

## 36. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

### 36.1. Печеночная недостаточность

36.1.1. *Этиология печеночной недостаточности*

36.1.2. *Классификация печеночной недостаточности*

36.1.3. *Патогенез печеночной недостаточности*

36.1.4. *Экспериментальное изучение печеночной недостаточности*

36.1.5. *Нарушение метаболических функций при печеночной недостаточности*

### 36.2. Нарушения синтеза и секреции желчи

### 36.3. Холестаз

### 36.4. Холемия

### 36.5. Ахолия

### 36.6. Желтухи и гипербилирубинемии

### 36.7. Образование желчных камней

### 36.8. Нарушение антитоксической функции печени

### 36.9. Печеночная кома

Печень представляет собой важный железистый орган ЖКТ с очень сложной структурой и функцией. По сложности функции, которые он выполняет, этот орган, по праву, назван «центральной лабораторией организма», занимая важнейшее место в поддержании метаболического гомеостаза организма.

Питательные вещества, попавшие в ЖКТ, подвержены процессам расщепления и абсорбции, а в печени подвержены промежуточным метаболическим процессам с преобразованием белков, жиров, углеводов в необходимые организму вещества. Большинство происходящих в печени процессов ориентировано на поддержание констант внутренней среды организма.

Печень обладает множеством функций, которые можно классифицировать в несколько групп.

*Пищеварительные функции.* При участии солей желчных кислот, синтезированных в печени и выделяемых с желчью в тонкий кишечник, происходит активация липазы, эмульгирование, расщепление и абсорбция жиров и жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Следовательно, печень – это орган с первостепенными функциями пищеварения.

*Метаболические функции.* В печени происходит синтез специфических клеточных белков и белков на экспорт (ферменты, основные факторы свертывания крови и фибринолиза), синтез гликогена, холестерина, липопротеинов, окисление жирных кислот и формирование кетонных тел, синтез мочевины и креатинина. Печень участвует в поддержании водного и электролитного баланса, здесь же происходит метаболизм гормонов, желчных

---

кислот и пигментов, витаминов. Таким образом, печень – это орган с функциями, направленными на поддержание постоянства внутренней среды.

*Выделительные функции.* Печень секретирует желчь, а вместе с желчью в тонкий кишечник попадают жирорастворимые витамины, холестерин, щелочная фосфатаза, желчные кислоты необходимые в кишечном пищеварении. Вместе с желчью выделяются и некоторые метаболиты, например связанный билирубин. Таким образом, печень – это секреторный и экскреторный орган.

*Функции депо.* В сосудах печени депонируются плазма и форменные элементы крови, а в гепатоцитах – жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К), углеводы в форме гликогена, некоторые минералы, такие как ионы железа, цинка, меди, магния и др.

*Антитоксическая функция.* Печень выполняет биотрансформацию ксенобиотических веществ и детоксикацию различных токсических метаболитов. Антитоксическая функция также названа и функцией дезинтоксикации, нейтрализации, защиты, печеночного барьера. Следовательно, печень это орган химической защиты организма.

В эмбриональный период печень является также органом кроветворения.

*Терминологические сведения.* Под действием повреждающих факторов (химических, механических, инфекционных, токсических метаболитов и т.д.) функции печени могут быть нарушены. Если в поражении печени доминирует воспалительный процесс, тогда это называется *гепатитом*. В случае, когда доминирует дистрофический процесс, это носит название *печеночной дистрофии (старый термин – гепатоз)*.

В зависимости от того, какая ткань в основном повреждена (паренхима или строма), соответственно различаем *паренхиматозные гепатиты и гепатозы* и *интерстициальные гепатиты и гепатозы*.

Постоянная гипоксия ведет к замещению гепатоцитов соединительной тканью, устанавливается *склероз и цирроз печени*.

Иногда повреждения печени имеют тенденцию к распространению, что сопровождается множественными структурными изменениями и функциональными нарушениями. В таких условиях печень не выполняет свои функции, устанавливается комплексный синдром, названный *печеночной недостаточностью*.

---

## 36.1. Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность представляет собой нарушение одной или нескольких функций печени, возникшее как результат повреждения гепатоцитов; патологическое состояние, характеризующееся недостаточностью функциональных возможностей печени по сравнению с потребностями организма.

### 36.1.1. Этиология печеночной недостаточности

Этиологические факторы, которые могут привести к печеночной недостаточности, имеют различную природу:

- а) *инфекционные* – вирусы, бактерии, простейшие (вирус гепатита, пневмококки, стрептококки, спирохеты), которые провоцируют повреждение печени (инфекционный гепатит);
- б) *токсические* – гепатотоксическое действие различных *неорганических химических веществ* (фосфора, ртути, бензола, свинца и т.д.), *органических химических веществ* (производных галогенов и ароматических соединений, спирты и т.д.);
- в) *токсико-аллергические* – гепатотоксическое действие различных медикаментозных веществ. Следует отметить, что лишь очень малое число медикаментов (тетрацилин, гразеофулвин и т.д.) обладают прямым гепатотропным действием, другие же медикаментозные препараты повреждают печень через токсико-аллергический механизм (сульфаниламиды, барбитураты, антибиотики, фторотан, альфа - метилдопа и др.);
- г) *аутоиммунные* – парентеральное введение сывороток, вакцин вызывает аутоиммунный гепатит; иногда гиперчувствительность организма к некоторым медикаментам или пищевым продуктам создает условия повреждения печеночной ткани по иммунному механизму;
- д) *физические и механические* – действие ионизирующей радиации на гепатоциты или механическая обтурация желчных путей камнем может привести к установлению холестатического синдрома с вторичными последствиями и повреждениями гепатоцитов;
- е) *алиментарные* – например, пищевой рацион, который содержит менее 8% белков, сопровождается дефицитом цистеина или витамина Е и может способствовать появлению жировой инфильтрации печени с последующим установлением ее жировой дистрофии;
- ж) *гемодинамические* – например, нарушение местного кровотока (ишемия, венозная гиперемия), либо общего кровообращения (сердечно-сосудистая недостаточность) ведет к установлению гипоксии гепатоци-

---

тов, к их замещению соединительной тканью и последующему развитию цирроза печени;

- з) *эндокринные* – эндокринные нарушения, появившиеся при сахарном диабете, тиреотоксикозе, ожирении и т.д. могут нарушать функции гепатоцитов.

### 36.1.2. Классификация печеночной недостаточности

Гепатотропные патогенные агенты повреждают сначала гепатоциты определенного морфологического сектора, определяя, таким образом, нарушение соответствующей функции печени (метаболической, антитоксической, экскреторной, циркуляторной и т.д.). Более того, эти функции имеют различную резистентность к действию патогенных факторов и, будучи нарушенными в неодинаковой степени, ведут к различным диссоциированным формам недостаточности функций печени.

Таким образом, в патологии появляется мозаичность нарушений функций печени: одни функции теряются, другие – нарушены в легкой степени, а третьи – интактны. В соответствии с этим различают:

- а) *компенсированную печеночную недостаточность*, при которой функции печени сохранены за счет включения компенсаторных механизмов органа, соответственно ее морфологическим и функциональным резервам;
- б) *частично компенсированную печеночную недостаточность* – при этом повреждения превышают компенсаторные механизмы печени и функции органа легко нарушены.;
- в) *декомпенсированная печеночная недостаточность (печеночная кома)*, при которой определяется абсолютная недостаточность функций печени, сопровождаемая нарушениями гомеостаза и тяжелыми клиническими проявлениями.

Печеночная недостаточность, появившаяся как результат прямого действия повреждающих факторов, носит название *первичной печеночной недостаточности* (болезнь Botkin).

В случае, когда печеночная недостаточность появляется как результат внепеченочных нарушений (стаз крови при сердечной недостаточности, эндокринные нарушения, нарушения при гельминтозе и т.д.), говорят о *вторичной печеночной недостаточности*.

### 36.1.3. Патогенез печеночной недостаточности

Патогенез печеночной недостаточности может быть схематически представлен основными патогенетическими звеньями, определяемыми повреждающим действием гепатотоксических факторов (рис. 36.1).

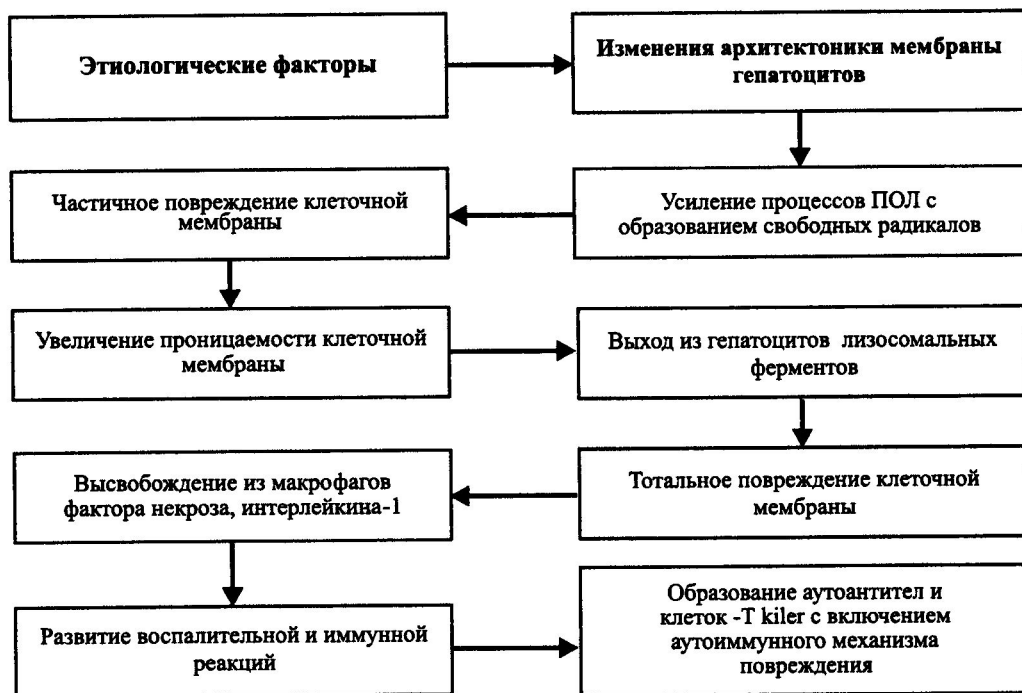


Рис. 36.1. Патогенетические звенья печеночной недостаточности.

Каждое из этих патогенетических звеньев может стать доминирующим на определенной стадии развития печеночной недостаточности. Эту патофизиологическую аксиому надо знать и учитывать, особенно при выборе патогенетического лечения.

### 36.1.4. Экспериментальное изучение печеночной недостаточности

Патогенетические механизмы печеночной недостаточности были частично изучены благодаря различным экспериментальным методам.

