при холестазах практически «обезоружена» и не может противостоять токсическому действию билирубина, избыточные концентрации которого (особенно липофильного, свободного) проходят через ГЭБ.

Нарушение поступления желчи в кишечник (**ахолия**) приводит к появлению симптомокомплекса изменений, связанных с отсутствием проявления свойств желчи в желудочно-кишечном тракте. (табл. 11).

Образование ксантом (жёлтый узелок или бляшка, находящаяся преимущественно на коже и состоящая из гистиоцитов, содержащих липиды) связано с увеличением концентрации холестерина в крови из-за повреждения гепатоцитов при длительном холестазе. Его избыток поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом.

Таблица 11.

Патогенетическая характеристика ахолического синдрома

Гипохолия, ахолия	Патогенетические характеристики
<i>Снижение (отсутствие) содержания солей желчных кислот в кишечнике</i>	1.Нарушения полостного и мембранного пищеварения - результат снижения абсорбции ферментов из просвета кишечника на мембраны энтероцитов; нарушение гидролиза липидов – из-за низкой активности липазы; нарушение эмульгирования липидов; понижается ферментативное действие трипсина и амилазы, ухудшается переваривание белков и углеводов 2. Стеаторея - результат снижения всасывания в кишечнике липидов. 3. Нарушение моторики кишечника – застой кишечного содержимого; 4. Кишечная аутоинфекция и интоксикация из-за выпадения бактерицидного действия желчи (активации процессов гниения и брожения в кишечнике, развитию метеоризма); 5. Осветление фекалий из-за падения в них содержания желчных пигментов и уробилиногена; 6. Предрасположенность к кровоизлияниям (экхимозам) в ткани при незначительных повреждениях в результате снижения всасывания в кишечнике витамина К. 7. Снижение содержания уробилиногена в моче (её осветление) как результат падения его содержания в просвете кишечника;

Гепатомегалия возникает в результате увеличения массы желчи, которую содержит печень при холестазе, а также связана с клеточной пролиферацией – результат воспаления в ответ на цитолиз гепатоцитов, связанный с ростом давления в желчевыводящих путях.



Контрольные вопросы

1. С чем связано развитие холемического синдрома?
2. Охарактеризовать патогенез нарушений, возникающих в организме при холемическом синдроме?
3. С чем связано развитие ахолического синдрома?
4. Какие нарушения возникают в организме при нарушении поступления желчи в кишечник?

В. Желтуха

Желтуха (icterus) — синдром, возникающий при увеличении содержания в крови билирубина и характеризующийся желтой окраской кожи, слизистых оболочек, склер в результате отложения в них желчных пигментов при нарушении желчеобразования и желчевыделения (рис. 30). Желтуха – как синдром, предполагает, кроме желтой окраски, наличие характерного комплекса симптомов, объединенных общим патогенезом.

Классификация. В зависимости от первичной локализации патологического процесса, приводящего к развитию желтухи, и механизма её возникновения выделяют следующие виды желтух: гемолитическая развития выделяют гемолитическую (надпечёночную), паренхиматозную (печеночно-клеточную), механическую (подпечёночную).

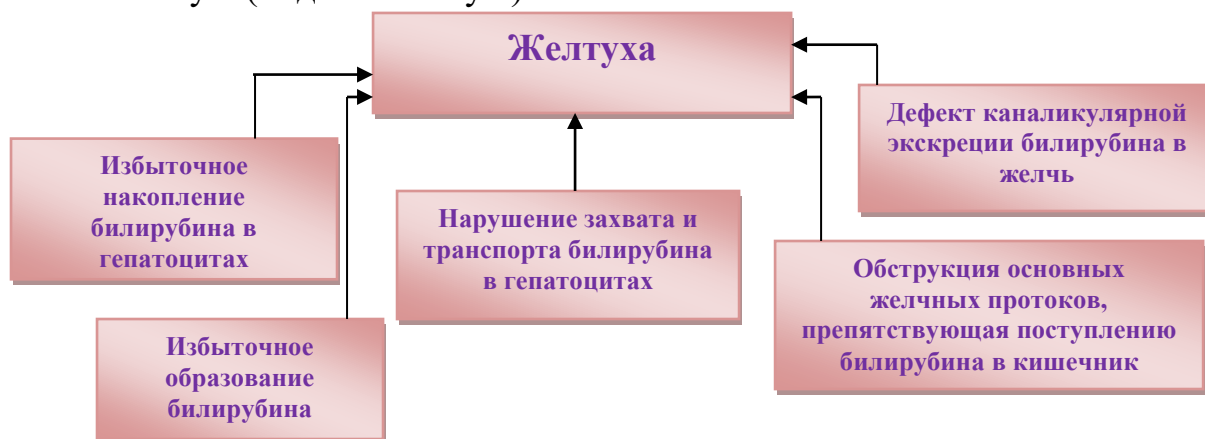


Рисунок 30. Патогенетические механизмы развития желтух

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха, характеризуется повышенной продукцией билирубина, главным образом в связи с усиленным распадом эритроцитов и реже при нарушении плазменного транспорта билирубина. Преобладающими механизмами могут быть:

- а) усиленный гемолиз эритроцитов (внутрисосудистый);
- б) возрастание образования билирубина из гемоглобина незрелых форм эритроцитов (например, нормобластов костного мозга в результате неэффективного эритропоеза при В₁₂-дефицитной анемии) или же из остатка гема таких протеидов, как миоглобин, цитохромы, каталаза, при обширных гематомах, инфарктах;
- в) нарушение плазменного транспорта билирубина. Развивается при разрыве связи между билирубином и альбумином некоторыми медикаментами или же нарушении образования билирубин-альбуминового комплекса вследствие резкого уменьшения содержания альбумина в крови.

Этиология. К возникновению гемолитической желтухи приводят все этиологические факторы, которые вызывают развитие гемолиза эритроцитов и гемолитическую анемию.

Патогенез. При остром, особенно внутрисосудистом гемолизе эритроцитов, в звездчатых эндотелиоцитах печени, макрофагах селезенки образуется избыточное количество свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина. Гепатоциты усиленно переводят его избыток в связанную форму, секретируют её в желчь. (рис. 31). Так как гепатоциты не могут в полной мере извлекать из кровотока весь билирубин, образующийся в результате гемолиза и связывать его с глюкуроновой кислотой (относительная печеночная недостаточность), то в крови увеличивается содержание не конъюгированного билирубина (**непрямая гипербилирубинемия**), который не выводится с мочой из-за своей связи с альбумином. Гипербилирубинемия сопровождается отложением неконъюгированного билирубина в коже, слизистых оболочках, склерах глаз – появляется желтуха с характерным лимонно-желтым оттенком.

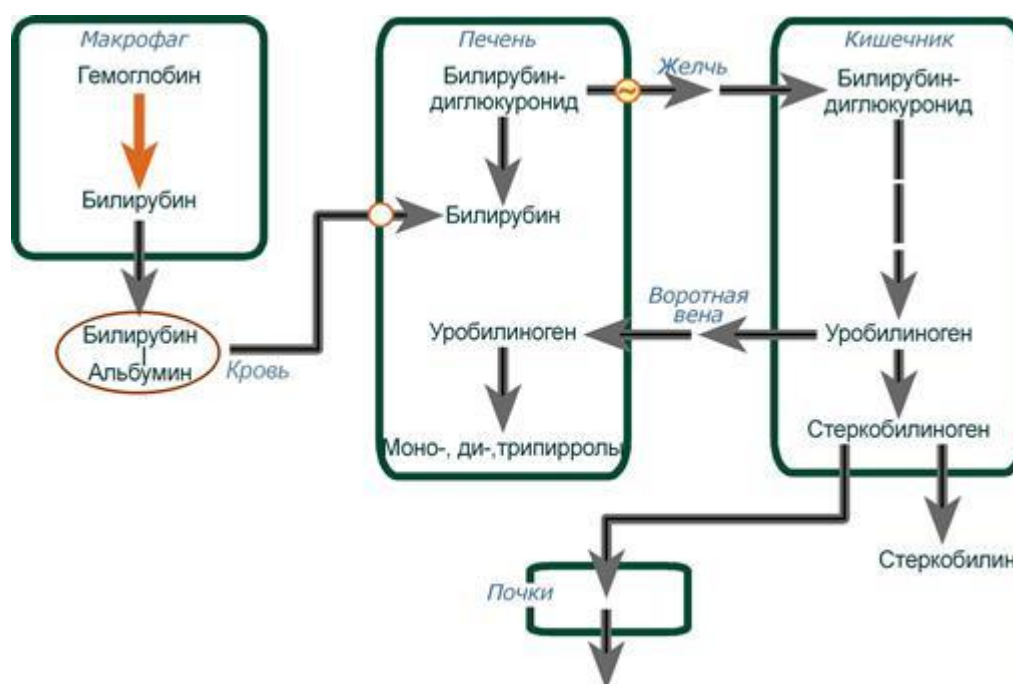


Рисунок 31. Билирубиновый обмен при гемолитической желтухе
(<https://biokhimiya.ru/hemoglobin/zhelduhi.html>)

В кишечнике увеличивается содержание связанного билирубина, входящего в состав желчи. В результате его восстановления под действием микрофлоры, образуется избыток уробилиногена и стеркобилиногена (*гиперхолия — увеличенная экскреция желчи в кишечник*). Из-за стеркобилина фекалии становятся *гиперхолическими* (интенсивно окрашиваются). В геморроидальных венах стеркобилина всасывается больше, поэтому его больше оказывается в моче – *стеркобилинурия*. Уробилиноген возвращается из кишечника по системе воротной вены в печень, но из-за большой концентрации гепатоциты не могут его извлекать из кровотока полностью (*относительная печеночная недостаточность*). В результате уробилиноген из кишечноработочного кругооборота попадает в общий кровоток и выделяется с мочой (*уробилинурия*). Стеркобилинурия и уробилинурия являются причиной потемнения цвета мочи (рис. 31).

Билирубиноурия не развивается, так как, не конъюгированный билирубин не выводится с мочой из-за своей связи с альбумином.

В крови при надпеченочной желтухе повышено содержание общего билирубина, главным образом за счет неконъюгированной формы, незначительно повышено количество конъюгированного билирубина.

При этом виде желтухи отсутствует холемический синдром и расстройство кишечного пищеварения.

К гемолитической желтухе могут присоединиться печеночная желтуха, если одновременно с гемолизом будут поражены гепатоциты, и механическая желтуха вследствие закупорки желчевыводящих путей желчными тромбами и камнями из билирубина, холестерина и кальция.

Биохимическими маркерами синдрома гемолиза являются:

- а) гипербилирубинемия за счет повышения содержания в крови свободного (непрямого) билирубина;
- б) интенсивная окраска мочи, обусловленная накоплением в ней пигмента стеркобилина (билирубина нет);
- в) насыщенный цвет кала за счет увеличенного содержания в нем стеркобилина;
- г) низкий уровень гаптоглобина в крови;
- д) повышение в сыворотке крови активности лактатдегидрогеназы-5 (из эритроцитов).

Для надпеченочной желтухи характерно увеличение в крови сывороточного железа, а также все признаки гемолитической анемии: снижение Hb, числа эритроцитов и Ht, гиперретикулоцитоз и нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, и клинические проявления гипоксического синдрома.

Печеночная желтуха (паренхиматозная, гепатоцеллюлярная) возникает в результате поражения гепатоцитов.

Этиология: острые и хронические заболевания печени любой этиологии (вирусной, токсической, аутоиммунной), а также тяжело протекающие бактериальные инфекции, сепсис, отравления грибами, фосфором, хлороформом и другими ядами.

Патогенез. Во всех случаях поражения печеночной паренхимы в зависимости от характера повреждения может преимущественно нарушаться одно или несколько звеньев обмена билирубина – захват свободного билирубина гепатоцитами, его связывание с глюкуроновой кислотой, выделение в желчные капилляры и продвижение по внутрипеченочным желчным путям.