*Прямая фистула Еск* состоит в выполнении анастомоза между воротной веной и нижней полую веной, перевязывая воротную вену выше анастомоза. Приток крови из воротной вены к печени прерван, кровь из

---

сосудов ЖКТ проникает в нижнюю полую вену, минуя печень. У прооперированных животных, которых кормили мясом, после 3–4 дней, устанавливается тяжелая интоксикация, проявляющаяся атаксией, сонливостью, тоническими и клоническими судорогами, комой с летальным исходом. Все это является последствиями нарушений белкового метаболизма, характеризуемого повышенным содержанием в крови токсического аммиака, поступившего из тонкого кишечника и который, в этих условиях, не преобразовывается в мочевины. Это ведет к тяжелой интоксикации и изменениям в периферической крови: повышение количества аммиака и снижение мочевины в крови, нарушения синтеза белков, метаболизма холестерина, образования желчи и т.д. Если в рационе животных отсутствуют белки, тогда перечисленные симптомы появятся только на 10-й – 12-й день после операции. Следовательно, установление фистулы Еск позволило исследователям экспериментально изучить не только антитоксическую и мочевинообразовательную функцию печени, но и установить серию фактов, которые демонстрируют важность этого органа в процессах пищеварения и промежуточного метаболизма.

*Ретроградная фистула Еск* предложена И.П. Павловым. Производится анастомоз между нижней полую и воротной веной с последующей перевязкой полую вены выше анастомоза. Это дает возможность изучать функции печени в различных условиях питания. Более того, эта фистула создала основу для разработки операции *полной экстирпации печени*.

*Полная гепатэктомия* производится в два этапа. Сначала производится ретроградная фистула Еск. В результате этой операции имеет место развитие значительных колатералей, через которые часть венозной крови из нижней части тела, минуя печень, попадает в верхнюю полую вену (через *v.thoracica* и *v.mammaria interna*). После 4 недель производится перевязка воротной вены с экстирпацией печени.

В первые часы после экстирпации печени у собак появляется адинамия, снижается количество глюкозы в крови – *гипогликемия*, а в случае, когда глюкоза падает ниже 2,5 ммоль/л, может установиться *гипогликемическая кома* с летальным исходом.

Если этому животному вводят глюкозу через каждый час, оно будет жить еще 20–40 часов. На этом фоне, в моче и в крови прогрессивно снижается мочевина, повышается количество аммиака и аминокислот. Количество мочевой кислоты в моче растет, а алантонина (конечный продукт пуринового метаболизма) – снижается. В сыворотке крови снижается концентрация альбуминов, протромбина и фибриногена, а содержание свободного билирубина повышается.

Таким образом, этим экспериментальным методом было доказано участие печени в метаболизме белков, углеводов, желчных пигментов и в

---

свертывании крови. Полная гепатэктомия представляет собой экспериментальную модель печеночной комы.

*Частичная гепатэктомия* позволяет определить регенеративные способности печени. Доказано, что экстирпация 75% от массы печени не приводит к ее функциональной недостаточности. Более того, за 28–30 дней масса печени восстанавливается за счет гиперпластических компенсаторных процессов.

*Метод анастомоза (E.S. London)* представляет собой хронический эксперимент, с помощью которого можно сравнить состав притекающей и оттекающей от печени крови. Это позволяет изучить функцию детоксикации печени и участие ее в различных метаболических процессах. Метод анастомоза технически выполняется следующим образом: в v.porta и v.hepatica вводятся и фиксируются металлические конюли, свободный конец которых выведен наружу через переднюю брюшную стенку. Более проста катетеризация печеночной вены, посредством которой можно сравнивать оттекающую печеночную кровь с артериальной.

Метод анастомоза дал возможность собирать кровь из различных сосудов печени, вводить некоторые вещества в эти сосуды и изучать их биотрансформацию. Этот метод позволил определить в различных условиях роль печени в процессе билирубиносинтеза, в метаболизме углеводов, жиров и белков.

*Деваскуляризация печени* ведет к гибели животного через 25–30 часов, обусловленной интоксикацией токсическими веществами из ишемизированной печени, проникшими в системное кровообращение. Метод позволяет изучить эволюцию и патогенез печеночной комы.

*Фистулизация желчного пузыря и перевязка желчных путей* проводится с целью изучения процесса образования желчи и ее выделения, а перевязка желчевыводящего протока используется как модель механической желтухи. Метод нацелен на изучение метаболических изменений в гепатоцитах, появляющихся под гепатотропным действием различных ксенобиотических веществ. В эксперименте использовалась печень телят, поросят, собак. Метод перфузии изолированной печени хорош не только для изучения роли печени в промежуточном метаболизме, но и для изучения некоторых аспектов, относящихся к трансплантации органов.

Saragea (1982) указал, что степень поражения различных функций печени изменяется во времени, что позволяет утверждать, что в динамике развития печеночной недостаточности появляются т.н., «волнообразные периоды», соответствующие изменениям паренхимы печени, проявляющиеся чередованием периодов регенерации и восстановления функционального потенциала печени, с периодами поражения клеток и функционального дефицита.

---

Из этого следует, что множество тестов, используемых для изучения функции печени, не имеют ценности, кроме как в момент их выполнения, так как они исследуют функциональные изменения организма за короткий промежуток времени.

Таким образом, для достоверной оценки состояния печени необходимо выполнять периодические исследования. Только это позволяет выявить особенности «волн эволюции» и назначить адекватное лечение.

### 36.1.5. Нарушение метаболических функций при печеночной недостаточности

Печеночную недостаточность можно рассматривать как совокупность типических интегральных патологических процессов. В эту категорию процессов включены нарушения промежуточного метаболизма: белкового, углеводного, жирового, водно-электролитного, гормонального, витаминного, нарушения циркуляции лимфы и др.

1) **Нарушение белкового метаболизма** (см. также *Метаболический дисгомеостаз. Том 1, стр. 208*). При печеночной недостаточности и белковый метаболизм подвергается множеству изменений (*рис 36.2*).

- *нарушения метаболизма аминокислот*, который характеризуется, с одной стороны, нарушением процесса трансаминирования в поврежденных гепатоцитах с недостаточным синтезом заменимых аминокислот и с блоком синтеза белка, а с другой стороны, в таких условиях происходит накопление аминокислот в крови, неиспользуемых для синтеза белков; появляется *гипераминоацидемия и аминокислотурия*.

Отметим, что при печеночной недостаточности имеет место снижение содержания в плазме аминокислот с разветвленной цепью (*лейцин, изолейцин, валин*), обусловленное их распадом на периферии (в жировой и мышечной ткани). Взамен содержание ароматических аминокислот (*тирозин, фенилаланин, метионин*) увеличивается, по причине сниженного синтеза триптофанпиролазы в поврежденных гепатоцитах;

- *нарушение синтеза альбуминов* – первые констатируемые изменения при печеночной недостаточности – это снижение концентрации альбуминов в крови (*гипоальбуминемия*). В начальной фазе печеночной недостаточности общее количество белков не изменено, благодаря тому, что печень компенсаторно синтезирует глобулины. Это ведет к снижению коэффициента альбумины/глобулины.

Сниженный синтез альбуминов можно объяснить дефицитом печеночной АТФ и повреждением рибосом. Более того, в крови больных определя-



ются глобулины с измененными физико-химическими свойствами, названные *парапротеинами* (*парапротеинемия*).

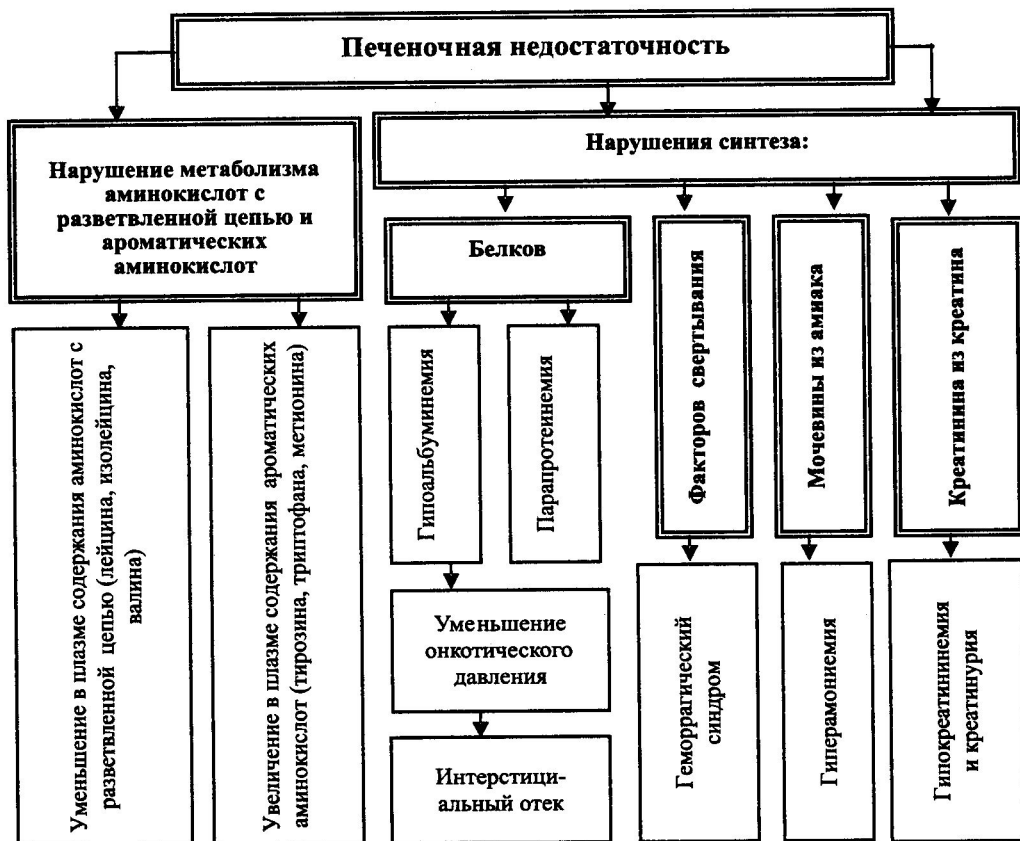


Рис. 36.2. Патогенетические звенья нарушения белкового обмена при печеночной недостаточности.

Уменьшение количества альбуминов ведет к снижению онкотического давления крови (*гипоонкия*), что способствует экстравазации жидкости и установлению *интерстициального отека*. При печеночной недостаточности имеет место и снижение синтеза специфических белков (протромбина, проконвертина, фибриногена и др.). Отметим, что в синтезе II, V, VII, X факторов свертывания важную роль играет витамин К, который, при поражении печени, также может быть снижен, как результат его мальабсорбции. Все это объясняет появление *геморрагического синдрома*.

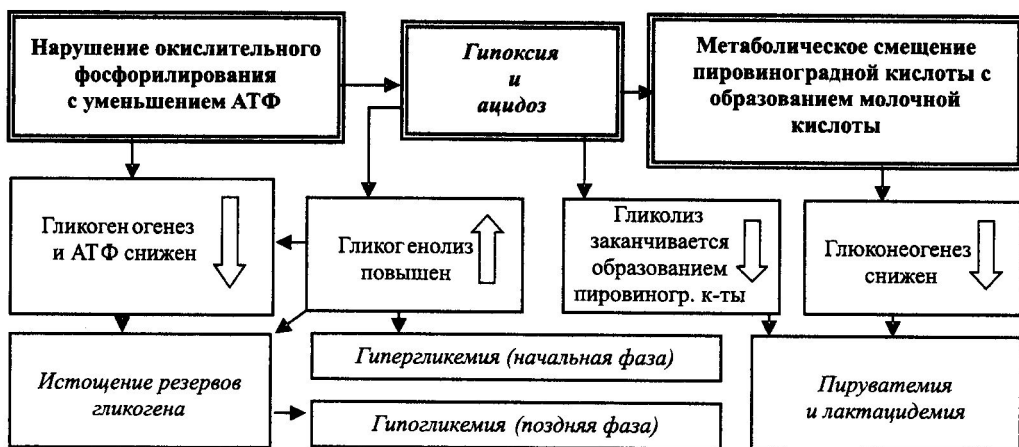
При печеночной недостаточности наблюдаются, также, и нарушения процесса трансформации *креатина* в *креатинин*, что объясняет рост креатина в крови (*гиперкреатинемия*) и в моче (*креатинурия*), в то время как количество креатинина, выделяемого с мочой, снижается;

- *нарушения синтеза мочевины* проявляются снижением ее уровня в крови как результат уменьшения синтеза ферментов орнитинового цикла. В крови определяется рост концентрации аммиака (*гипераммониемия*), что ведет к установлению метаболического алкалоза, а в поздних стадиях – к аммиачной энцефалопатии.

Замечено, что при печеночной недостаточности процесс уреосинтеза может быть нарушен только в случае, когда повреждения охватывают около 80–85% от всей массы паренхимы. Из этого следует, что нарушения уреосинтеза характерны только для поздних фаз печеночной недостаточности.

Таким образом, гипераммониемия при печеночной недостаточности наступает из-за нарушения обезвреживания аммиака в глутаминовом цикле. Имеет место недостаточное выделение аммиака с мочой, из-за гипокалиемии и гипернатриемии, постоянных при печеночной недостаточности;

2) *нарушения углеводного обмена* затрагивают процессы гликогеногенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза и гликолиза (см. рис. 36.3 и *Нарушения углеводного обмена* том 1., стр. 185).



*Рис. 36.3. Патогенетические звенья нарушения углеводного обмена при печеночной недостаточности*

*Гликогеногенез* при печеночной недостаточности – первый сниженный анаболический процесс. Доказано, что любое поражение гепатоцита сопровождается дестабилизацией клеточных мембран и их поражением, которое ведет к увеличению проницаемости мембран митохондрий. Это ведет к входу ионов Са в митохондрии с ингибацией окислительного фосфорилирования, к снижению АТФ и синтеза гликогена в печени.

*Гликогенолиз* при печеночной недостаточности увеличен как следствие гипоксии и ацидоза. Повышенный гликогенолиз ведет к снижению резервов гликогена печени и объясняет увеличение концентрации глюкозы

в крови в начальной фазе болезни (*гипергликемия начальной фазы печеночной недостаточности*).

*Глюконеогенез* при печеночной недостаточности снижается также из-за гипоксии. Доказано, что поврежденный гепатоцит не способен переводить лактат в гликоген. Растет концентрация лактата в крови (*лактацидемия*).

*Гликолиз* при печеночной недостаточности из-за гипоксии останавливается на стадии пирувата. Имеет место накопление пирувата в крови (*пируатемия*), которая появляется в *терминальных фазах* печеночной недостаточности.

Следует отметить, что в начальной фазе печеночной недостаточности гликемия поддерживается глюконеогенезом из белковых веществ (альбумин, нуклеопротейды и др.). Процесс глюконеогенеза объясняет и гипергликемию, которая появляется иногда в этой фазе, а гипогликемия, как правило, появляется только в поздних стадиях печеночной недостаточности.

3) *нарушения жирового обмена* (см. рис. 36.4 и нарушения жирового обмена том 1, стр. 204).



Рис. 36. 4. Механизмы развития кетоацидоза при недостаточности печени

Нарушения жирового обмена в большой степени зависит от нарушения углеводного и, в меньшей степени, от нарушения белкового обмена («Жиры горят в пламени углеводов»).

---

Биосинтез насыщенных жирных кислот происходит из малонил-КоА с участием цитоплазматических ферментов, а малонил-КоА образуется из ацетил-КоА и оксида углерода под действием фермента ацетил-КоА – карбоксилазы. Ацетил-КоА представляет собой промежуточный продукт расщепления жиров, углеводов и белков. Как следствие, жирные кислоты могут синтезироваться из углеводов и белков, проходя фазу формирования ацетил-КоА. Удлинение цепи жирной кислоты требует большого количества ионов водорода. В физиологических условиях водород поставляется восстановленной формой фермента дегидрогеназы НАДФН<sub>2</sub>), полученной в пентозофосфатном цикле. Из этого следует, что скорость синтеза жирных кислот будет зависеть от скорости этого цикла. Например, в жировой ткани соотношение между пентозофосфатным циклом и гликолитическим циклом равно 1:1, в печени – 1:12, а в мышечной ткани метаболизм по пути пентозофосфатного цикла почти не идет.

Следовательно, как синтез, так и окисление жирных кислот зависят от утилизации и окисления глюкозы. При печеночной недостаточности наблюдаются постоянные нарушения углеводного обмена, что ведет к нарушению анаболизма и катаболизма жиров.

При печеночной недостаточности наблюдаются следующие явления:

- *авитаминоз* вследствие нарушения пищеварения и всасывания пищевых жиров и жирорастворимых витаминов;
- *снижение синтеза фосфолипидов* с уменьшением содержания липотропных веществ и снижением синтеза липопротеинов, что сопровождается накоплением триглицеридов. В этих условиях нейтральные липиды откладываются в печени, вызывая ее *жировую инфильтрацию* (см. "Нарушения жирового обмена в органах", Том 1, стр. 345);
- *нарушения окисления жиров* характеризуется недостаточным распадом жиров до CO<sub>2</sub> и воды, поэтому при печеночной недостаточности наблюдается недостаточная утилизация глюкозы;
- *формирование кетоновых тел* обусловлено интенсивным липолизом, что ведет к образованию избытка жирных кислот, окисление которых ведет к накоплению избытка ацетил-КоА. Избыток ацетил-КоА трансформируется в кетоновые тела – *β-оксимасляная, ацетоуксусная кислоты и ацетон*. Накопление кетоновых тел ведет к снижению рН крови
- устанавливается *кетоацидоз* (рис. 36.4).

Кетоновые тела ведут к блоку ферментов в клетках мозга (гексокиназ), а этот блок, в свою очередь, препятствует проникновению глюкозы в нервную клетку.

Как следствие, устанавливается *синдром гепатоцеребральной недостаточности*, сопровождающийся изменчивой гаммой нервных проявлений. При изменении рН могут наблюдаться и другие нарушения, такие как неспо-

---

способность печени выделять щелочи с желчью, неспособность желчи использовать лактат, пируват, ацетат и кетоновые тела для синтеза глюкозы;

– *синтез и эстерификация холестерина* при печеночной недостаточности нарушается. При этом эстерифицированная фракция холестерина снижается до 10% при норме 60–70%, либо может вообще отсутствовать, в то время как свободный холестерин повышается. При тяжелых формах печеночной недостаточности снижается и общий холестерин из-за снижения способности гепатоцита его синтезировать.

При печеночной недостаточности обструктивного генеза общая *фракция* холестерина крови повышается за счет свободного холестерина. Считается, что рост уровня холестерина при поражениях печени, сопровождаемых холестазом, обусловлен следующими факторами:

- проникновением холестерина из желчи в кровь;
- увеличенным синтезом холестерина в печени.

При хронической застойной желтухе вследствие регургитации желчи, богатой холестерином, в плазме наблюдается повышение свободного холестерина в крови.

Кроме того, в крови имеется фермент эстерифицирующий холестерин – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), которая катализирует перенос жирной кислоты от лецитина к холестерину крови. При застойной печени имеет место понижение активности ЛХАТ, что находит отражение в уменьшении эстерификации свободного холестерина жирными кислотами.

#### **4) Нарушение водно-электролитного обмена**

Один из механизмов нарушения водно-электролитного обмена состоит в том, что из-за повреждения гепатоцитов, происходит повышенная проницаемость их мембран; имеет место проникновение ионов натрия в клетку и выход ионов калия из клетки.

Другой механизм состоит в том, что при печеночной недостаточности поврежденные гепатоциты теряют способность инактивировать кортикоостероидные гормоны, включая альдостерон; появляется *гиперальдостеронизм*, который проявляется повышением реабсорбции ионов натрия в дистальных извитых канальцах нефрона, что ведет к установлению интерстициальной и внутрисосудистой гиперосмолярности. Это ведет к раздражению осморорецепторов с высвобождением антидиуретического гормона, с увеличением реабсорбции воды, что объясняет возникновение *интерстициального отека и олигурии*. Одновременно повышается выделение ионов К с мочой, что приводит к *гиперкалиурии и гипокалиемии*.

В поздних фазах печеночной недостаточности устанавливается портальная гипертензия с перераспределением объема крови ( $\frac{1}{3}$  объема крови депонируется в системе портальной вены,  $\frac{2}{3}$  – циркулируют в сосудистой системе), что ведет к гиповолемии.

---

Для восстановления объема циркулирующей крови рефлекторно включается ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм, характеризующийся повышением альдостерона в крови.

Создается ситуация, когда компенсаторный процесс восстановления объема циркулирующей крови под влиянием ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма носит патологический характер, т.к. в таких условиях (из-за внутрипеченочной портальной гипертензии) происходит более значительное перераспределение объемов крови с увеличением доли депонированной крови, что ведет к формированию асцита и к установлению постоянной гиповолемии (см. *нарушения обмена электролитов, том 1, стр. 217*).

5) **Нарушения циркуляции лимфы.** При печеночной недостаточности сосуды лимфатического дренажа обтурированы на уровне поверхности брюшины. Эта обтурация происходит обычно из-за преципитации фибрина и других белковых компонентов асцитической жидкости. Нарушение лимфатического дренажа ведет к массивному накоплению жидкости в брюшной полости (*асцит*).