1. Печеночная желтуха вследствие нарушения захвата билирубина гепатоцитом может возникнуть:

а) в результате уменьшения в печеночной клетке содержания белков, обеспечивающих перенос билирубина через цитоплазматическую мембрану из крови в клетку (при белковом голодании);

б) из-за конкурентного торможения захвата билирубина (рентгеноконтрастными веществами, некоторыми медикаментами, например антигельминтными препаратами);

в) вследствие нарушения структуры мембраны синусоидального полюса гепатоцитов (изменение проницаемости мембраны).

2. Печеночная желтуха вследствие нарушения конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в мембране эндоплазматического ретикулума возникает при снижении активности УДФ-глюкуронилтрансферазы, катализирующей этот процесс. Такой механизм развития печеночной желтухи отмечается при применении ряда лекарственных препаратов (викасол), гипотиреозе. Отсутствие или понижение активности УДФ-глюкуронилтрансферазы обуславливает нарушение образования связанного билирубина, количество которого в желчи уменьшается, что приводит к снижению выделения стеркобилина с калом и мочой. В то же время в крови возрастает концентрация неконъюгированного билирубина.

3. Печеночная желтуха вследствие нарушения экскреции билирубина из гепатоцита в желчевыводящие пути развивается при изменении проницаемости билиарной части цитоплазматической мембраны печеночной клетки, цитолизе гепатоцитов, разрыве желчных канальцев, сгущении желчи и закупорке внутрипеченочных путей (**внутрипеченочный холестаз**).

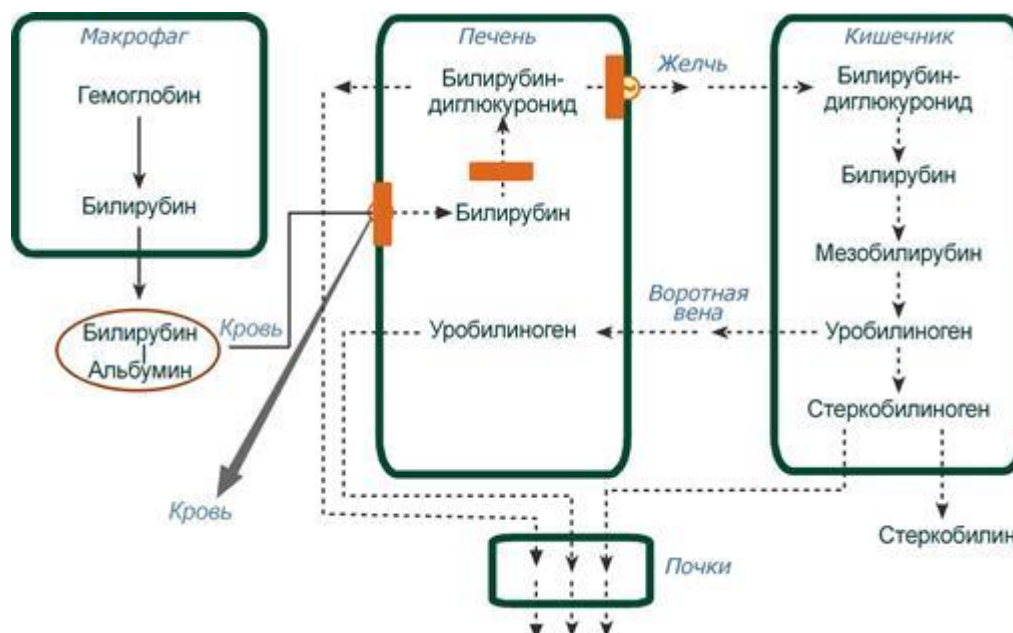


Рисунок 32. Билирубиновый обмен при паренхиматозной желтухе

Значительно чаще уменьшение выделения билирубина в той или иной мере сочетается с нарушением его захвата, внутриклеточного транспорта, конъюгации гепатоцитом. Таков механизм возникновения печеночной желтухи при повреждении клеток печени (*гепатоцеллюлярная желтуха*) и внутрипеченочном холестазах (*холестатическая желтуха*), что наблюдается при вирусных, инфекционных, токсических (в том числе медикаментозных) гепатитах, обменных гепатозах, циррозе печени (например, первичном билиарном циррозе).

В результате поражения гепатоцитов нарушается захват свободного билирубина из кровотока, его уровень в крови повышается (*гипербилирубинемия*), а в гепатоцитах снижается. При одновременном подавлении активности глюкуронилтрансферазы нарушается образование связанного билирубина, его содержание в желчи снижается. Вследствие воспаления, некроза, нарушается целостность межклеточных контактов, и часть связанного билирубина поступает в синусоиды, а затем в общий кровоток. Являясь хорошо растворимым в воде соединением, он легко проходит почечный фильтр и появляется в моче, обуславливая ее тёмно-коричневую окраску (*«цвет крепко заваренного чая»*) (рис. 32)

При нарушениях структуры гепатоцитов не образуются и полностью не могут удалиться из клеток желчные мицеллы, обеспечивая развитие внутриклеточного холестаза. В кишечник поступает желчь с изменённым составом (*дисхолия*) (рис.32).

Нарушение функции гепатоцитов сопровождается также утратой их способности захватывать и метаболизировать всосавшийся в кишечнике уробилиноген, который в больших количествах попадает в общий кровоток и выделяется с мочой (*уробилинурия*). Снижение содержания стеркобилина в связи с нарушением выделения гепатоцитами желчи вызывает осветление фекалий.

Холемический синдром развивается в результате следующих механизмов.

1. При повреждении гепатоцитов ***нарушаются процессы захвата желчных кислот из плазмы крови***. Основное количество желчных кислот, попадает в кровь вследствие реабсорбции в терминальных отделах тонкой кишки в условиях нормального процесса рециркуляции (печёчно-кишечная циркуляция). В условиях патологии замедляется перфузия крови по синусоидам и изменяется проницаемость мембран гепатоцитов, что приводит к их неспособности захватывать желчные кислоты. Это сопровождается их избыточным накоплением в крови (холемия) и в ткани печени. Повышение уровня токсических желчных кислот в крови является самым ранним и наиболее чувствительным показателем нарушения функциональных возможностей печени;

2. Одновременно, при повреждении печеночных клеток возникает сообщение между желчными путями, кровеносными и лимфатическими сосудами, через которое желчь поступает в кровь и частично в желчевыводящие пути;

3. Отек перипортального пространства также может способствовать обратному всасыванию желчи из желчных ходов в кровь. Набухшие клетки сдавливают желчные протоки, создавая механическое затруднение оттоку желчи. Метаболизм и функции печеночных клеток нарушаются.

Характер и выраженность нарушений функций печени зависит от степени альтерации и массы, повреждённых гепатоцитов. Характер расстройств желчеобразования и желчевыведения и степень их выраженности на разных этапах (стадиях) патологического процесса различны.

1я стадия – преджелтушная. Характеризуется ранними специфическими признаками поражения гепатоцитов, к которым относится:

а) утрата способности печеночных клеток к ферментативному разрушению уробилиногена, поступающего по воротной вене, и развитие уробилиногемии и уробилиногенурии;

б) «утечка» через поврежденную клеточную мембрану в кровь печеночных трансаминаз (аспартат-, аланинаминотрансферазы и др.);

в) снижение содержания стеркобилиногена в кишечнике, так как способность гепатоцитов к трансформации непрямого билирубина в прямой вследствие падения активности глюкуронилтрансферазы начинает уменьшаться.

2я стадия – желтушная. Происходит дальнейшее усугубление альтерации гепатоцитов и их ферментов. Это приводит к нарушению работы «билирубинового конвейера». Расстройство этого механизма, в совокупности с повреждением мембран клеток, обуславливает нарушение однонаправленного транспорта билирубина. Происходит выход прямого билирубина в кровь и развитие *билирубинемии*, фильтрация прямого билирубина почками и его экскреция с мочой (*билирубинурия*), попадание компонентов жёлчи в кровь и развитие *холемии*.

3я стадия. При бурном прогрессировании процесса гепатоциты полностью утрачивают способность захватывать из крови и трансформировать непрямой билирубин в прямой. По этой причине уровень непрямого билирубина в крови начинает возрастать, а содержание прямого билирубина снижается.

Так как конъюгированный билирубин в кишечник практически не поступает, из крови исчезает уробилиноген. В испражнениях и моче отсутствует стеркобилиноген.

При усугублении повреждения структур и ферментов гепатоцитов нарастает холемия, прогрессирует печёночная недостаточность, что может привести к развитию комы.

В том случае, если патологический процесс ослабевает, все изменения желчного обмена возвращаются к уровню первой стадии и постепенно сходят на нет.

Значительные нарушения пищеварения связаны с дисхолией и гипохолией.

Биохимическими маркерами синдрома цитолиза являются:

а) гипербилирубинемия за счёт обеих фракций билирубина – прямой и непрямой. Их концентрация в крови возрастает из-за одновременного нарушения секреции в желчь и увеличения проницаемости мембран клеток печени;

б) в моче имеется билирубин (коричневый цвет, цвет черного чая), появляется уробилин;

в) в фекалиях стеркобилин снижен, или в норме;

г) повышение в сыворотке крови активности ферментов, специфичных для гепатоцитов – ЛДГ-5, АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидаза, глутаматдегидрогеназа;

д) уменьшение концентрации альбуминов и увеличение содержания β - и γ -глобулинов в сыворотке крови.

Подпеченочная или механическая желтуха возникает вследствие нарушения оттока желчи по крупным желчевыводящим путям, расположенным вне ткани печени (*внепеченочный холестаз*), и вторично развивающегося при этом *внутрипеченочного холестаза*.

Этиология: а) обтурация печеночного и общего желчного протоков камнем, паразитами, опухолью; б) сдавление желчных протоков опухолью близлежащих органов, кистами; в) сужение желчных протоков послеоперационными рубцами, спайками; г) дискинезия желчного пузыря в результате нарушения иннервации.

Патогенез. В результате застоя желчи и увеличения давления в желчных путях, происходит её обратный ток в желчные капилляры и к гепатоцитам, её диффузия в гепатоциты. Поэтому все составные части желчи, включая связанный билирубин, желчные кислоты, проникают в лимфу и кровь. В результате содержание **связанного билирубина** в крови повышается (рис. 33). Так как он водорастворим, то появляется в моче – билирубинурия и она приобретает темно-коричневый цвет («цвет крепко заваренного чая»). Содержание свободного билирубина первоначально не изменяется.

В начале развития механической желтухи структура гепатоцитов не изменена, но длительный холестаз и повышенное давление желчи в желчных капиллярах вызывают изменения структуры и функции гепатоцитов. На поздних стадиях развития этой желтухи все функции гепатоцитов в обмене билирубина (захват, конъюгация, транспорт, выделение) нарушаются. В результате содержание в крови свободного билирубина возрастает.

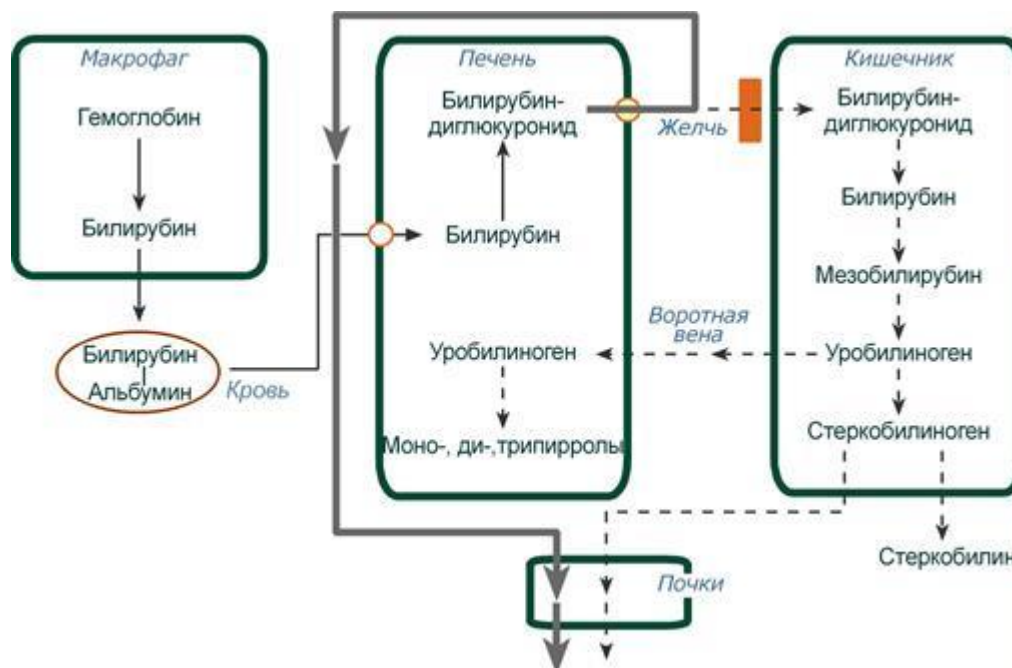


Рисунок 33. Билирубиновый обмен при механической желтухе

Блокируется выделение желчи в кишечник и, соответственно, не образуется уробилиноген и стеркобилиноген. В связи с этим уробилин в моче и стеркобилин в фекалиях полностью отсутствуют (ахолические фекалии).