С другой стороны, накопление жидкости в брюшной полости объясняется и увеличенным количеством лимфы, которая выходит с поверхности печени в брюшную полость. Механизмы образования асцита представлены на *рис. 36.5*.

6) **Нарушения кислотно-щелочного равновесия.** В начальных фазах печеночной недостаточности может установиться *метаболический алкалоз*. Это можно объяснить ионными нарушениями: проникновением ионов водорода и натрия в клетку с повышенной экскрецией ионов  $H$ ,  $K$ ,  $Cl$  на уровне нефрона.

В поздних стадиях устанавливается *метаболический ацидоз*, благодаря нарушению промежуточного метаболизма с интенсивным накоплением лактата, пирувата и кетоновых тел (см. *нарушения кислотно-щелочного состояния, том 1, стр. 246*).

7) **Нарушение метаболизма витаминов.** При печеночной недостаточности проявляется результат повреждений клеточных органелл гепатоцитов с различными нарушениями метаболизма витаминов.

В результате повреждения гепатоцитов имеет место нарушение синтеза и выделения желчных кислот, что обуславливает затрудненную абсорбцию жиров, включая жирорастворимые витамины.

Известно, что в клетках Купфера в форме эфиров или каротинов находится 95% всего витамина А. Как следствие, поврежденный гепатоцит теряет способность трансформировать каротины в витамин А и депонировать его.



Рис.36.5. Патогенетические звенья асцита.

Значительную роль в синтезе факторов свертывания II, VII, IX, X, V имеет витамин К. Этот витамин представляет собой микросомальный кофактор печеночного фермента –  $\gamma$ -карбоксилазы. Следует отметить, что белки, подверженные процессу  $\gamma$ -карбоксилирования, – это вышеперечисленные факторы свертывания.

Как следствие, при печеночной недостаточности дефицит витамина К, появляющийся как результат кишечной мальабсорбции, ведет к нарушению синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, V, что объясняет снижение свертываемости крови, а это, в свою очередь, ведет к установлению геморрагического синдрома.

Отметим, что в поврежденной печени будет нарушен и синтез кокарбокксилазы из тиамина (вит. В<sub>1</sub>), что нарушает декарбоксилирование и определяет рост концентрации пирувата в крови. Более того, и организм лишается важного источника энергии.

Нарушение депонирования витамина В<sub>6</sub> при печеночной недостаточности ведет к недостаточному синтезу цитохрома С (окислительный белок), что способствует появлению различных метаболических нарушений дыхательной цепи.

---

Дефицит витамина В<sub>12</sub>, проявляющийся больше при циррозе печени, ведет к нарушениям нормальной структуры ДНК, т.е. к нарушениям нормобластического эритропоэза и появлению единичных мегалоцитов в периферической крови.

## 36.2. Нарушения синтеза и секреции желчи

Установлено, что гепатоциты постоянно выделяют желчь, которая депонируется в желчном пузыре, а в период пищеварения эвакуируется в двенадцатиперстную кишку. Формирование и высвобождение желчи представляет собой интегральную метаболическую функцию печени, имеющую особую важность в кишечном пищеварении, включая и реализацию метаболизма жиров.

Желчь представляет собой, с одной стороны, продукт, секретируемый гепатоцитами, т.е. *секрет*, состоящий из абсолютно необходимых организму веществ (*фосфолипиды, холестерол, жирные кислоты*), а с другой стороны, желчь – это *эксекрет* – продукт, с которым из организма выделяются конечные метаболиты и даже токсические вещества (например, *желчные пигменты, патогенные агенты, некротизированные фрагменты клеток и др.*). Процесс синтеза желчи стимулируется блуждающим нервом, солями желчных кислот, норсекретином и некоторыми кишечными белками. Ежедневно высвобождается 500–700 мл печеночной желчи.

*Нарушения продукции желчи* характеризуются количественными изменениями желчи вместе с различными изменениями в ее составе. Выработка желчи в избытке практически не наблюдается. Гиперсекреция бывает только как результат действия стимулирующих факторов, которые определяют расслабление сфинктера Одди и сокращения желчного пузыря, что объясняет выделение большего количества желчи в двенадцатиперстную кишку (*действие холецистокинина*).

Известно, что из-за абсорбции воды и электролитов, желчь в желчном пузыре более концентрирована (в 10–12 раз), в сравнении с желчью в желчных протоках. Под влиянием вагусных стимулов и холецистокинина, в двенадцатиперстную кишку эвакуируется желчь с большей концентрацией составных частей (*желчные пигменты, соли желчных кислот*), что в большой степени определяет ее физиологическую активность.

*Нарушения выведения желчи* может быть в случае органических поражений желчных путей, обструкции внепеченочных желчных путей камнем, их воспаления, сдавления опухолью.

Для организма имеет значение как количество выделяемой желчи, так и её состав, особенно что касается солей желчных кислот.



---

## Патофизиология метаболизма солей желчных кислот

Из стероидных предшественников под влиянием норсекретина и других кишечных белков в печени синтезируются первичные желчные кислоты – *холиевая* и *дезоксихолиевая* кислоты. Они образуются из холестерина. Под действием фермента – лизосомальной *билацилтрансферазы*, желчные кислоты соединяются с глицеролом и таурином, образуя соли (*гликохолат* и *таурохолат*), выделяемые из печени с желчью.

Соли желчных кислот (85–90%) всасываются в нижнем сегменте тонкой кишки, и по портальной вене возвращаются в печень, а 10–15% выделяются с калом. Большая часть желчных кислот всасывается в подвздошной кишке пассивной диффузией, а меньшая часть всасывается в тощей кишке активным транспортом, и только 1,5% достигает ободочной кишки, где под действием бактериальных ферментов образуются вторичные желчные кислоты. Например, из хенодезоксихолиевой кислоты образуется *литохолиевая кислота*, выделяемая почти полностью с калом. *Дезоксихолиевая кислота* частично диффундирует в кровоток, и, достигая печени, подвергается процессу конъюгации и снова выделяется вместе с первичными желчными кислотами.

Следует отметить, что эффективное кишечное всасывание регулируется по механизму *feed-back* необходимый синтез желчных кислот в печени. Для поддержания необходимого количества желчных кислот необходима морфофункциональная интеграция двуполярных гепатоцитов, от которой зависит нормальный механизм и желудочно-печеночная циркуляция желчных кислот.

Более того, желчные кислоты ингибируют кишечный синтез холестерина, а возвращаясь в печень, они влияют на их синтез из холестерина. Так, избыточное выделение желчных кислот с калом ведет к усиленному их синтезу в печени из холестерина, что снижает уровень холестерина в организме. И наоборот, повышенный возврат желчных кислот в печень ведет к увеличению резервов холестерина, т.к. он не используется для синтеза желчных кислот.

Из этого следует, что патология метаболизма желчных кислот, с одной стороны, зависит от патологии кишечника, с другой стороны, – от патологии печени.

В таких условиях нарушение процесса образования и выделения желчи будет сопровождаться дефицитом желчных кислот, который, в свою очередь, вызывает другие патологические явления:

- недостаточную активацию панкреатической липазы и химотрипсина;
- нарушение эмульгирования и абсорбции липидов;
- нарушение абсорбции жирорастворимых витаминов;

- 
- активацию процессов гниения в кишечнике;
  - снижение моторики кишечника;
  - увеличение секреции желудка;
  - увеличение кишечного синтеза холестерина и др.

Следует помнить, что хирургическое сегментарное удаление подвздошной кишки приводит к значительному снижению синтеза желчных кислот, т.к. именно в подвздошной кишке всасывается самая большая часть желчных кислот, особенно таурохолевая. Гликохолевая кислота всасывается в тощей кишке.

В таких условиях кишечная флора может привести к деградации желчных кислот вместе с появлением их неконъюгированных форм, которые имеют низкую растворимость, что определяет сниженную способность формирования мицелл, недостаточность переваривания и абсорбции жиров. Более того, неконъюгированные желчные кислоты обладают цитотоксическим эффектом на кишечный эпителий (в больших концентрациях разрушают энтероцит), что определяет нарушение дыхания, трансклеточного транспорта, ресинтеза триглицеридов и холестерина.

Нарушение выделения желчи ведет и к нарушению метаболизма желчных пигментов.

### **Механизм формирования и выделения желчных пигментов**

В макрофагальной системе, особенно в селезенке и макрофагах костного мозга, гемоглобин из разрушенных эритроцитов метаболизируется с образованием каскада веществ – *вердоглобина, биливердина и билирубина*. В крови билирубин соединяется с альбумином, образуя *билирубин-альбуминовый комплекс*, названный *неконъюгированным или непрямым билирубином* (рис. 3б.б.)

Свободная фракция, не включенная в комплекс с альбумином, растворима в жирах и очень токсична, легко проходит гематоэнцефалический барьер, и, взаимодействуя с фосфолипидами мембран нейронов, легко проникает в нервные клетки, и может их повредить, вызывая *билирубиновую энцефалопатию*.

Необходимо отметить, что в норме способность альбумина связывать билирубин столь высока, что концентрация свободного билирубина в крови, не включенная в комплекс с альбумином, настолько мала, что, практически, не оказывает токсического действия.

Отметим, что фракция, конъюгированная с альбуминами, не проходит почечный фильтр, не дает положительной реакции с диазореактивом Эрлиха, не проходит гематоэнцефалический барьер, и, таким образом, не провоцирует билирубиновую энцефалопатию.

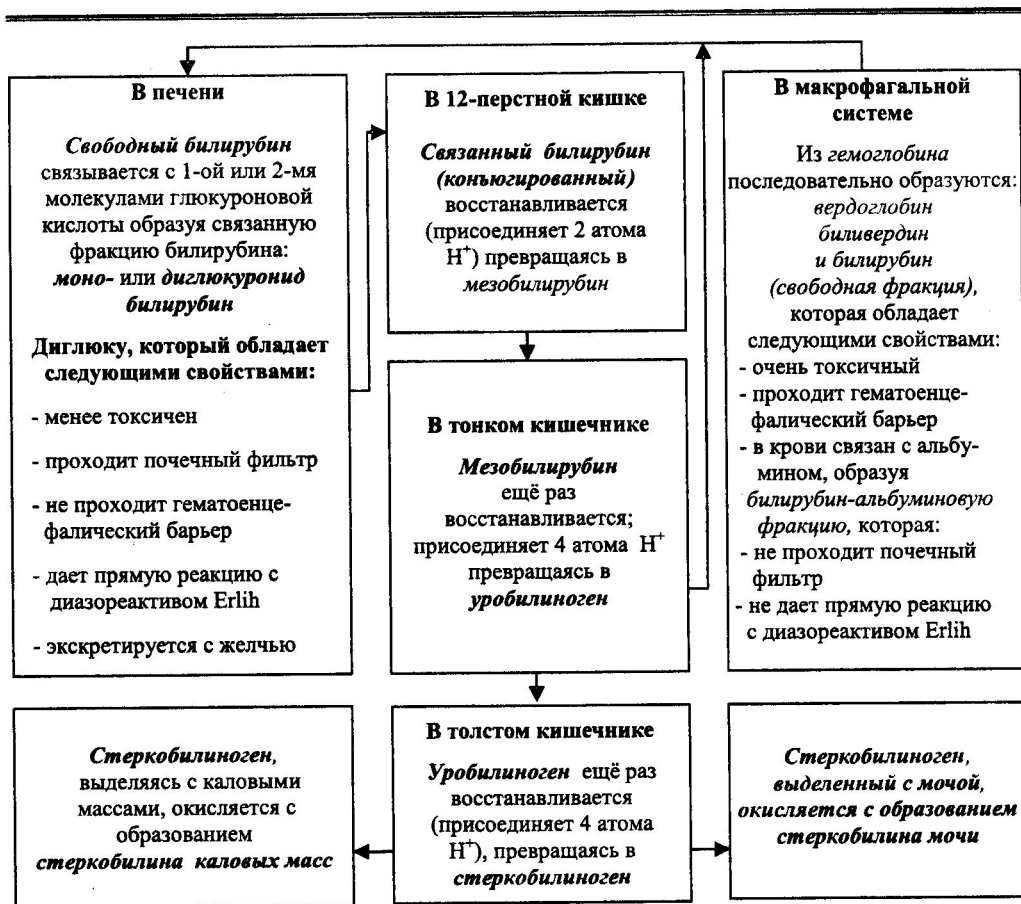


Рис. 36. 6. Образование и выделение желчных пигментов.

На уровне сосудистого полюса цитоплазматической мембраны гепатоцита *билирубин-альбуминовый комплекс* захватывается из крови, и от него отщепляется альбумин. Только такой свободный билирубин переносится через мембрану гепатоцита, а затем транспортируется из цитоплазмы к мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР) с помощью лигандин (*протеина Y*) и глутатионтрансферазы (*протеина Z*).

В мембране ЭПР гепатоцита билирубин под действием фермента UDP-глюкуронилтрансферазы конъюгируется с уридиндифосфоглюкуроновой кислотой, образуя *моноглюкуронид билирубина (МГБ)*, который, на уровне билиарного полюса гепатоцита, переходит через гепатоканаликулярную мембрану в желчь. В желчных протоках из двух молекул МГБ, под действием фермента билирубинглюкуронидтрансферазы, образуется *диглюкуронид билирубина (ДГБ)*, названный *конъюгированной фракцией билирубина* или *прямым билирубином*.

---

Эта фракция растворима в воде, легко проходит почечный фильтр, дает прямую положительную реакцию с диазореактивом Эрлиха, менее токсична и не проходит гематоэнцефалический барьер.

Конъюгированная фракция билирубина проникает с желчью в двенадцатиперстную кишку, где подвергается процессу восстановления (присоединяются две молекулы водорода), образуя *мезобилиноген (уробилиноген)*.

Большая часть уробилиногена снова подвергается процессу восстановления ( $+2H_2$ ) с формированием *стеркобилиногена*.

Меньшая часть мезобилиногена (уробилиногена) абсорбируется в кровь и по системе воротной вены снова попадает в печень, где подвергается процессу дезинтеграции с формированием *пентдиоопента и диглюкоронида билирубина* (печеночно-кишечная циркуляция).

Отметим, что уробилиноген у здоровых людей попадает в кровоток в мизерных количествах. Из этого следует, что *уробилинурия* наблюдается только в патологии, например, при паренхиматозной желтухе, когда процесс дезинтеграции уробилиногена с формированием пентдиоопента и диглюкоронида билирубина полностью блокируется, или в случае гемолитической желтухи, когда гепатоциты перегружены процессом захвата свободного билирубина. В таких условиях количество уробилиногена, незахваченного гепатоцитами, попадает в кровоток и почки, выделяясь с мочой (*уробилинурия*).

Большая часть стеркобилиногена подвержена процессу окисления в толстом кишечнике с формированием *стеркобилина*, который полностью выделяется с калом. Меньшая часть стеркобилиногена абсорбируется в кровь через систему геморроидальных вен и, в обход печени, попадает в системный кровоток, почки, и, выделяясь с мочой, окисляется, образуя *стеркобилин мочи*, а в клинике обозначается как *уробилиновые тела* (общее название суммарной фракции метаболитов билирубина, выделяемых с мочой).

Нарушения процессов формирования и выделения желчи проявляется следующими синдромами: *холестаз, ахолия, холемия, желтуха, гипербилирубинемия и др.*

### 36.3. Холестаз

Холестаз представляет собой патологическое состояние характеризующееся нарушением секреции и выведения желчи. Он может быть первичным (*внутрипеченочный холестаз*) и вторичным (*внепеченочный холестаз*).

*Внутрипеченочный холестаз* определяется нарушением биосекреторных механизмов гепатоцитов. Как следствие внутрипеченочного холестаза растет концентрация желчных кислот в гепатоцитах, особенно хенодезоксихолиевой кислоты, что ведет к изменению структуры мембраны гепатоцитов, их повреждению и ингибции холестеролгидроксилазы – фермента, ответственного за синтез желчных кислот. Из этого следует снижение биосинтеза желчных кислот со всеми последствиями.

*Внепеченочный холестаз* обусловлен обструкцией или сдавлением внепеченочных желчных путей, что ведет к стазу желчи в этих путях – устанавливается внепеченочный холестаз, который, в свою очередь, ведет к стазу желчи во внутрипеченочных путях с последующим проникновением желчи в лимфатические сосуды, в кровотоки, что определяет появление *холемии*.

Нарушения, появляющиеся при холестазах, представлены на *рис. 36.7*.



*Рис. 36.7. Основные патогенетические звенья и проявления холестаза.*

---

## 36.4. Холемиа

*Холемиа* представляет собой комплексный синдром, определяемый проникновением желчи в кровь. Характеризуется ростом концентрации всех составных частей желчи в крови: желчных кислот, конъюгированного билирубина, холестерина, фосфолипидов и др.

Желчные кислоты, действуя на центры блуждающего нерва и на синусовый узел сердца, ведут к синусовой брадикардии, снижению сердечного выброса, что приводит к установлению колаптоидного состояния (снижение артериального давления).

Желчные кислоты, раздражая нервные окончания кожи, провоцируют зуд. Более того, они легко связывают ионы Са, что ведет к нарушению свертываемости крови.

## 36.5. Ахолия

*Ахолия* представляет собой патологическое состояние, характеризующееся блокированием проникновения желчи в двенадцатиперстную кишку. Обычно это бывает в случае обструкции или сдавления желчных путей. Проявляется нарушением эмульгирования, расщепления и абсорбции жиров, что определяет установление синдромов *мальдигестии*, *мальабсорбции* жиров, приводя к избыточному выделению жиров с калом (*стеаторея*).

При ахолии нарушается и абсорбция жирорастворимых витаминов, особенно витамина К, что ведет к нарушению синтеза факторов свертываемости II, VII, IX, X, V с нарушением свертываемости крови. Отсутствие желчных солей в кишечнике ведет к нарушению многих функций, описанных выше.

## 36.6. Желтухи и гипербилирубинемии

*Желтуха* представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся пожелтением склер, слизистых оболочек и кожи как результат увеличения количества билирубина в крови (*гипербилирубинемия*).

*Классификация желтух.* Следует помнить, что желтуха, обусловленная гипербилирубинемией, – это *истинная желтуха*. Пожелтение покровов может появиться и после избыточного употребления моркови, тыквы, после приема некоторых медикаментов, например акрихина и др. В таких случаях говорят о *ложной желтухе*.

Таким образом, гипербилирубинемия – это основной биохимический симптом для всех типов желтух, который имеет различные механизмы развития (рис. 36.8):

СВОБОДНЫЙ БИЛИРУБИН	ЖЕЛТУХА	<u>1. Гипергемолиз эритроцитов</u>	
	НАДПЕЧЕ- НОЧНАЯ	<i>встречается при: неэффективном эритропоэзе, гемолитических анемиях, гематомах, инфаркте миокарда</i>	
	П А Т О Ц Е Л Ю Л Я	ЖЕЛТУХА ПРЕМИКРОСО- МАЛЬНАЯ	<u>2. Нарушение процесса захвата свободно-циркулирующего билирубина</u> а) альтерация эндотелия синусоидального полюса б) альтерация микроворсинок кровяного полюса <i>встречается при: синдроме Жильбера, острых и хронических гепатитах, циррозе</i>
ЖЕЛТУХА МИКРОСОМАЛЬНАЯ		<u>3. Нарушение процесса конъюгации</u> а) дефицит микросомальных ферментов, участвующих в конъюгации б) дефицит митохонд.-поставщики энергии для процесса конъюгации <i>встречается при: физиологической желтухе, синдроме Криглера-Найяра.</i>	
СВЯЗАННЫЙ БИЛИРУБИН	ЖЕЛТУХА ПОДПЕЧЕ-	ЖЕЛТУХА ПОСТМИКРОСО- МАЛЬНАЯ	<u>4. Нарушение экскреторной функции гепатоцитов</u> а) альтерация аппарата Golgi б) альтерация лизосомов в) альтерация микроворсинок билиарного полюса <i>встречается при: синдромах Дубина-Джонсона и Ротора</i> <u>5. Регургитация в крови связанного билирубина</u> а) альтерация гепатоцитов <i>встречается при: билиарном циррозе, атических гепатозах, гепатоцеллюлярной недостаточности</i>
		б) нарушение эвакуации желчи в 12-пестной кишке <i>встречается при: синдроме холестаза, холелитиазе желчных путей</i>	

Рис. 36.8. Гипербилирубинемии и их патогенетические звенья.

- 
- 1) *из-за гипергемолита* с избытком образования *неконъюгированного билирубина*;
  - 2) *из-за недостаточного захвата* *неконъюгированного билирубина*, обусловленного повреждением синусоидного эндотелия и микроворсин сосудистого полюса гепатоцитов;
  - 3) *из-за недостаточной конъюгации свободного билирубина*, как результат дефицита микросомальных ферментов конъюгации и митохондрий, вырабатывающих энергию необходимую для конъюгации;
  - 4) *из-за недостаточного выделения конъюгированного билирубина*, как результат повреждения аппарата Гольджи, лизосом и микроворсинок желчного полюса гепатоцитов;
  - 5) *из-за регургитации конъюгированного билирубина* в кровь, как следствие гепатоцеллюлярных нарушений или нарушения процесса высвобождения желчи в двенадцатиперстную кишку.