Развивается синдром ахолии — состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения.

Для механической желтухи характерно быстрое развитие холемиического синдрома.

Биохимическими маркерами синдрома холестаза (без повреждения гепатоцитов) являются: а) гипербилирубинемия за счёт связанного (прямого) билирубина;

б) в моче высокий уровень билирубина (коричневый цвет, цвет темного пива) и снижено количество стеркобилина, уробилина нет;

в) в фекалиях практически отсутствует стеркобилин (обесцвеченность, серовато-белое окрашивание);

г) повышение в сыворотке крови активности ферментов, специфичных для желчных канальцев — щелочная фосфатаза (желчный изофермент), 5'-нуклеотидаза, γ -глутамилтранспептидаза;

д) уменьшение концентрации альбуминов и увеличение содержания α_2 -, β - и γ -глобулинов в сыворотке крови.



Контрольные вопросы

1. Чем характеризуется синдром желтухи, какие её виды существуют?
2. Что такое надпеченочная желтуха. Чем характеризуются её виды?
3. Охарактеризовать патогенез надпеченочной желтухи;
4. Какие существуют виды паренхиматозной желтухи, чем они характеризуются?
5. Охарактеризовать основные нарушения, развивающиеся в организме при печёночной желтухе;
6. Чем характеризуется подпечёночная желтуха, какие причины её вызывают?
7. Какие нарушения развиваются в организме при подпечёночной желтухе?

8. При каких видах желтух изменяется функциональное состояние кишечника?

9. Охарактеризовать биохимические изменения крови при разных видах желтух.

Г. Дисхолия и холелитиаз

Синдром дисхолии характеризуется нарушением соотношения составных частей желчи. Причины дисхолии разнообразны: воспалительные процессы, дискинезия желчного пузыря, желчных протоков, заболевания желудочно-кишечного тракта, избыточное содержание липидов в корме, нарушение обмена веществ (особенно холестерина, билирубинового). В результате развития этого синдрома желчь приобретает литогенные свойства, что обуславливает образование желчных камней в желчном пузыре и желчных протоках – **холелитиаз**, и развитие желчнокаменной болезни.

Холелитиаз – процесс образования желчных камней в желчном пузыре и желчных протоках. Желчные камни образуются вследствие выпадения в осадок и кристаллизации главных составных частей желчи, что обусловлено нарушением устойчивости коллоидной системы, какой является желчь.

Существует два основных механизма образования желчных камней – **печеночно-обменный** и **пузырно-воспалительный**. При печеночно-обменном механизме печень продуцирует так называемую «литогенную» желчь, т.е. способную образовывать холестериновые или смешанные камни. **Основной механизм литогенеза - уменьшение всасывания и возврата в печень желчных кислот со снижением продукции и внутрипеченочной циркуляции желчи, содержащей относительно более высокий уровень холестерина.**

Большая роль в поддержке устойчивости коллоидной системы желчи принадлежит содержащимся в ней холестерину, желчным кислотам, фосфолипидам и особенно соотношению между их концентрациями (холатохолестериновый коэффициент). **Холестерин является водонерастворимым веществом и в норме, благодаря фосфолипидам (лецитину) и желчным кислотам он сохраняется в растворённом**

состоянии в желчи в виде макромолекулярных агрегатов, называемых смешанными мицеллами. Если концентрация лецитина и желчных кислот в желчи падает ниже критического уровня или возрастает содержание холестерина, то создаются благоприятные условия для выпадения его в осадок и кристаллизации. При холестериновом камнеобразовании в желчном пузыре могут присутствовать ядрообразующие субстанции (слущенный эпителий, бактерии и т.д.) или отсутствовать вещества, физиологически тормозящие процесс кристаллизации холестерина.

Секреция холестерина и фосфолипидов тесно связана с формированием моноламеллярных (однопластинчатых) везикул, которые представляют собой сферические частицы с билипидным слоем из холестерина и фосфолипидов. При насыщении желчи моноламеллярные везикулы объединяются в крупные мультиламеллярные везикулы, которые становятся ядрами кристаллизации, являющиеся первой стадией процесса образования камней. При перенасыщении желчи билирубином (при гемолитической желтухе) он выпадает в осадок в виде чистых пигментных камней.

Чаще всего причиной перенасыщения желчи холестерином является уменьшение в ней общего содержания желчных кислот (из-за нарушения их синтеза в печени), которое компенсируется увеличением интенсивности их печёочно-кишечной циркуляции. В периоды, когда этот процесс прерывается из-за депонирования большого количества желчи в желчном пузыре (в ночные часы, натощак, при голодании, при атонии желчного пузыря), количество желчных кислот настолько уменьшается что становится недостаточным для образования мицелл, и желчь становится литогенной. *При уменьшении концентрации желчных кислот и лецитина, обеспечивающих взвешенное состояние холестерина, холестерин выпадает в осадок и дает начало образованию холестериновых камней.* В процессе перенасыщения печёочной желчи холестерином немаловажную роль играет активизация резорбтивных процессов в крупных желчных протоках в отношении воды и суммарных желчных кислот.

В механизме образования холестериновых камней принимает участие целый ряд «пузырных» факторов. 1. Бактериальная флора способствует деконъюгации желчных кислот, которые вместе с водой легко резорбируются стенкой желчного пузыря; 2. Гиперсекреция мукоидных субстанций (муцин, гликопротеиды), которые могут служить ядром для будущего конкремента; 3. Смещение рН пузырной желчи в кислую сторону при воспалительном процессе; 4. Нарушения моторной функции желчного пузыря, вызывающие застой желчи в нём (рис. 34).

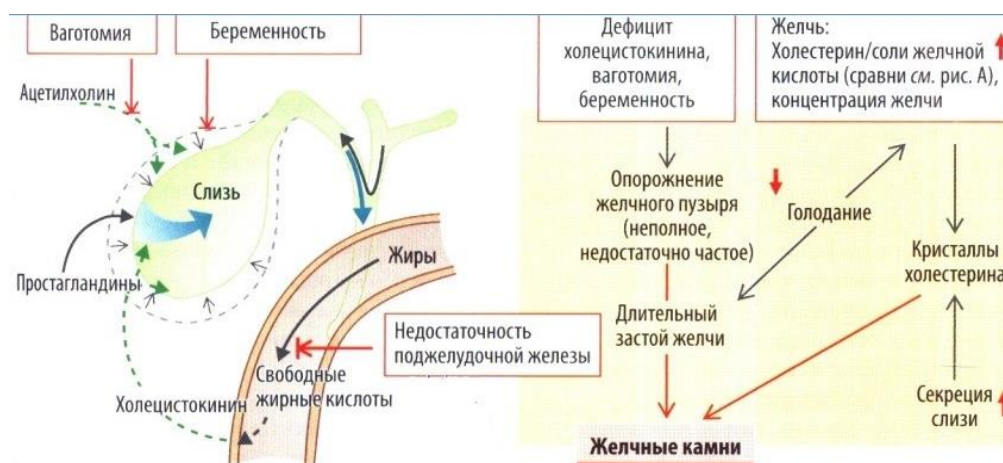


Рисунок 34. Механизмы образования холестериновых камней

В желчь секретируется большое количество белков (аполипопротеины А1 и А2, аминопептидаза N, муцин, иммуноглобулины, фосфолипазы А2 и С и др.), которые могут воздействовать на процесс кристаллизации холестерина, усиливая или ингибируя его. Секретируемая эпителиальными клетками желчного пузыря слизь содержит муцин, который ускоряет процесс кристаллизации. Он и другие гликопротеиды ускоряют выпадение кристаллов холестерина из насыщенной желчи и часто обнаруживаются внутри как холестериновых, так и пигментных камней. Напротив, антилитогенные факторы (аполипопротеины А1 и А2), определяемые в "нелитогенной" желчи, предотвращают образование кристаллов холестерина из скоплений везикул.

При пузырно-воспалительном механизме образования желчных камней большую роль играет снижение рН желчи. Изменение рН желчи в кислую сторону, характерное для любого воспаления, приводит к уменьшению защитных свойств коллоидов, в частности белковых фракций желчи, переходу

мицеллы билирубина из взвешенного состояния в кристаллическое. При этом образуется первичный кристаллизационный центр с последующим наложением других ингредиентов желчи, слизи, эпителия и др.

В здоровом желчном пузыре формированию камней препятствуют подкисление желчи, изменение ее концентрации и быстрое удаление кристаллов и скоплений слизи во время его сокращений. Образование холестериновых ядер происходит постоянно, но если желчный пузырь полностью опорожняется несколько раз в день, избавляясь от слизи и желчи, кристаллизации и камнеобразования не наблюдается.

Межпищеварительный период - наиболее благоприятный момент для формирования конкрементов. В течение этого периода перенасыщение желчи холестерином достигает максимально уровня в результате сниженной секреции желчных кислот и увеличения секреции холестерина. Отсутствие опорожнения желчного пузыря в межпищеварительный период, которые являются в норме защитными механизмами, приводит к перенасыщению желчи холестерином, его кристаллизации и образованию конкрементов.

Инфицирование желчи микроорганизмами, синтезирующими бета-глюкоронидазу, способствует образованию пигментных камней, так как приводит к увеличению содержания в желчи прямого билирубина. Бета-глюкоронидаза превращает растворенный в воде билирубин глюкоронид в нерастворимый билирубин.

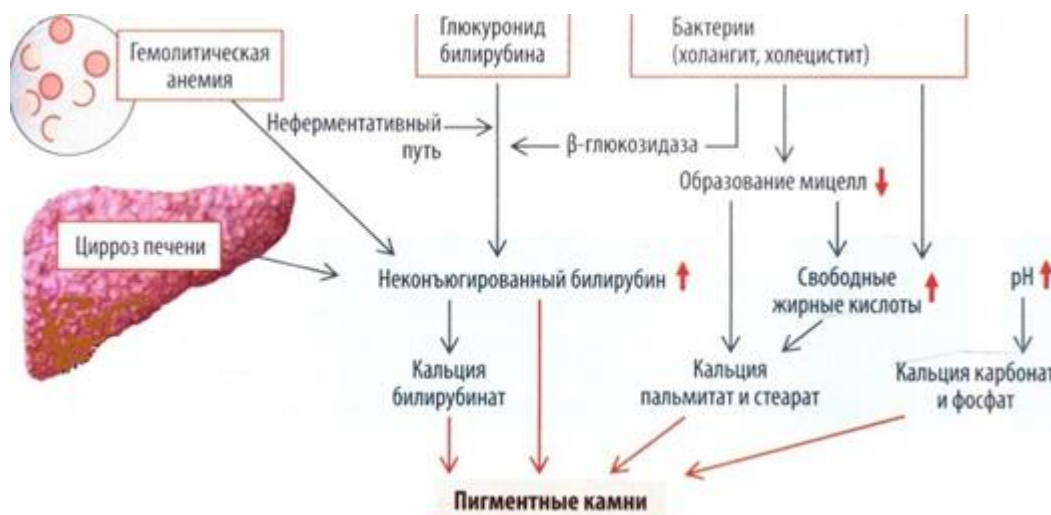


Рисунок 35. Механизмы образования пигментных камней

Билирубин, соединившийся с ионами кальция, оседает в виде камней (кальциевой соли билирубина). В норме желчь содержит антагонист глюкуронидазы, препятствующий образованию конкрементов (рис. 35).