**Гипербилирубинемия (неконъюгированная фракция)** обусловлена следующими факторами:

- гипергемолит;
- поражение синусоидного эндотелия;
- поражения микроворсин сосудистого полюса;
- дефицит микросомальных ферментов конъюгации;
- нарушение функции митохондрий – органелл, ответственных за обеспечение энергией.

Все эти факторы способствуют появлению *ахолиурической желтухи*, при которой *неконъюгированная фракция* билирубина не проходит почечный фильтр.

**Гипербилирубинемия (конъюгированная фракция)** вызвана следующими факторами:

- нарушение аппарата Гольджи;
- альтерация лизосом и микроворсинок билиарного полюса гепатоцитов;
- обструкция или сдавление внепеченочных желчных путей;

При этом возникает *холеурическая желтуха*; конъюгированный билирубин, будучи растворим в воде, легко проходит почечный фильтр и выделяется с мочой.

По патогенезу различают:

- 1) надпеченочную желтуху (гемолитическая);
- 2) печеночную желтуху (гепатоцеллюлярная, паренхиматозная);
- 3) подпеченочную желтуху (механическая).



---

**Надпеченочная желтуха (гемолитическая)** появляется как результат гемолиза или нарушенного эритропоэза, что объясняется формированием больших количеств свободного билирубина.

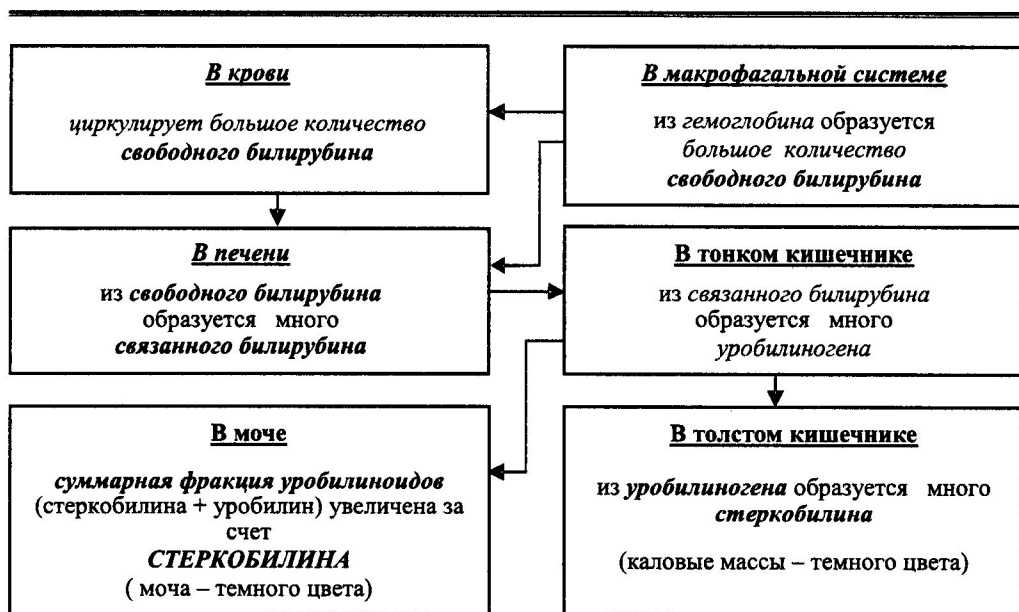
*Этиология.* Этиологические факторы идентичны тем, которые провоцируют внутриклеточный или внутрисосудистый гемолиз (см. Гемолитические анемии).

*Патогенез.* Гипергемолиз – это основная патогенетическая черта надпеченочной (гемолитической) желтухи, характеризующийся гипербилирубинемией (*свободная фракция*). Другим механизмом желтухи является перепроизводство билирубина, что значительно превышает функциональную способность гепатоцитов (появляется относительная недостаточность захвата и конъюгации свободного билирубина).

Кроме того, гемолитические факторы могут обладать гепатотоксическим действием с нарушением процесса транспорта и метаболизма свободного билирубина. Так как эти механизмы гипербилирубинемии обусловлены внутripеченочными повреждениями (на премикросомальном и микросомальном уровне печени), они не могут считаться основными механизмами надпеченочной желтухи (гемолитической).

*Проявления.* Большое количество билирубина, захваченного печенью, ведет к значительному ускорению процессов конъюгации свободного билирубина. Происходит значительное повышение количества конъюгированного билирубина (*рис. 36.9*), который, впоследствии, выделяясь с желчью в кишечник, ведет к формированию избытка уробилиногена, стеркобилиногена и стеркобилина, что определяет интенсивное окрашивание кала, желтуха будет ахолиурическая (в моче не будут определяться желчные кислоты), т.к. свободный билирубин, соединяясь с альбумином, не проходит почечный фильтр. Взамен, в моче будут определяться большие количества *уробилиноидов* (суммарная фракция стеркобилина + уробилин) с доминированием фракций стеркобилина.

Механизм появления уробилина в составе уробилиноидов мочи объясняется тем, что гепатоциты, будучи перегружены конъюгацией свободного билирубина, не в состоянии трансформировать все количество уробилиногена (гепатоэнтеральный цикл) в глюкуронидбилирубин и пентдиопенд, что обуславливает проникновение уробилиногена (незахваченного) в кровоток, затем в почки и его выведение с мочой.



**Рис. 36.9.** Метаболизм желчных пигментов при гемолитической желтухе.

**Печеночная желтуха (паренхиматозная)** определяется комплексным поражением паренхимы печени, что проявляется нарушением процессов захвата, транспорта, метаболизма и выделения желчных пигментов (рис. 36.10), а также различными биохимическими и клиническими симптомами, определяемыми нарушением функции пораженных гепатоцитов.

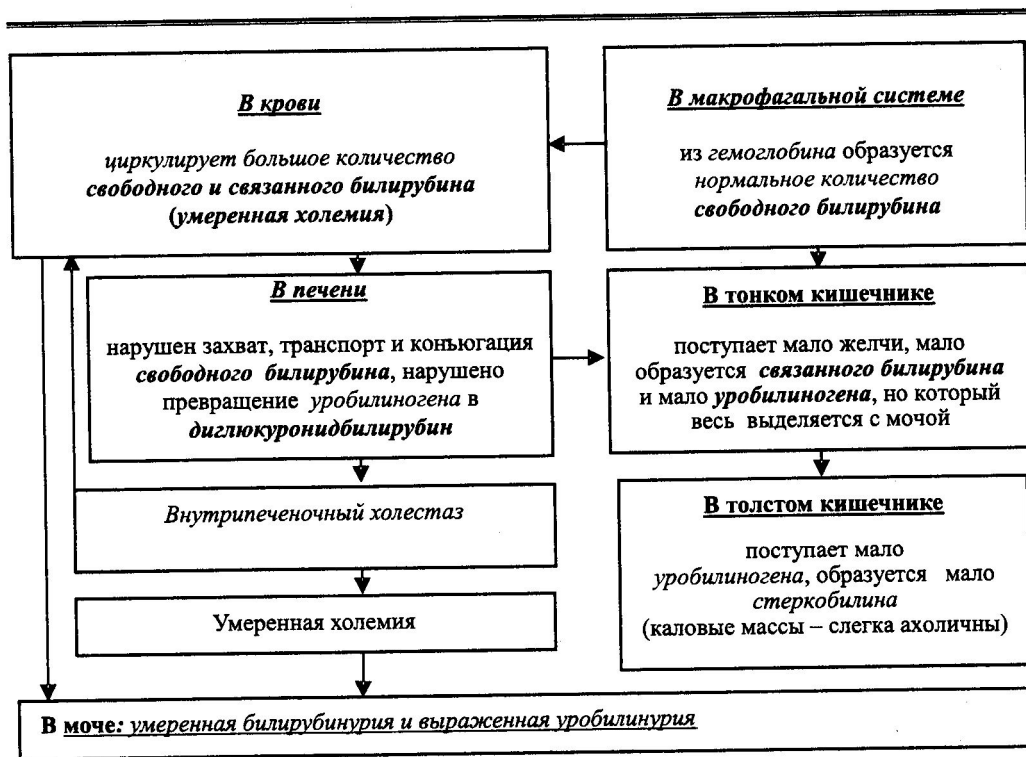
**Этиология.** Этиологические факторы могут быть различного происхождения: инфекционного (бактерии, вирусы) и неинфекционного (органические и неорганические вещества с гепатотоксическим действием, например, тетрахлорид углерода, мышьяк, фосфор, токсины ядовитых грибов, некоторые медикаменты – хлорпромазин, стероиды, тетрациклин, большие дозы алкоголя, антитела, сенсibilизированные лимфоциты и т.д.).

**Патогенез.** Отметим, что характер и проявления печеночной желтухи будут зависеть как от места, где действует повреждающий фактор, от степени повреждения, так и от массы пораженных гепатоцитов.

Обычно поражение может начаться изменениями в структуре клеточных мембран с изменением активности микросомальных ферментов, сопровождаясь дистрофией печеночных клеток (*цитолитический синдром*).

В зависимости от места повреждения и патофизиологических механизмов печеночная желтуха может быть:

- 1) премикросомальной;
- 2) микросомальной;
- 3) постмикросомальной.



**Рис. 36.10.** Метаболизм желчных пигментов при паренхиматозной желтухе.

- 1) **Премикросомальная печеночная желтуха** появляется в случае поражения синусоидного эндотелия гепатоцитов, что объясняет уменьшение поверхности абсорбции. Это, в свою очередь, ведет к снижению способности захвата и транспортировки свободного билирубина в гепатоцит, что объясняется сниженным синтезом **лигандина** – белка У, ответственного за захват и транспорт свободного билирубина. Поражения синусоидного эндотелия и микроворсин сосудистого полюса гепатоцита представляет собой “генетически определяемую печеночную дисфункцию” (**синдром Гилберта**), который характеризуется изменением проницаемости мембран гепатоцитов. При этом синдроме, из-за снижения активности фермента UDP-глюкоронидтрансферазы, частично снижается проникновение свободного билирубина в гепатоцит. Появляется **незначительная гипербилирубинемия (свободная фракция)**, моча и кал нормально окрашены.
- 2) **микросомальная печеночная желтуха** характеризуется нарушением способности к конъюгации свободного билирубина, как результат дефицита микросомальных ферментов и митохондрий, обеспечивающих необходимой энергией процессы конъюгации с установлением т.н. синдрома **Криглер-Нажжар**. При этом синдроме концентрация свободно-

---

го билирубина в плазме достигает очень больших значений. В случае, когда количество свободного билирубина в крови достигает 200–300 ммоль/л, он, будучи растворимым в жирах, легко проходит гематоэнцефалический барьер, взаимодействуя с фосфолипидами мембран нейронов, легко проникает в нервные клетки, что ведет к установлению *билирубиновой энцефалопатии*. В этом случае говорят об *ядерной желтухе*, которая встречается у новорожденных с врожденным дефицитом глюкоронилтрансферазы и характеризуется очень тяжелыми интоксикациями, несовместимыми с жизнью. Замечено, что у новорожденных на первой недели жизни может определяться временное снижение активности глюкоронилтрансферазы, что определяет появление *транзиторной физиологической желтухи*.

- 3) *постмикросомальная печеночная желтуха* появляется как результат повреждения аппарата Гольджи, лизосом и микроворсин желчного полюса гепатоцита и характеризуется дефицитом экскреции конъюгированного билирубина.

Нарушения выделения конъюгированного билирубина в желчные протоки ведет к частичному проникновению этой фракции в кровь (например, при *синдроме Дубин-Джонсон и Протор*). При этих синдромах определяется гипербилирубинемия (конъюгированная фракция) и билирубинурия. Наряду с этим, снижается количество стеркобилина, выделяемого с калом и мочой.

Следовательно, в патогенезе печеночной желтухи различаем 3 основных механизма:

- 1) *печеночно-клеточный механизм*, определяемый повреждением структуры и нарушением функции гепатоцитов и установлением цитолитического синдрома, который в конце может привести к печеночной недостаточности;
- 2) *ферментный механизм*, определяемый врожденными дефектами с нарушением активности или синтеза ферментов, ответственных за внутрипеченочный метаболизм билирубина. В этих условиях функции печени, которые не зависят от метаболизма желчных пигментов, нарушаются только частично.
- 3) *холестатический механизм*, возникший как результат внутрипеченочного холестаза (на уровне гепатоцитов) с нарушением метаболизма желчных пигментов и усугублением цитолитического синдрома. В таких ситуациях билирубинемия сочетается с умеренным выделением уробилиноидов с мочой и каловыми массами.

*Проявления.* Отметим, что при печеночной желтухе любое повреждение гепатоцитов приведет к обратной абсорбции желчи из внутрипеченочных желчных путей в кровь с ростом *конъюгированного билирубина* в

---

крови, особенно, моноглокоронидбилирубина, формируемого в гепатоцитах и находящегося в печеночной желчи. Из этого следует, что *холемия* и *гипербилирубинемия* при печеночной желтухе сначала появляются в крови центральной вены печеночной долики.

Вместе с тем, определяется и рост концентрации свободного билирубина, *билирубинемия* (свободная фракция), благодаря сниженной активности глюкокоронилтрансферазы в поврежденных гепатоцитах.

Холемия будет определять эволюцию холемиического синдрома, характеризуемого ростом концентрации в крови всех составных частей желчи: *гиперхолестеролемия*, *холалемия* (наличие желчных кислот в крови). Отметим, что при печеночной желтухе холемиический синдром незначителен, по сравнению с его выраженностью при механической желтухе.

Появление зуда при печеночной желтухе объясняется действием не только желчных кислот на рецепторы кожи, но также биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина и т.д.), которые недостаточно метаболизируются и выделяются в кровь из поврежденных гепатоцитов.

Более сложен механизм нарушения *свертываемости крови* при паренхиматозной желтухе, т.к. кроме способности желчных кислот связывать ионы  $Ca^{2+}$  происходит снижение синтеза специфических белков (протромбина, проконвертина, акселерина, фибриногена и т.д.) необходимых в процессе гемостаза, определяя т.о. *геморрагический синдром*. Специфический показатель, указывающий на повреждение гепатоцитов в начальных фазах печеночной желтухи, это рост в крови уровня печеночных трансаминаз — *аланинаминотрансферазы* и *аспартатаминотрансферазы*, вышедших из гепатоцита через поврежденную мембрану.

Коричневый цвет мочи при печеночной желтухе объясняется *билирубинурией* (конъюгированный билирубин, проходящий через почечный фильтр) и большим количеством *уробилиноидов* (стеркобилин + уробилин) в моче, с преобладанием фракции *уробилина*, в то время как *стеркобилин* в моче обнаруживается в ничтожных количествах.

Избыточная *уробилинурия* при печеночной желтухе появляется как результат нарушения процесса трансформации уробилиногена (печеночно-кишечный цикл). Это нарушение наблюдается уже в начальных фазах острого вирусного гепатита. Чрезмерно окрашенная моча представляет собой основной специфический синдром в ранней диагностике острого гепатита.

Отметим, что при печеночной желтухе количество выделяемой в двенадцатиперстную кишку желчи снижено (*гипохолия*), но нарушения пищеварения менее выражены, чем *ахолии* (отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке) характерной при механической желтухи. Напротив, воспалительно-дегенеративные изменения при этой форме желтухи более

---

выражены, что проявляется нарушением всех функций печени, особенно промежуточного метаболизма жиров, углеводов, белков и т.д.

**Подпеченочная (механическая) желтуха** определяется ростом уровня конъюгированного билирубина в крови в результате обструкции или сдавления желчных путей, с установлением синдрома холестаза и холемии. Причинами обструкции или сдавления закупорки желчных путей могут быть камни в желчных путях (холелитиаз), опухоль головки поджелудочной железы или воспалительным процессом в желчных путях.

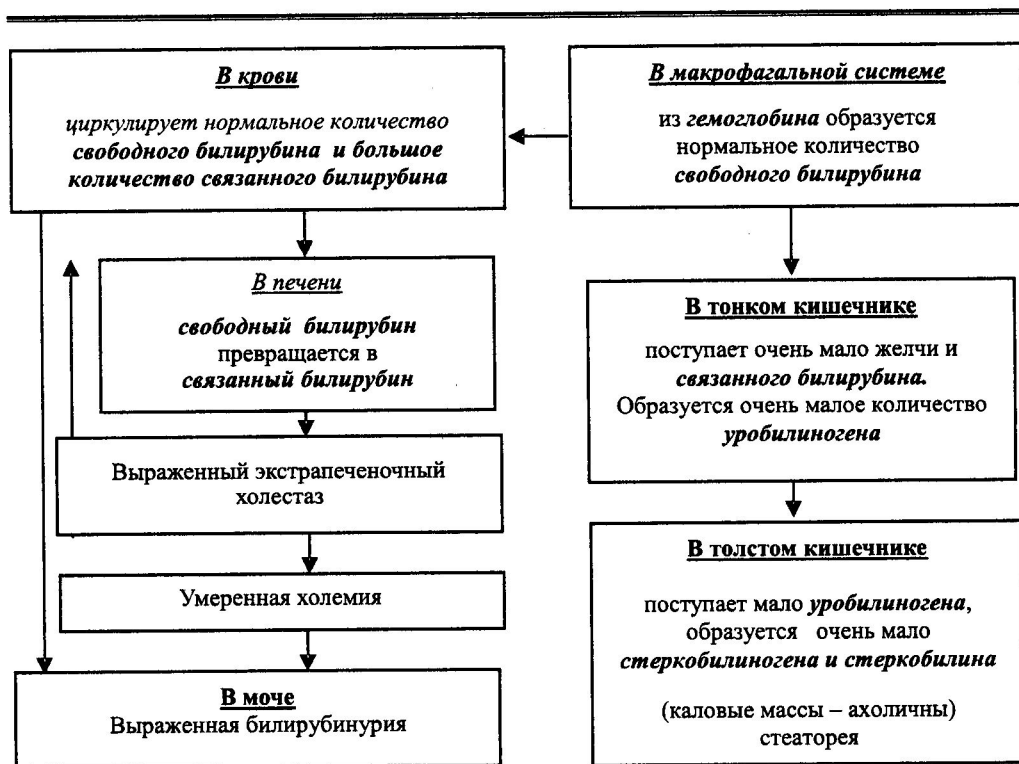
В этих условиях нарушается проникновение желчи в двенадцатиперстную кишку, а отсутствие желчи в кишечнике (*ахолия*), особенно солей желчных кислот, ведет к нарушению активации панкреатической липазы, к снижению процесса расщепления, эмульгирования и абсорбции жиров с установлением синдромов *мальдигестии*, *мальабсорбции жиров*, с появлением *стеатореи*. Более того, недостаточная эвакуация желчи при механической желтухе ведет к её накоплению в желчных путях – *холестаз*. Как следствие холестаза имеет место расширение желчных капилляров и протоков, что объясняет возврат и обратное проникновение концентрированной желчи в желчный пузырь и внутripеченочные желчные пути, пространство Диссе, в лимфатические пути, а затем и в кровоток, определяя появление *холемического синдрома*.

В результате холемии в кровь вместе в желчью проникают все ее составные части. Наблюдается рост конъюгированного билирубина, холестерина, конъюгированных желчных кислот, щелочной фосфатазы и др. Желчные кислоты провоцируют брадикардию и коллаптоидное состояние, а раздражение нервных окончаний кожи объясняет появление зуда (*рис 31.11*).

Желчные кислоты токсически действуют и на ЦНС, активируя тормозные нейроны, что проявляется раздражимостью, которая чередуется с депрессией, сонливостью днем и бессонницей ночью и т.д. Т.к. желчные кислоты легко связывают ионы  $Ca^{2+}$ , они определяют и *нарушения свертывания крови*.

На фоне ахолии имеет место снижение активности липазы, трипсина, амилазы с нарушением переваривания белков и углеводов, обесцвечиванием кала (отсутствует стеркобилин).

При отсутствии желчных кислот может появиться и дизбактериоз, который способствует процессам брожения, а, как результат, появляется метеоризм, ослабляется перистальтика кишечника, что приводит к *запору*. Иногда запор может чередоваться с *диареей* из-за ослабления бактерицидных свойств желчи. В моче определяется наличие *билирубина* и большие количества желчных кислот (*гиперхолалурия*).



*Рис. 36.11. Метаболизм желчных пигментов при паренхиматозной желтухе.*

В случае длительного стаза желчи в желчных путях, возникает внутрпеченочный холестаз с увеличением концентрации составных частей желчи в гиалоплазме гепатоцитов, провоцируя некоторые нарушения метаболизма. Например, могут быть ингибированы окислительные процессы и синтез печеночного АТФ, а параллельно может стимулироваться потребление фосфатмакроэргических связей.

Желчные кислоты, действуя на эндоплазматический ретикулум, ингибируют синтез ферментов. В таких условиях механическая желтуха может сочетаться с печеночной, с более тяжелым течением, иногда с тенденцией к печеночной недостаточности.

---

## 36.7. Образование желчных камней

**Холелитиаз** представляет собой формирование камней в желчных путях, чаще в желчном пузыре. Обычно желчные камни состоят из холестерина, желчных пигментов, солей кальция и т.д. Различаем: *холестериновые, билирубиновые и смешанные камни.*

*Радиальные холестериновые камни* имеют малый размер, овальную форму, гладкую или слегка шероховатую поверхность. Могут определяться в отсутствие воспаления и являются радиопроницаемыми. На поперечном срезе камня наблюдается кристаллизационный центр, состоящий из пигментов и солей кальция, а на периферии – радиальные кольца.