Классификация желчных камней. Желчные камни чаще всего встречаются в виде шарообразных, иногда многоугольных, гладко отполированных образований с низким удельным весом. Бывают одиночными и множественными (от нескольких штук до тысячи), а общий вес достигает нескольких килограммов. Встречаются камни величиной от нескольких долей миллиметра (с песчинку) до нескольких сантиметров (величиной с крупную сливу). Скорость роста конкрементов составляет в среднем около 1-2 мм в год.

Практически всегда камни состоят из всех трех компонентов желчи - холестерина, билирубина, кальция, с преобладанием того или иного вещества.

Различают: 1. Желтые холестериновые камни (главный компонент — холестерин). Кроме холестерина, они содержат углекислые и фосфорнокислые соли кальция, пигменты и гликопротеин, которые могут находиться в центре камня, а также образовывать радиальные или концентрические отложения. 2. Пигментные камни. В химическом отношении они содержат мало холестерина (1,4-15%) и много билирубина (28,6%) при определенном содержании солей кальция. Черные пигментные камни (главный компонент — билирубин), достаточно плотные. Коричневые пигментные камни (главный компонент — билирубинат кальция), мягкие и аморфные.

Желчные камни мешают нормальной работе желчного пузыря и, с течением времени, желчный пузырь не выполняет свою основную функцию — накопление желчи. Камни вызывают атрофию тканей, омертвление стенок полостей, перфорацию их с образованием проникающих язв, свищей, а также закупорку выводных протоков. В последнем случае в связи с раздражением нервных рецепторов отмечаются спастические сокращения протоков с болевыми приступами (колики). Кроме того, желчный пузырь может воспаляться, и это воспаление может захватывать близлежащие органы — поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку, желудок. Желчные камни способны привести к

эрозии слизистой желчного пузыря, повысить внутреннее давление, достаточное для разрыва. Разрыв желчного пузыря ведет в дальнейшем к перитониту и может закончиться для животного летально.



Контрольные вопросы

1. Чем характеризуется синдром дисхолии, какие причины его вызывают?
2. Какие факторы обуславливают развитие холелитиаза?
3. Какую роль играют нарушения химического состава желчи в процессе холелитиаза?
4. Какова роль структурно-функциональных изменений желчного пузыря в образовании желчных камней?
5. Какие факторы препятствуют формированию камней в здоровом желчном пузыре?
6. Виды желчных камней и их характеристика;

2.3.3. Мезенхимально-воспалительный синдром

Мезенхимально-воспалительный синдром – это совокупность клинико-лабораторных симптомов, возникающих вследствие активации ретикулогистиоцитарной (мезенхимальной) системы печени. Именно с этой системой взаимодействуют антигены (чужеродные организму вещества), поступающие в печень. В результате развиваются различные нарушения клеточного и гуморального иммунитета, что способствует поддержанию воспаления. Этот комплекс клинико-лабораторных симптомов определяет активность и эволюцию патологического процесса в печени. Мезенхимально-воспалительный синдром является сложной биологической реакцией приспособительного характера, которая направлена на устранение патогенных воздействий.

Этиология: возникает при остром вирусном и хроническом активном гепатите; хронических токсических заболеваниях печени; первичном и активном билиарном циррозе печени.

Патогенез. Большую роль в развитии названного синдрома играет взаимодействие ретикулогистиоцитарного аппарата печени с поступающими в нее вредными веществами и кишечными микроорганизмами. Некоторые из них являются антигенами. Антигенная стимуляция (запуск процессов деления и дифференцировки клеток лимфоидной системы в ответ на внедрение чужеродного организму вещества) касается не только печени. Однако при ее заболеваниях роль печеночного компонента резко возрастает. В ответ на антигенную стимуляцию происходит сенсibilизация иммунокомпетентных клеток. Выражением указанных процессов и становится мезенхимально-воспалительный синдром. Мезенхимально-воспалительный (иммунно-воспалительный) синдром обусловлен развитием в печени так называемого иммунного воспаления сенсibilизацией иммунокомпетентной ткани, активацией ретикулогистиоцитарной системы, инфильтрацией портальных протоков и внутридольковой стромы.

Для диагностики этого синдрома используют следующие критерии: а) повышение уровня γ -глобулинов сыворотки, нередко в сочетании с гипопроотеинемией;

б) изменение белково-осадочных проб (тимоловой, сулемовой);

в) появление неспецифических маркеров воспаления (повышение СОЭ, увеличение С-реактивного белка и др.); г) повышение уровня IgG, IgM, IgA;

д) повышение в крови неспецифических антител (к ДНК, гладкомышечным волокнам, митохондриям, микросомам);

е) изменение реакции бластной трансформации лимфоцитов.

Определение этих биохимических показателей может быть использовано для диагностики активности патологического процесса в печени.

2.3.4. Синдром печёчно-клеточной недостаточности

Печеночно-клеточная недостаточность – это синдром, который характеризуется ослаблением метаболической, детоксикационной и барьерной функций печени.

По происхождению различают следующие виды печеночной недостаточности: холестатическая, печеночно-клеточная, сосудистая и смешанная (табл. 12).

Таблица. 12.

Характеристика видов печеночно-клеточной недостаточности

Вид печеночно-клеточной недостаточности	Патогенетические механизмы
<i>Холестатическая</i>	Длительное нарушение оттока и регургитация желчи, нарушение ее секреции в кишечник. Поражение печени связано с ретроградным давлением скопившейся в желчных протоках желчи, что приводит к их разрыву и прямому токсическому действию желчных кислот на гепатоциты.
<i>Печеночно-клеточная</i>	Результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции. Часто сопровождается повреждением или гибелью значительного количества гепатоцитов. В результате нарушаются в различной степени все функции печени.
<i>Сосудистая</i>	Снижение или неадекватный кровоток печени. Сопровождается интоксикацией организма продуктами метаболизма, а также экзогенными веществами, в норме обезвреживаемыми клетками печени.

По скорости возникновения и развития печеночная недостаточность может быть молниеносной, острой, хронической.

Молниеносная, или фульминантная, печеночная недостаточность – клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелого нарушения функций печени с коагулопатией, развитием печеночной энцефалопатии в течение двух недель со времени появления желтухи.

Острая печеночная недостаточность развивается на протяжении

нескольких суток (до 28) после возникновения желтухи.

Хроническая печеночная недостаточность формируется в течение нескольких месяцев или лет.

По масштабу повреждения выделяют парциальную и тотальную печеночную недостаточность.

По обратимости повреждения гепатоцитов печеночная недостаточность бывает обратимая и необратимая. **Обратимая** наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия. **Необратимая** (прогрессирующая) развивается в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им. Нередко приводит к гибели организма.

Печеночная недостаточность характеризуется признаками расстройств обмена веществ и функций печени.

А. Метаболические нарушения при печеночно-клеточной недостаточности

Характер метаболических нарушений в печени зависит от гепатотоксичности повреждающего фактора, остроты и длительности патологического процесса.

При поражении печени нарушаются процессы синтеза и метаболизма белков, липидов и углеводов.

Нарушения белкового метаболизма

Нарушение белкового обмена при патологии печени проявляется изменениями синтеза белков, процессов дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования аминокислот, образования мочевины из продуктов азотистого (главным образом белкового) катаболизма.

Нарушения белково-синтетической функции гепатоцитов развивается в результате угнетения каталитической активности мембраносвязанных ферментов и ферментативной активности субклеточных структур. Нарушается контакт рибосом с эндоплазматическим ретикулумом

вследствие редукции мембран и уменьшения их белкового компонента.

Снижение белково-синтетической функции печени проявляется *гипоальбуминемией, диспротеинемией и уменьшением уровня прокоагулянтов, прежде всего протромбинового комплекса, эндокринными патологиями.*

1. Альбумин – основной белок плазмы, синтезируемый только в печени, в норме на его долю приходится 60% общего белка плазмы крови. Период его полураспада колеблется в пределах 7 – 26 дней, и поэтому при острой печёночной недостаточности его уровень в плазме в первые 7 – 14 дней не меняется существенно. При хронической печеночной недостаточности наблюдается выраженная *гипоальбуминемия*. Пропорционально снижению уровня альбумина уменьшается онкотическое давление плазмы и, соответственно, объём циркулирующей крови. Гипоонкия проявляется асцитом, периферическими отёками, гипотонией.

Альбумин выполняет в организме транспортную и антитоксическую функцию (связывание метаболитов и ксенобиотиков). Токсичность эндо - и экзотоксинов при гипоальбуминемии проявляется даже при их минимальной концентрации в плазме.

2. При острой печёночной недостаточности уменьшается синтез прокоагулянтов: проконвертина, проакцелерина, фибриногена, протромбина, факторов Кристиаса и Стюарта - Прауэра, антикоагулянтных белков С и S. Развивается умеренная гипофибриногемия. Это приводит к гипокоагуляции белков крови, развитию геморрагического синдрома – кровоизлияний в ткани, кровотечений.

Известно, что активированные формы факторов свертывания крови инактивируются преимущественно в печени. Поэтому при печеночной недостаточности раз начавшийся процесс свертывания крови идет аномально долго, распространенно и интенсивно, так как его не тормозит инактивация факторов свертывания печенью. Его результатом может быть нарушение

свертывания крови вследствие дефицита его факторов, обусловленного избыточным потреблением при неограниченном свертывании. Коагулопатию такого генеза обостряет низкий синтез протеинов с функциями прокоагулянтов в печени.

Каждый из факторов свёртывания может быть снижен в разной степени в зависимости от степени разрушения гепатоцитов, скорости синтеза и продолжительности жизни какого-либо фактора. Причиной гипокоагуляции может быть не только указанное снижение синтетической активности, но и синтез аномальных факторов свёртывания. *Маркером тяжести гепатоцеллюлярной недостаточности может служить протромбиновый индекс крови.* Чем ниже протромбиновый индекс, тем тяжелее патология печени.

3. Нарушение метаболизма аминокислот возникает при тяжелых поражениях печени и приводит к повышению уровня свободных аминокислот в крови и моче (аминоацидемия, аминоацидурия).

Чем интенсивнее используются эти аминокислоты в мышечной ткани, тем в больших количествах в кровь поступают ароматические – триптофан, фенилаланин, тирозин, а также сульфатированные аминокислоты – метионин, цистеин. Указанные аминокислоты в высоких концентрациях угнетают ферментативную систему, участвующую в преобразовании тирозина в норадреналин и дофамин. Это приводит к образованию в нервной системе ложных нейротрансмиттеров.

4. *Нарушение синтеза в печени транспортных белков* может повлечь за собой:

а) развитие железодефицитной анемии в результате уменьшения синтеза трансферрина;

б) развитие В₁₂-дефицитной анемии из-за уменьшения транскобаламина в сочетании с уменьшением депонирования витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в печени;

в) относительную недостаточность глюкокортикоидов связанную с

дефицитом транскортина – переносчик стероидных гормонов, в частности кортизола.

5. Дисбаланс гормонов и гормональные расстройства могут развиваться как из-за дефицита соответствующих транспортных белков, так и из-за нарушения метаболизма гормонов в печени.

Изменяется синтез гормонов и их транспортных белков, процессы инактивации гормонов и биологически активных веществ (дезаминирование серотонина и гистамина). Так, нарушение образования тирозина из фенилаланина в печени приводит к уменьшению выработки в организме йодсодержащих гормонов щитовидной железы и катехоламинов. Патологические процессы в печени, при которых нарушается инактивация гормонов, посредством, конъюгации стероидных гормонов с глюкуроновой и сульфатной (серной) кислотами, ферментативного окисления катехоламинов под влиянием аминоксидаз, расщепления инсулина протеиназами и др ведут к изменению их содержания в крови и развитию соответствующей эндокринной патологии.

6. Нарушения процессов инактивации аммиака. Для образования одной молекулы мочевины в печени требуется три молекулы АТФ. А так как при повреждении печеночных клеток нарушен процесс энергообразования, следствием этого будет нарушение мочевинообразования и увеличение количества аммиака в крови в 4-5 раз.

Нарушения липидного обмена

1. При печеночно-клеточной недостаточности нарушается процесс образования и выделения желчи, следствием которого является нарушение расщепления, всасывания жиров и жирных кислот, особенно ненасыщенных, которые в организме не синтезируются, а также всасывание жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К.

2. Известно, что для осуществления основного обмена требуется, чтобы из печени поступало 2 г глюкозы в час. В условиях же нарушения гликогенеза и

дефицита гликогена в печени, а также явлений гипогликемии нарушается липидного обмена. В печени жирные кислоты интенсивно используются для синтеза нейтральных жиров, фосфолипидов, а также кетонных тел, особенно при дефиците основного энергетического субстрата - глюкозы. Поэтому при печеночно-клеточной недостаточности возникает тенденция к увеличению кетонных тел в крови (кетоз). Кетоз способствует подавлению цикла Кребса и снижает вовлечение в него Ацетил-КоА, который является в этих условиях источником усиленного кетогенеза. В связи с интенсивной мобилизацией жирных кислот из жирового депо нарастает их количество в крови.

3. При развитии печёночной недостаточности в гепатоцитах может угнетаться синтез фосфолипидов, в связи с чем накапливаются нейтральные липиды (в норме их содержание не превышает 5% массы печени) и развивается жировая дистрофия печени, при которой содержание триглицеридов может достигать 80% массы печени.

Причинами накопления триглицеридов являются: нарушение белково-синтетической функции гепатоцитов; угнетение формирования липопротеидных комплексов, поступающих в кровь; повреждение систем биологического окисления и связанное с этим снижение катаболизма липидов в гепатоцитах. **В патогенезе жировой дистрофии печени** можно выделить следующие основные механизмы: а) поступление жира в печень; б) снижение синтеза фосфолипидов и повышение образования триацилглицеролов из жирных кислот; в) снижение окисления жирных кислот и липолиза; г) нарушением выхода жира из печени вследствие пониженного образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП - основная транспортная форма удаления триацилглицеролов из печени) или недостатка продукции липокаина поджелудочной железой.

В гепатоцитах ингибируется процесс эстерификации холестерина (реакция соединения холестерина с жирными кислотами) и синтез холестерина, поэтому накапливается уксусная кислота, являющаяся субстратом для его образования. В большом количестве уксусная кислота проявляет цитотоксическое действие.

Холестерин необходим для синтеза липидных структур мембран, желчных кислот. Роль желчных кислот в обмене холестерина значительна, поэтому различные нарушения метаболизма желчных кислот сопровождаются серьёзными нарушениями обмена холестерина. В крови при печёночной недостаточности содержание эфиров холестерина снижено, а уровень свободного холестерина повышен.

4. В печени происходит детоксикация жирных кислот с короткой цепью (ЖККЦ), образующихся в кишечнике под влиянием бактериальной флоры. Они имеют в своём составе 4-8 углеродных атомов (бутановая, валериановая, капроновая, каприловая). В норме их концентрация в крови составляет 8,7-3,9 мг %. Во время тяжёлых повреждений паренхимы печени, сопровождающихся развитием печёночной комы уровень этих кислот возрастает в 3-8 раз, в связи с нарушением захвата и этерификации ЖККЦ гепатоцитами.

При печеночной недостаточности, не сопровождающейся комой, в крови определяется лишь незначительное их повышение. Утяжеление процесса характеризуется не только увеличением содержания ЖККЦ, но также повышением уровня жирных кислот с длинной цепью. *Для головного мозга наиболее токсичны бутановая и изовалериановая кислоты.*

ЖККЦ транспортируются альбуминами. При хронической печёночной недостаточности в условиях гипоальбуминемии ЖККЦ накапливаются в ткани мозга и синапсах. Также при избыточном образовании ЖККЦ связывающие способности альбуминов могут быть исчерпаны.

Жирные кислоты ингибируют синтез мочевины и активность глутаминовой дегидрогеназы (два основных пути утилизации аммиака), нарастает *гипераммониемия*. ЖККЦ обладают способностью потенцировать токсическое действие аммиака, и их синергический эффект оказывается значительно выше.

Нарушения углеводного обмена

Гепатоциты – главное место биохимических превращений углеводов, поступающих с кормом. После переваривания и всасывания сахара из клеток

кишечника поступают в кровеносные капилляры, впадающие в воротную вену, по которой моносахариды приносятся в печень, где происходит образование нерастворимого полимера – гликогена.

Нарушение углеводного обмена при поражении печени заключается в торможении следующих процессов: а) образование из глюкозы глюкозо-6-фосфата и его дальнейшая утилизация различными путями (преобразование глюкозы в гликоген, окисление в цикле Кребса (ЦТК) и пентозофосфатном цикле); б) биосинтез и расщепление гликогена; в) глюконеогенез; г) преобразование в глюкозу галактозы и других моносахаридов (фруктозы, маннозы); д) образование глюкуроновой кислоты.

Нарушения углеводного обмена проявляется гипогликемией натощак вследствие истощения депо гликогена в печени, нарушения липидного обмена, снижением способности организма поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. Снижение содержания гликогена в гепатоцитах происходит в результате дисбаланса ферментативных систем: *активации гликогенфосфорилазной системы и угнетения гликогенсинтетазы*. Гликогенфосфорилазная система играет важную роль в процессе расщепления гликогена активной фосфорилазой. Гликогенсинтетаза катализирует реакции образования гликогена (гликогеногенез).

Изменение межуточного обмена глюкозы при печёночно-клеточной недостаточности проявляется повышением уровня пировиноградной кислоты в сыворотке крови в 1,5-3 раза. Это связано со снижением окисления её в цикле трикарбоновых кислот и дефицитом кофермента А. Окисление пировиноградной кислоты идёт по альтернативному пути, при этом резко увеличивается её превращение в ацетил Ко-А. Ацетил Ко-А, полученный из пировиноградной кислоты, не успевает утилизироваться в цикле Кребса и используется для синтеза кетонных тел, концентрация которых в результате резко возрастает. Кетонные тела – умеренно сильные органические кислоты, им свойственно связывать значительное количество катионов натрия. Это приводит к метаболическому ацидозу и способствует потере воды и электролитов.

Нарастает внеклеточная дегидратация, которая приводит к недостаточности периферического кровообращения, вплоть до гипотензии. Кроме этого, накопление кетоновых тел нарушает деятельность нейронов головного мозга.

Б. Нарушения гемодинамики при печёночной недостаточности

Нарушение гемодинамической функции печени проявляется в изменении объема депонированной крови (в печени депонируется в норме около 800 мл крови) и сосудистого тонуса. Увеличение или уменьшение депонирования крови в печеночных венах играет важную роль в изменении объема циркулирующей крови при патологии сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного обмена и др. Выход крови из сосудов печени в общий кровоток является компенсаторной реакцией при кровопотере, высотной болезни. Нарушение гемодинамической функции печени может привести к развитию артериальной гипотензии и синдрома портальной гипертензии.

В основе возникновения *печеночного гипотензивного синдрома* лежит уменьшение в пораженной патологическим процессом печени синтеза ангиотензиногена (т.е. отсутствует субстрат для образования ангиотензина при действии ренина) и повышенная продукция ферритина, вызывающего расширение сосудов. Кроме того, гипотензивным влиянием обладают желчные кислоты (при холемическом синдроме).

Портальная гипертензия — это клинический симптомокомплекс, который проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из воротной вены в обход печени. Портальный градиент давления — разница между давлением в воротной и нижней полой венах, в норме он составляет 1–5 мм рт. ст. Клинически значимой портальная гипертензия становится при повышении портального градиента давления >10 мм рт.ст.

Печеночный кровоток характеризуется соединением артериального и венозного потоков в центральной вене печеночных долек.

Одним из основных условий нормального кровообращения в любой

сосудистой системе является разность давления между различными ее точками.

Если в прекапиллярной части артериальной системы давление составляет 110-120 мм рт. ст., то в венах - всего 5-10 мм рт. ст. Эта разница должна была бы привести к исключительно артериальному потоку крови, что предотвращается системой специальных сфинктеров, выравнивающих этот перепад давления. В результате через воротную вену идет 75% всего потока крови, а через артерию только 25%. Таким образом, происходит не только выравнивание давления, но и о создание преимущества для венозного потока, идущего с очень низким давлением.

Развитие портальной гипертензии определяют два основных патогенетических механизма:

- а) увеличение сопротивления портальному току крови;
- б) увеличение объема портальной крови.

Синдром портальной гипертензии развивается при повышении давления в системе воротной вены, вызванном нарушением кровотока на различных уровнях абдоминальной венозной системы (в портальных сосудах, печеночных венах, нижней поллой вене).

Надпеченочная развивается при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней поллой вены и печеночных вен, повышении давления в правых отделах сердца, вызванных констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией.

Подпеченочная возникает при тромбозе портальной и селезеночной вен, врожденной атрезии или стенозе портальной вены, сдавлении портальной вены опухолями; при увеличении кровотока в портальной вене, которое наблюдается при выраженной спленомегалии, гематологических заболеваниях. В результате повышается давление в портальной вене. При нарушении оттока в одной из образующих портальную систему вен (селезеночной, мезентериальной, желудочной) развивается локальная (парциальная) портальная гипертензия.

Внутрипеченочная возникает вследствие диффузных хронических заболеваний печени – хронический гепатит, врожденный печеночный фиброз, цирроз печени различного генеза; опухолевые поражения печени (первичные и

метастатические); аномалии развития сосудов печени, ведущие к нарушениям оттока крови из печени. В 70% случаев причиной возникновения этого блока является цирроз печени. В основе этой формы лежит дезорганизация структуры печени за счет регенерации и образования ложных долек. Нарушается сосудистая архитектоника, гибнут сфинктеры, и устраняется препятствие на пути артериального потока (рис.36).



Рисунок 36. Виды портальной гипертензии

Патогенез. Избыточная пролиферация соединительнотканых элементов по периферии печеночных долек или в их центре возникает в результате продолжительного токсического воздействия с поражением гепатоцитов. В результате разрастания соединительной ткани наступает сдавление воротных или печеночных (центральных) венул, а иногда тех и других, что и ведет к существенному повышению сопротивления кровотоку в венозных сосудах печени и затруднению оттока крови из воротной вены. Наличие большого количества артерио-портальных анастомозов на различных уровнях микроциркуляторного русла, через которые в систему воротной вены может поступать артериальная кровь под большим давлением, приводит к возрастанию сопротивления кровотоку по портальным сосудам вследствие возникновения, так называемого гидравлического блока.

При внепеченочном (подпеченочном) блоке препятствие оттоку крови возникает на уровне ствола воротной вены, реже на уровне селезеночной вены.

При циррозе печени только 13 - 15% крови портальной системы достигает синусоидов. Это ограничивает транспорт кислорода по воротной вене, что компенсируется активизацией артериального кровотока. В свою очередь,

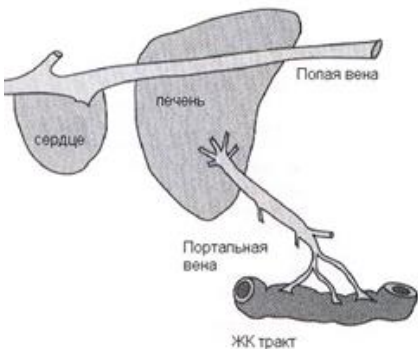
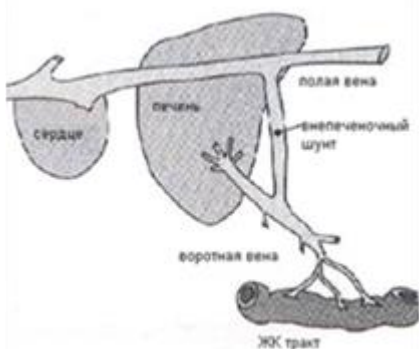
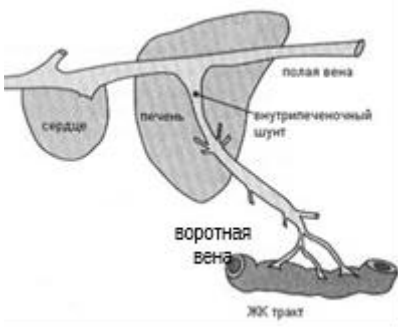
увеличение кровоснабжения печени по системе печеночной артерии углубляет явления гидравлического блока.

Затруднение оттока крови из воротной вены по сосудам печени и возникновение печеночной гипертензии ведет к расширению портокавальных анастомозов и активизации коллатерального кровоснабжения. Особенно большое количество крови оттекает по портокавальным анастомозам через вены кардиальной части желудка, меньше — по венам передней брюшной стенки, печеночно-двенадцатиперстной связки, прямой кишки и др. Портокавальные анастомозы обычно начинают функционировать при портальном давлении, превышающем 300 мм вод. ст.

Типичным следствием портальной гипертензии является формирование феномена шунтирования (*shunt* – ответвление, анастомоз или дополнительный канал), в частности, между воротной веной и системой нижней поллой вены вне печени (порто-кавальные шунты). Известны три основные локализации таких шунтов: кожные анастомозы в области пупка, анастомозы в нижней трети пищевода и геморроидальные вены.

Таблица 13

Патологический портальный кровоток

Схема нормального портального кровотока.	Схемы патологического портального кровотока (внепечёночный шунт)	Схемы патологического портального кровотока (внутрипечёночный шунт)
		

Портосистемные (портокавальные) шунты – это неправильные сосудистые соединения между печеночной портальной веной (кровеносным сосудом,

который соединяет желудочно-кишечный тракт с печенью) и системным кровообращением.

Такие аномальные анастомозы направляют кровь от желудочно-кишечного тракта в системный кровоток, минуя печень и тем самым ограничивая жизненно важные функции печени в метаболизме и детоксикации продуктов обмена, а также барьерные функции защиты от кишечных болезнетворных микроорганизмов. В значительной степени такие нарушения подвергают организм влиянию токсичных продуктов пищеварения и проявляются симптомами печеночной недостаточности. Приобретенные портокавальные шунты образуются как вторичное осложнение при патологиях, приводящих к длительному повышению портального давления. Хроническая портальная гипертензия способствует открытию атрофированных эмбриональных сосудистых сетей или образованию новых соединений. В отличие от врожденных шунтов, при приобретенных обычно образуются множественные анастомозы.

Портальную гипертензию сопровождают следующие симптомы и синдромы: гепатомегалия, спленомегалия или гиперспленизм; варикозное расширение вен нижней трети пищевода, желудка, геморроидальных вен, вен передней брюшной стенки (симптом “голова медузы”); геморрагический синдром (кровотечение из расширенных вен является одной из самых частых причин смерти больных), асцит, интоксикация.

Асцит – накопление жидкости в брюшной полости. Наиболее часто встречается при циррозе печени. Асцитическая жидкость представляет собой ультрафильтрат плазмы, ее компоненты находятся в динамическом равновесии с составляющими плазмы.

Факторы, способствующие выходу жидкости из сосудов в брюшную полость:

а) портальная гипертензия, при которой повышается как синусоидальное гидростатическое давление, вызывающее транссудацию плазменного фильтрата через стенки синусоидов в пространство Диссе, так и гидростатическое давление

во всех венозных сосудах печени;

б) понижение онкотического давления плазмы вследствие понижения синтеза альбуминов в печени и потери их при транссудации плазмы в брюшную полость;

в) усиление лимфообразования (в 2 – 3 раза) вследствие блокады венозного оттока с развитием динамической лимфатической недостаточности и просачиванием лимфы через порозные стенки лимфатических сосудов; характерна лапароскопическая картина “плачущей” печени с многочисленными лимфатическими кистами и выделяющейся по каплям лимфой;

г) гиперальдостеронизм, обусловленный активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие ухудшения почечного кровотока, а также понижением инактивации альдостерона в печени и снижением его клиренса. Гиперальдостеронизм приводит к накоплению в организме натрия и воды;

д) стимуляция выработки АДГ (вазопрессина), обусловленная (относительно) сниженным эффективным внутрисосудистым объемом крови, и возможно, в ряде случаев, гиперосмоляльностью плазмы за счет задержки натрия (усиленный выход натрия в асцитическую жидкость и развитии гипонатриемии разведения).

Снижение эффективного внутрисосудистого объема крови связано, в свою очередь, с неадекватной дилатацией артериальных сосудов вазоактивными веществами, недостаточно инактивирующимися в печени, а также уменьшением эффективной онкотической всасывательной силы на фоне дефицита альбуминов.

При большом количестве асцитической жидкости могут наблюдаться следующие дополнительные симптомы: пупочные, паховые и диафрагмальные грыжи; варикозное расширение вен конечностей; смещение диафрагмы вверх; пищеводный рефлюкс, приводящий к появлению эрозий слизистой пищевода и кровотечениям из варикозных вен



Контрольные вопросы

1. Какую роль играет печень в регуляции объёма циркулирующей крови?
2. С чем связано развитие печёночного гипотензивного синдрома?
3. Как развивается синдром портальной гипертензии, его последствия?
4. Что такое портокавальные анастомозы?
5. Дать характеристику механизмам развития асцита.

3.Фиброз печени

Фиброз печени – это чрезмерное накопление внеклеточных матриксных протеинов, включая коллаген, развивающееся при большинстве хронических заболеваний печени. Результатом выраженного фиброза печени является цирроз, печеночная недостаточность и портальная гипертензия.

Фиброз печени является результатом хронического повреждения печени и накопления внеклеточных матриксных протеинов (ВМП), что характеризует большинство типов хронических болезней печени. Фиброз печени не является пассивным процессом, представляющим собой деградацию печеночной паренхимы и замещение ее тканью, богатой коллагеном. ***Замещение соединительной тканью является репаративным процессом в ответ на хроническое поражение органа.***

Фиброз является результатом повторяющегося во времени процессов повреждения и восстановления печеночных клеток. После острого повреждения клетки паренхимы регенерируют и замещают некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты. Этот процесс сочетается с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора регенерация замедляется и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген. Распределение его зависит от повреждающего фактора. ***При хроническом***

гепатите и хронических холестатических заболеваниях печени, фиброз первоначально локализуется вокруг портальных трактов, в то время как при токсических влияниях на печень – в перицентральной или перисинусоидальной области.

По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в *мостовидный фиброз и, в конечном итоге, развитие цирроза.*

Патогенез. Синусоидальные клетки - эндотелиальные, клетки Купфера, звездчатые клетки (клетка Ито, stellatная клетка, ретиноидзапасающая клетка, липоцит), вместе с обращенным в просвет синусоидов участком гепатоцитов образуют функциональную единицу. Кроме клеток, в области синусоидов располагается внеклеточный матрикс (ВКМ), в образовании которого могут участвовать все клетки, образующие синусоид.

В норме существует равновесие между факторами фиброгенеза и антифибротическими факторами. *Основную роль в фиброзировании играют клетки Ито, вырабатывающие профибротические и антифибротические факторы.*

К антифибротическим факторам относят матриксные металлопротеазы (ММП), участвующие в разрушении белков ВКМ (коллагеназы, желатиназы, стромолизины). Активность ММП подавляется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеаз (ТИМП), которые также продуцируются клетками Ито.

Имеется сложное взаимодействие между различными типами печеночных клеток в процессе фиброгенеза в печени. Гепатоциты являются основной целью большинства гепатотоксических факторов, включающих вирусы гепатитов, желчные кислоты. Повреждение гепатоцитов активизирует медиаторы фиброгенеза, и индуцирует вовлечение лейкоцитов в процесс воспаления (или трансформацию лейкоцитов крови в воспалительные клетки). (рис. 35) Апоптоз и повреждение гепатоцитов стимулирует фиброгенетическую активность печеночных миофибробластов. Клетки воспаления, такие, как лимфоциты или

полиморфоядерные клетки, активизируют звёздчатые клетки к продукции коллагена. Кроме этого ЗКП секретируют воспалительные хемокины, которые экспрессируются клетками, вызывающими адгезию и модулируют активацию лимфоцитов.

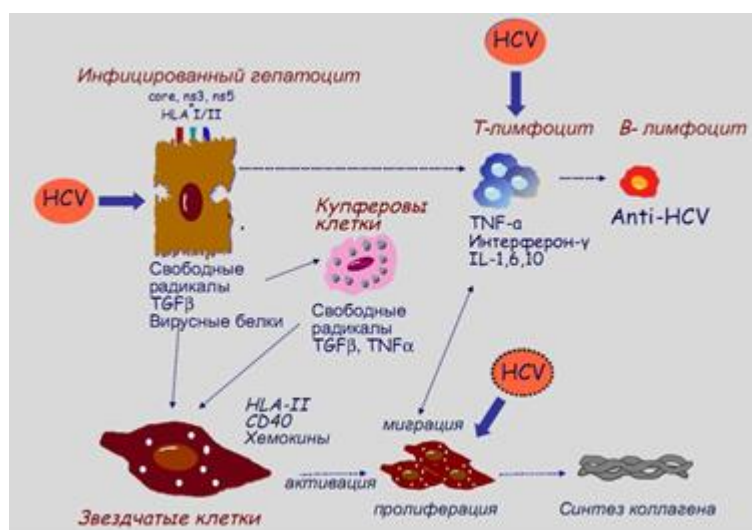


Рисунок 37. Механизмы активации фиброгенеза

При печёночном фиброгенезе наблюдается типичная последовательность изменений:

- а) активация звездчатых клеток печени с изменением их фенотипа;
- б) окислительный стресс;
- в) действие протеаз, активирующих макрофаги печени и эндотелий синусоидов, которые начинают продуцировать биологически активные вещества – провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6), оксид азота (NO), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующий синтез коллагена, активатор плазминогена, эндотелин-1, сосудистый эпителиальный фактор роста, тромбин, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста (TGFβ1) (рис. 37).

Под действием TGFβ1 клетки Ито начинают активировать сами себя, мигрируют в участки воспаления, накапливаются там. Происходит изменение фенотипа клеток Ито, они трансформируются в миофибробласты, продолжая выработку TGFβ1, и начинают вырабатывать внеклеточный матрикс. (рис. 38). Нарушение равновесия между фибротическими и

антифибротическими факторами ведет к увеличению в 3-10 раз компонентов ВКМ, изменению его состава (преобладанию коллагена I и III типа). Снижение скорости выведения экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ) и молекул металлопротеиназ является в основном следствием высвобождения их специфических ингибиторов.

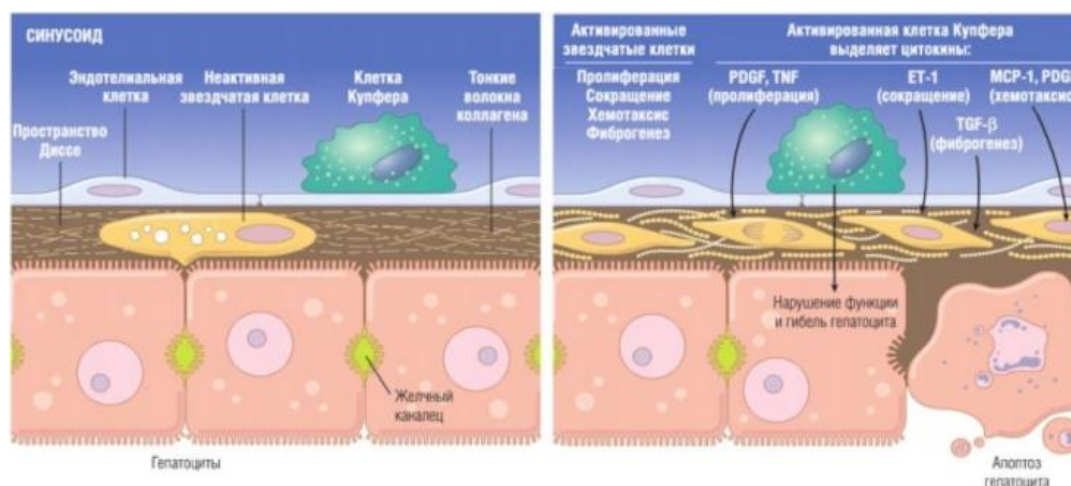


Рисунок 38. Активация звёздчатых клеток и фиброз печени

Таким образом, непосредственными факторами управления фиброгенезом являются универсальные или специфические цитокины, которые вырабатываются клетками синусоидального компартмента и регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов.

Перераспределение матрикса в пространство Диссе, его расширение, капилляризация синусоидов сопровождается нарушением обмена между гепатоцитами и кровью, шунтированием крови из-за развития ложных долек и развитием цирроза печени. При прекращении действия медиаторов воспаления, звёздчатые клетки снова начинают продуцировать антифибротические вещества, и происходит уменьшение компонентов внеклеточного матрикса. Таким образом, на ранних стадиях развития фиброз является обратимым.

Звездчатые клетки печени (клетки Ито) являются основным продуцентом экстрацеллюлярного матрикса в поврежденной печени. Другие печеночные клетки, отличные от звёздчатых клеток, также могут иметь фиброгенный потенциал. Миофибробласты, происходящие из небольшого размера

портальных сосудов, пролиферируют вокруг биллиарного тракта печени, который подвержен холестазу и обуславливает первоначальное накопление коллагена. Клетки Ито и портальные миофибробласты дифференцируются в специфические клетки маркеры и отвечают на апоптотические стимулы.

Таким образом, процесс, когда клетки воспаления и клетки, ответственные за фиброгенез, стимулируют друг друга, является часто встречающимся при патологии печени. Фиброз влияет и на различные субпопуляции Т-лимфоцитов. Купферовские клетки, являющиеся резидентными макрофагами, играют основную роль в развитии воспаления печени, которое осуществляется посредством цитокинов.

Звёздчатые клетки в основном участвуют в фиброгенезе в перицентральной области.

При хронических холестатических нарушениях (таких, как первичный биллиарный цирроз или первичный склерозирующий холангит), эпителиальные клетки стимулируют накопление портальными фибробластами первоначального коллагена вокруг поврежденных желчных протоков.

Изменения в составе экстрацеллюлярного коллагенового матрикса могут напрямую стимулировать фиброгенез. Тип IV коллагена, фибриноген и урокиназа, плазминоген-активатор стимулируют звёздчатые клетки к активации латентных цитокинов. Фибриллярные коллагены могут соединяться и стимулировать ЗКП посредством рецепторов и интегринов. Также, поврежденные молекулы экстрацеллюлярного матрикса могут выступать в качестве источника факторов роста.

Накопление внеклеточных протеинов, искажающих структуру печени за счет формирования рубцов, с последующим развитием очагов регенерации гепатоцитов определяется как цирроз.



Контрольные вопросы

1. Что такое фиброз печени?

2. Имеет ли отношение фиброз печени к процессу регенерации?
3. Какие морфологические структуры печени обеспечивают продукцию коллагена?
4. Описать механизм образования экстрацеллюлярного коллагенового матрикса звёздчатыми клетками.
5. Влияет ли этиологический фактор на возможную локализацию фиброза?
6. Дать характеристику взаимодействия разных типов клеток печени в развитии фиброгенеза.

4. Цирроз печени

Цирроз печени представляет собой динамически протекающий хронический патологический процесс, характерными чертами которого являются глубокая перестройка паренхимы и ангиоархитектоники печени. При этом отмечается дистрофия гепатоцитов, вплоть до их некроза, разрастания в печени соединительной ткани с формированием ложных долек и узлов-регенератов. В результате развиваются глубокие нарушения функции органа, с развитием большой печёночной недостаточности. Термин цирроз печени от греч. *Kirrhos* – рыжий, ввёл Р. Лаэннек в 1819 г., имея в виду особенности морфологических изменений печени - плотная бугристая печень рыжего цвета.

Классификация цирроза печени учитывает этиологические и морфологические критерии. По морфологии различают следующие формы цирроза: 1. Макронадулярные (крупноузловые); 2. Микронадулярные (мелкоузловые); 3. Смешанные.

В зависимости от причины, ведущей к развитию цирроза, различают: 1. Инфекционный (паразитарные заболевания печени, инфекции желчных путей); 2. Токсический и токсико-аллергический (лекарственные вещества, аллергены); 3. Биллиарный (холангит, холестаз); 4. Циркуляторный (хронический венозный застой в печени).

Патоморфогенез процесса. Основным звеном патогенеза цирроза являются дистрофия и некроз гепатоцитов, возникающие в связи с воздействием на орган различных факторов. Гибель гепатоцитов ведёт к усиленной их регенерации (митозы, amitosis) и появлению ложных долек или узлов-регенератов, окружённых со всех сторон соединительной тканью. В синусоидах ложных долек появляется соединительнотканная мембрана (**капилляризация синусоидов**), в результате связь между гепатоцитом и звёздчатым ретикулоэндотелиоцитом прерывается. **Так как кровоток в псевдодольках затруднён, основная масса крови воротной вены устремляется в печёночные вены, минуя ложные дольки.** Этому способствует и появление в прослойках соединительной ткани, окружающей дольки, прямых связей (**шунтов**) между разветвлениями воротной и печёночных вен (**внутрипечёночные портокавальные шунты**). Нарушения микроциркуляции в ложных дольках приводят к развитию гипоксии и возникновению дистрофии и некроза в их гепатоцитах. С нарастанием структурных нарушений развивается печёочно-клеточная недостаточность.

Формирование узлов-регенератов сопровождается **диффузным фиброзом**. Развитие соединительной ткани обусловлено многими факторами: некрозом гепатоцитов, нарастающей гипоксией в связи со сдавлением сосудов печени растущими узлами, склерозом печёночных вен, капилляризацией синусоидов. **Фиброз развивается как внутри долек, так и в перипортальной ткани.** **Внутри долек** соединительная ткань образуется в результате активации синусоидальных клеток (клеток Ито), которые претерпевают фибробластические превращения, а также вклинивания в дольку соединительнотканых перегородок, или септ, из портальных или перипортальных полей (**септальный склероз**), **в перипортальной ткани** фиброз связан с активацией фибробластов.

Выраженный склероз перипортальных полей и печёночных вен обуславливает развитие портальной гипертензии. В результате этого воротная вена разгружается не только через внутрипечёочные, но и внепечёочные портокавальные анастомозы. Такие структурные нарушения

вызывают развитие асцита, варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидального сплетения и кровотечений из этих вен.

Структурная перестройка и деформация печени затрагивают все её элементы – долики, сосуды, строму. Они замыкают порочный круг при циррозе – блок между кровью и гепатоцитами становится причиной их гибели, а гибель гепатоцитов поддерживает мезенхимально-клеточную реакцию и извращённую регенерацию паренхимы, что утяжеляет существующее нарушение печёночного кровообращения.

Существует несколько форм цирроза печени. Портальный цирроз формируется вследствие вклинивания в долики фиброзных септ из расширенных и склерозированных портальных и перипортальных полей, что ведёт к соединению центральных вен с портальными сосудами и появлению мелких (монолобулярных) ложных долек. Портальный цирроз характеризуется наличием тонкопетливой соединительнотканной сетью и малой величиной ложных долек. Печень при портальном циррозе маленькая, плотная, зернистая или мелкобугристая (*мелкоузловой цирроз*).

Портальный цирроз развивается медленно, в основном при обменно-алиментарных нарушениях и хронических интоксикациях. Для него характерны ранние проявления портальной гипертензии и позднее развитие печёочно-клеточной недостаточности.

Истинным портальным циррозом является первичный билиарный цирроз, в основе которого лежат негнойный деструктивный холангит и холангиолит. При этом эпителий мелких желчных протоков некротизирован, их стенка и соединительная ткань, окружающая протоки, инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами, а также плазматическими клетками. Нередко отмечается образование гранулём, состоящих из лимфоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток. В ответ на деструкцию происходят пролиферация и рубцевание желчных протоков, инфильтрация и склероз перипортальных полей, гибель гепатоцитов на периферии долек, образование септ и ложных долек, то есть изменения характерные для портального цирроза. Печень при первичном

билиарном циррозе увеличена, плотная, поверхность гладкая или мелкозернистая.

Помимо первичного выделяют вторичный билиарный цирроз. Его развитие связано с обструкцией внепечёночных желчных путей (камень, опухоль), что ведёт к холестазу (холестатический цирроз), либо с инфекцией желчных путей и развитию бактериального, обычно гнойного, холангита и холангиолита (холангиолитический цирроз). Такое деление условно, так как к холестазу, как правило, присоединяется холангит, а холангит и холангиолит ведут к холестазу. Для вторичного билиарного цирроза характерны расширение и разрывы желчных капилляров, «озёра желчи», развитие соединительной ткани в перипортальных полях и внутри долек с их рассечением и формированием псевдодоек (цирроз портального типа). При таком циррозе печень увеличена, имеет плотную консистенцию, желчные протоки переполнены желчью и расширены.

Постнекротический цирроз развивается в результате массивных некрозов печёночной паренхимы. В участках некроза разрастается соединительная ткань, формирующая широкие фиброзные поля. Происходит сближение портальных триад и центральных вен. Ложные дольки состоят в основном из новообразованной печёночной ткани и содержат множество многоядерных печёночных клеток. Для постнекротического цирроза характерно развитие белковой дистрофии, липиды в гепатоцитах отсутствуют. Встречается пролиферация холангиол и развитие холестаза. Печень при таком виде цирроза плотная, уменьшена в размере, с крупными узлами, разделёнными широкими и глубокими бороздками (**крупноузловой или смешанный цирроз**). Постнекротический цирроз развивается быстро, иногда в течение нескольких месяцев и связан с разнообразными причинами, ведущими к некрозу ткани печени, но чаще это – токсическая дистрофия печени, вирусный гепатит с обширными некрозами. Для него характерны ранняя печёочно-клеточная недостаточность и позднее развитие портальной гипертензии.

Смешанный цирроз обладает признаками как постнекротического, так и портального цирроза. Формирование смешанного цирроза связано с присоединением массивных некрозов печени (чаще дисциркуляторного характера) к изменениям, свойственным портальному циррозу. Может также происходить наслоение мезенхимально-клеточной реакции на очагово-некротические изменения, характерные для постнекротического цирроза, что ведёт к образованию септ и «дроблению» долек.

Для цирроза печени характерны внепечёночные изменения: желтуха и геморрагический синдром как проявление гепатоцеллюлярной недостаточности, холестаза и холемии, склероз воротной вены как следствие портальной гипертензии, расширение и истончение портальных анастомозов (вены пищевода, желудка, геморроидальные, передней стенки живота), асцит.

Портальная гипертензия. В результате развития цирроза идет запустение вен, происходит новообразование сосудов, возникают артерио-венозные шунты. Все это приводит к нарушению кровообращения в печени. В течение 1 мин 1,5 л крови под большим давлением переходят в воротную вену, происходит повышение давления в системе воротной вены – расширяются сосуды (геморроидальные вены, вены пищевода, желудка, кишечника, селезеночная артерия и вена). Расширенные вены желудка и нижней трети пищевода могут давать желудочно-кишечные кровотечения. Геморроидальные вены при пальцевом исследовании обнаруживаются в виде узлов, могут выпадать и ущемляться, давать геморроидальные кровотечения. Как результат портальной гипертензии может развиваться асцит.

К другим признакам портальной гипертензии относят: расстройства ЖКТ, метеоризм, задержка мочеотделения, гепатолиенальный синдром: спленомегалия, часто с явлениями гиперспленизма, лейкопения, тромбоцитопения, анемия. **На возникновение анемии влияет:** а) большой недостаток витаминов (нередко анемия гиперхромная, макроцитарная, недостаток витамина В12; б) дефицит железа; в) кровотечение из варикозных вен желудочно-кишечного тракта.

Нарушения антитоксической функции печени связаны с развитием гепатоцеллюлярной недостаточности, в результате нарушается инактивация, связывание, обезжиривание, выведение химических соединений: Постепенно может происходить повышение в крови аммиака, индола, скатола с последующим развитием печеночной комы.

Клинико-функциональная характеристика цирроза учитывает:

- а) степень печёчно-клеточной недостаточности – холемия, гипоальбумин - и гипопротромбинемия, гипоонкия, гипотония, геморрагии, печёночная кома;
- б) степень портальной гипертензии (асцит, желудочно-пищеводные кровотечения).



Контрольные вопросы

1. Что такое цирроз, какие его виды существуют?
2. Что такое капилляризация синусоидов?
3. Что такое портокавальные шунты?
4. Как формируются узлы-регенераты при циррозе?
5. Дать характеристику портального цирроза печени?
6. Дать характеристику билиарного цирроза?
7. Какие внепечёночные нарушения развиваются в организме при циррозе печени?

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

Задача 1. В гепатоцитах в нормальных условиях происходит превращение непрямого билирубина в прямой билирубин. Какое соединение при этом образуется? Обладает ли оно свойством растворимости в воде? Обладает ли оно токсическими свойствами? Каково его дальнейшее превращение?

Задача 2. У больного с желтухой наблюдается повышение общего количества билирубина сыворотки крови за счет прямой его фракции и желчных кислот, в

моче определяется значительное количество билирубина, уробилин и стеркобилин отсутствуют. Какой вид желтухи у данного больного? Каков механизм возникающих при этом описанных изменений?

Задача 3. У больного с желтухой наблюдается повышение общего количества билирубина сыворотки крови за счет непрямой его фракции, в моче определяется большое количество стеркобилина, определяется уробилин, билирубин отсутствует. Какой вид желтухи отмечается у данного больного? Объясните механизм возникающих при этом описанных изменений.

Задача 4. У больного с желтухой наблюдается повышение содержания прямого и непрямого билирубина сыворотки крови, а также появление в крови желчных кислот, в моче присутствует билирубин и уробилин, а также стеркобилин в небольшом количестве. Какой вид желтухи наблюдается у больного? Как можно объяснить механизм возникающих при этом описанных изменений?

Задача 5. В дожелтушном периоде поражения печени у больного отмечалось интенсивное окрашивание мочи (цвета темного пива) за счет уробилина. В разгар болезни это окрашивание исчезло. Объясните механизм уробилинурии в первом периоде заболевания, и почему она исчезает в поздние сроки развития заболевания?

Задача 6. При отсутствии поступления желчи в кишечник нарушается кишечное пищеварение. Переваривание, каких компонентов химуса наиболее сильно страдает? Недостаток, какого из компонентов желчи играет при этом роль? Каков механизм возникающих при этом нарушений?

Задача 7. При холемии желтуха сопровождается кожным зудом, брадикардией, гипотонией, угнетением рефлекторной деятельности и расстройством внешнего дыхания. Влиянием, какого компонента желчи обусловлены эти явления? Каковы механизмы описанных проявлений?

Задача 8. При механической желтухе отмечается понижение свертываемости крови. За счет нарушения синтеза, какого вещества это происходит? Объясните механизм возникающих нарушений.

Задача 9. В клинику доставлен больной с подозрением на токсическое

поражение печени. Исследование, какого фермента и почему следует провести для ранней диагностики гепатита? Каков механизм изменения синтеза данного фермента?

Задача 10. При желчно – каменной болезни, отмечаются расстройства пищеварения, частые поносы, усиление газообразования в кишечнике, жир в кале, повышенная кровоточивость. Как называется возникший синдром? Чем он обусловлен? Каковы механизмы возникающих проявлений?

Задача 11. При обтурационной желтухе, возникает кожный зуд, повышенная утомляемость. При обследовании выявляют гипербилирубинемию, гиперхолестеринемию, холалемию. Нарушением, какой функции печени обусловлено это явление: а) барьерной; б) метаболической; в) детоксикационной; г) желчеобразовательной; д) желчевыделительной;

Задача 12. У больного наблюдаются расстройства пищеварения, частые поносы, усиление газообразования в кишечнике, жир в кале. При объективном обследовании выявлен гиповитаминоз К (повышенную кровоточивость). Какой синдром обуславливает это явление: а) желтуха; б) ахолия; в) холемия; г) холестаз; д) печеночная недостаточность;

Задача 13. У больного с желтухой наблюдается повышение общего количества билирубина сыворотки крови за счет прямой его фракции и желчных кислот, в моче определяется большое количество билирубина, уробилин и стеркобилин отсутствуют. Какой вид желтухи у данного больного: а) гемолитическая; б) надпеченочная; в) печеночная; г) паренхиматозная; д) подпеченочная

Задача 14. У больного с желтухой наблюдается повышение общего количества билирубина сыворотки крови за счет не прямой его фракции, в моче повышено содержание стеркобилина, билирубин отсутствует, в кале повышено содержание стеркобилина. Какой вид желтухи у данного больного?

Задача 15. У больного желтухой наблюдается повышение содержания прямого и непрямого билирубина сыворотки крови, а также желчных кислот, в моче присутствует билирубин и уробилин, а также стеркобилин в небольшом количестве. Какой вид желтухи у больного?

Задача 16. У больного с явлениями желтухи для установления ее характера (над-, под- или печеночная) необходимо провести лабораторное исследование. Определение, какого из перечисленных показателей будет наиболее объективным доказательством: а) осмотической резистентности эритроцитов; б) уровня прямого и непрямого билирубина в плазме крови; в) уровня уробилина в моче; г) содержания белка в плазме крови; д) содержания желчных кислот в крови;

Задача 17. У больного интенсивно окрашена моча, обесцвечен кал. При обследовании обнаружена опухоль желчного пузыря, которая обтурирует проток. Назовите, какие желчные пигменты обусловили окрашивание мочи: а) стеркобилин; б) билирубин прямой; в) билирубин непрямой; г) мезобилиноген; д) уробилин.

Библиографический список

1. Атлас по гистологии (микрофотографии с гистологических препаратов): эл. уч. пособие / В.А. Четвертных, Н.В. Черемурзиева и др.// ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера минздравсоцразвития России», Пермь. 2012. URL: <http://ekbserver.ru/gista/index.htm> (дата обращения 20.01.2021);
2. Биохимия для студента [Электронный ресурс] / образовательный ресурс URL: <https://biokhimija.ru/klinicheskajabiohimija.html> (дата обращения 12.01 2021);
3. Биология и медицина / Желчные кислоты: циркуляция в организме [Электронный ресурс] URL: <http://medbiol.ru/medbiol/biochem/0019ffdc.htm>(дата обращения 25.01.2021) (дата обращения 25.01.2021);
4. Болезни печени [Электронный ресурс] URL <https://present5.com/bolezni-pecheni-bolezni-pecheni-nahodyatsya-na-devyatom/> (дата обращения 25.02.2021);
5. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ «Медицинское обозрение» №2, 2017. С. 87-91. URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Fiziologicheskie_effekty_ghelchnyh_kislot/ (дата обращения 26.01.2021);
6. Давыдова, А.В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов / ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2013.– 46 с. URL: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/e095da10_klinicheskaya_interpertatsiya_biohimicheskogo_analiza_krovi_pri_zabolevaniyah_pecheni.pdf (дата обращения 25.01.2021);
7. Емельянчик С.В, Зиматкин С.М. К патогенезу нарушений в головном мозге при холестазах // Гепатология и гастроэнтерология №1, 2017. С. 12-16;
8. Заболевания печени [Электронный ресурс] // Справочник о здоровье человека

[URL:https://med7.net/page/232193227190242027152190249123119010076009148076/](https://med7.net/page/232193227190242027152190249123119010076009148076/) (дата обращения 26.01.2021);

9. Информационный портал на тему здоровья печени. Кровоснабжение печени [Электронный ресурс]: URL: <https://albur.ru/anatomiya/krovosnabzhenie-pecheni> (дата обращения 20.01.2021);

10. Клетки Купфера, или резидентные макрофаги печени / Лаура Дж. Диксон, Марк Барнс, Хуэй Тан, и др.// Медицинский центр Ассута. 2018. URL: <https://www.assuta.co/> (дата обращения 6.01.2021);

11. Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени / Е.В Винницкая, Ю.Г. Сандлер, В.А. Кейян, Т.Ю. Хайменова, и др // Альманах клинической медицины. 2017. 45 (5): 366–376;

12. Kupffer Cells Histology [Электронный ресурс]: URL: <https://www.keywordbasket.com/a3VwZmZlciBjZWxscyBoaXN0b2xvZ3k/> (дата обращения 6.01.2021);

13. Макарова М.А, Баранова И.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста // Consilium Medicum. 2017: 19(8): 69-74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-gepatologicheskie-sindromy-v-praktike-vracha-internista> (дата обращения 24.01.2021);

14. Морфофункциональная гепатология [Электронный ресурс] / Образовательный портал ВолгГМУ. URL: <https://edu.volgmed.ru/mod/book/view.php?id=2163&chapterid=574> (дата обращения 25.01.2021);

15. Место желчегонных препаратов в клинической практике / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко [Электронный ресурс]: Лечащий врач: Медицинский научно-практический портал, 2005. URL: <https://www.lvrach.ru/2005/06/4532674> (дата обращения 26.01.2021);

16. Нарушение обмена веществ как результат печеночной недостаточности [Электронный ресурс] // Инфопедия для углубленных знаний. URL: <https://infopedia.su/13xde7.html> (дата обращения 26.01.2021);

17. Особенности кровообращения внутренних органов [Электронный ресурс]: Ивановская ГМА. URL: <https://studfile.net/preview/3590768/> (дата обращения 29.01.2021);
18. Патолофизиология печени. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультета / под ред Г.В. Порядина. - М.,РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2015, 28 с.;
19. Печеночный (портокавальный, портосистемный) шунт у собак [Электронный ресурс]: URL: <https://oncovet.ru/hirurgiya/pechenochnyj-portokavalnyj-portosistemnyj-shunt-u-sobak> (дата обращения 29.01.2021);
20. Пивченко П.Г. Портокавальные и кавакавальные анастомозы и их клиническое значение: учеб.-метод. пособие / П.Г. Пивченко, В.В. Руденок, Т.В. Сахарчук. – Минск: БГМУ, 2010. – 16 с.
21. Полунина Т.Е. Холестаз: патофизиологические механизмы развития, диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. №27, 2012, С. 10-15. URL:https://umedp.ru/articles/kholestaz_patofiziologicheskie_mekhanizmy_razvitiya_diagnostika_i_lechenie_.html (дата обращения 26.01.2021);
22. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации) / Быков М.И (и др) // Краснодар, 2016, 42 с. URL:<http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/upload/zheltuhi-krasnodar-2016.pdf> (дата обращения 26.01.2021);
23. Синдром портальной гипертензии [Электронный ресурс]: Медицинский клуб. 2019. URL: <https://mede.club/hirurgija/sindrom-portalnoj-gipertenzii/> (дата обращения 26.01.2021);
24. Сотников В.В. Портосистемные (портокавальные) шунты [Электронный ресурс]: Ветеринарная клиника Сотникова. 2021. URL: <http://mail.infovet.ru/lib/gepatologiya/portosistemnye-portokavalnye-shunty/> (дата обращения 29.01.2021);
25. Функциональные и метаболические расстройства при острой печеночной недостаточности (ОПН) [Электронный ресурс]: Медунивер.

URL: <https://meduniver.com/Medical/Neotlogka/197.html> MedUniver (дата обращения 21.01.2021);

26. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения / Я.С. Циммерман // КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2017, 26 (1). С 54-58 URL: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/fibro-z-pecheni-patogene-z-metody-diagnostiki-perspektivy-lecheniya.pdf> (дата обращения 21.02.2021);

27. Швец В.И. Транспортные функции эритроцитарных мембран при действии желчных кислот и синтетических поверхностно-активных веществ / автореф. канд. биол. наук. Черновцы, 1983. 16 с. URL: <http://www.dslib.net/fiziologia/transportnye-funkcii-jeritrocitarnyh-membran-pri-dejstvii-zhelchnyh-kislot-i.html> (дата обращения 16.01.2021);

28. Raquel Yokoda, Eduardo Alberto Rodriguez. Pathogenesis of cholestatic liver diseases / World Journal of Hepatology 12(8), 2020. 423-435. URL: https://www.researchgate.net/publication/343877759_Pathogenesis_of_cholestatic_liver_diseases (дата обращения 26.01.2021);

29. Электронный атлас. Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова [Электронный ресурс]: Файловый архив студентов. URL: <https://studfile.net/preview/1221492/page:9/#35> (дата обращения 6.01.2021).