*Билирубиновые камни* появляются при стазе желчи, имеют темный цвет, по размеру меньше, чем холестериновые, поверхность шероховатая. Определяются при воспалении, чаще множественны, рентгеноположительны. Отметим, что билирубиновые камни без содержания холестерина встречаются очень редко, что объясняет роль холестерина в формировании камней.

*Смешанные камни* состоят из холестерина, билирубината Са и бикарбоната Са. Определяются чаще в желчном пузыре, множественны, неправильной формы, имеют бугристую, иногда отшлифованную поверхность. Появляются в результате воспаления желчного пузыря и желчных путей, рентгеноположительны. Очень часто встречаются желчные камни белого цвета, очень твердые, сформированные из белковых масс, клеточных остатков, имбибированных солями Са. Обычно являются результатом воспалительных изменений в желчных путях.

*Этиология и патогенез.* Известно, что в желчи желчные кислоты поддерживают холестерин в растворенном состоянии. Снижение концентрации желчных кислот в желчи – основной литогенный элемент, который ведет к дестабилизации холестерина в коллоидном растворе желчи и его осаждению. Снижение желчных кислот в желчи определяется в случае воспаления, благодаря воспалительному экссудату, богатому альбуминами, несущими отрицательный заряд, в случае инфекции, которые изменяют рН и электрические взаимодействия коллоидов в желчи, в результате стаза желчи, гиперхолестеринемии.

В таких условиях снижается растворимость жирных кислот, билирубината Са и бикарбоната Са, что способствует осаждению холестерина и формированию желчных камней.



---

## 36.8. Нарушение антитоксической функции печени

*Биотрансформация* представляет собой химическую защитную функцию печени (называемую еще *антитоксической функцией*), выполняемую в гепатоцитах при участии ферментных систем негранулярной ЭПС и митохондрий. Таким образом, печень обеспечивает детоксикацию токсических веществ эндогенного и экзогенного происхождения.

Биохимические реакции, которые лежат в основе биотрансформации, очень разнообразны.

При участии процессов глюкуроно-сульфоноконъюгации, ацетилирования, метилирования, декарбоксилирования, дезаминирования, окисления, восстановления и др., гепатоциты трансформируют токсические метаболиты, гепатотоксичные вещества в нетоксичные или менее токсичные продукты, выделяемые из организма с калом и мочой.

Например, аммиак – очень токсичный метаболит – детоксицируется в печени защитным синтезом мочевины.

Токсические метаболиты типа индола, фенола, скатола подвергаются процессу сульфоконъюгации. Свободный билирубин, путем глюкуроноконъюгации, трансформируется в конъюгированный билирубин. Конъюгированные соединения являются безвредными и выделяются с мочой.

В печени метаболизируются гормоны коры надпочечников (до 17-кетостероидов), гормоны щитовидной железы, андрогены и эстрогены, альдостерон и антидиуретический гормон, желчные пигменты и кислоты, серия прессорных и депрессорных веществ, гистамин и ацетилхолин, вещества, получаемые при гниении в кишечнике, некоторые медикаменты – сульфаниламиды, анальгетики, антибиотики и др.

Следует отметить, что в процессе биотрансформации некоторые нетоксичные или малотоксичные составные могут стать более токсичными. Например, сульфаниламиды, подверженные в печени процессу ацетилирования, становятся менее растворимыми и легко осаждаются в мочевыводительных путях, что ведет к нарушению функции почек. Более токсичным для больного с болезнью печени является этиловый спирт, т.к. его окисление в поврежденной печени сопровождается формированием больших количеств очень токсичного метаболита – *ацетальдегида*, который, из-за блокирования процессов окисления аминных групп, не переходит в уксусную кислоту. Надо помнить также, что гепатоциты обладают и способностью селективно захватывать из крови и выделять с желчью некоторые инородные вещества, которые не подвергаются биохимическим превращениям. Например, клетки Купфера захватывают из крови различные красители, коллоидные вещества, которые затем выделяются с желчью, т.к. они не проходят почечный фильтр.

---

Более того, клетки Купфера (называемые также и фиксированными макрофагами печени, звездчатыми клетками печени, ретикулоэндотелиоцитами), активным фагоцитозом, удаляют из крови различные инфекционные агенты, корпускулярные тела, комплексы антиген-антитело, фрагменты некротизированных клеток.

Как следствие, при печеночной недостаточности, кроме накопления в организме токсических метаболитов, в том числе и гепатотоксичных веществ, наблюдается также недостаточная биотрансформация, характеризующаяся следующими явлениями:

- нарушение метаболизма стероидных гормонов (снижение уровня 17-кетостероидов в моче с одновременным ростом уровня кортикостероидов с клиническими проявлениями, похожими на синдром Кушинга – стрии на коже, лунообразное лицо, гирсутизм и т.д.);
- накопление в крови токсических метаболитов (аммиака, ложных нейромедиаторов, ацетальдегида, фенола, скатола, индола и др.), что ведет к печеночной коме;
- нарушение метаболизма АДГ и альдостерона с задержкой воды и тенденцией к генерализованному межуточному отеку;
- нарушение детоксикации эстрогенов, что приводит у мужчин к атрофии яичек, стерильности, гинекомастии, депиляции и т.д.;
- блокирование метилирования, что обуславливает снижение синтеза креатина, адреналина, метилникотинамида, ацетилхолина и нарушения функции нервно-мышечных синапсов;
- снижение синтеза гиппуровой кислоты из бензойной кислоты и гликокола;
- неспособность печени нейтрализовать избыток гистамина, что объясняет появление гипотензии, капиллярной вазодилатации, экссудации и зуда.

Таким образом, нарушения антитоксической функции при печеночной недостаточности будут определять накопление продуктов метаболизма с частичной или полной неспособностью печени их нейтрализовать. Это вызывает изменения на различных уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, на уровне органов, что определяет различное клиническое проявление печеночной недостаточности, включая печеночную кому, с потерей всех функций печени.

---

## 36.9. Печеночная кома

С точки зрения патогенеза различают 3 типа печеночной комы:

- *печеночноклеточная кома*, при которой клинические проявления являются результатом глубоких нарушений функций гепатоцитов, из-за тяжелых его поражений;
- *аммиачная кома* из-за спровоцированной энцефалопатии;
- *кома из-за гидроэлектrolитных нарушений*.

*Патогенез.* Клинические проявления печеночной комы являются следствием действия токсических продуктов на уровне клеток организма, в том числе, и на нервные клетки. Особая роль уделяется  $\text{NH}_3$  и токсическим продуктам из кишечника. Благодаря portoкавальным анастомозам, часто встречаемым при печеночной недостаточности (особенно при циррозе),  $\text{NH}_3$  и другие токсические продукты из кишечника минуют печень и проникают прямо в общий кровоток. Токсичность аммиака зависит от его концентрации в клетке и, в меньшей степени, от концентрации в крови, что определяет индивидуальную толерантность, которая кроме всего прочего, зависит от функционального состояния ЦНС.

ЖКТ – основное место формирования  $\text{NH}_3$ , который образуется при бактериальном гидролизе мочевины.

Часть  $\text{NH}_3$  абсорбируется на уровне слизистой кишечника и транспортируется по системе воротной вены к печени, где выделяется и соединяется с глутамином, до того как используется в синтезе мочевины.

Печень имеет способность высвобождать аммиак в процессе дезаминирования аминокислот.

Организм может нейтрализовывать  $\text{NH}_3$  двумя метаболическими путями:

- орнитиновый цикл, который нейтрализует аммиак, формируя мочевину;
- глутаминовый цикл, который нейтрализует  $\text{NH}_3$ , формируя глутамин (рис. 36.12).

При печеночной недостаточности часть кишечного  $\text{NH}_3$  обходит печень и эти два метаболических пути, которые нейтрализуют аммиак, то есть устлавливается *гипераммониемия* с токсическим действием на ЦНС.

В норме, на уровне нервной клетки аммиак транспортируется с участием глутаминовой кислоты, которая обратимо его захватывает и переводит в глутамин.

Увеличенное количество  $\text{NH}_3$  при печеночной недостаточности в определенный момент насыщает все резервы глутаминовой кислоты. Появляется необходимость синтезировать повышенное количество глутаминовой кислоты – процесс, реализуемый за счет  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты. Таким образом, альфа-кетоглутаровая кислота извлекается из цикла Кребса.

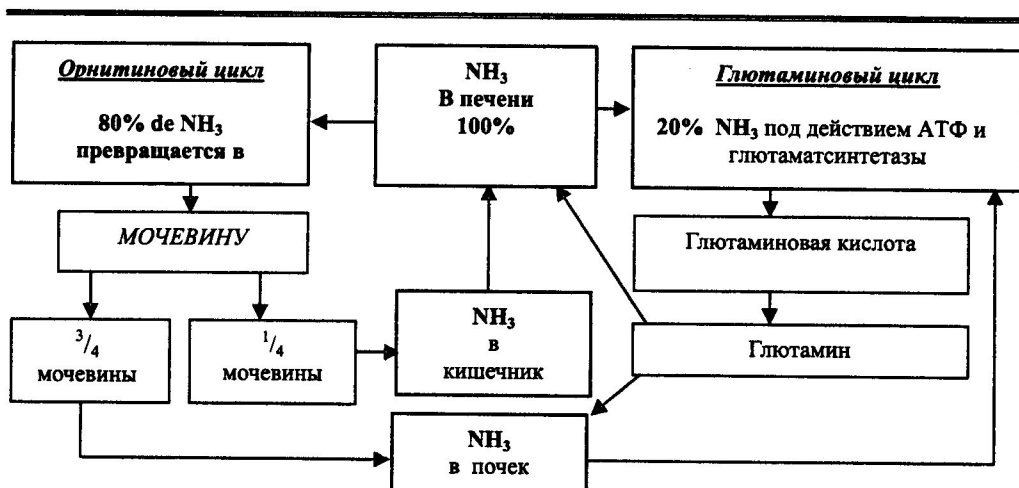


Рис. 36.12. Схематическая циркуляция  $\text{NH}_3$  в организме.

Снижение альфа-кетоглутаровой кислоты ведет к следующим явлениям:

- снижение количества трикарбоновых кислот в цикле лимонной кислоты;
- накопление пирувата и лактата;
- значительное снижение потребления кислорода;
- снижение АТФ из-за роста синтеза глутамина.

В завершении извлечение альфа-кетоглутаровой кислоты из цикла лимонной кислоты ведет к нарушению равновесия цикла Кребса, со снижением окислительного фосфорилирования метаболизма в коре головного мозга.

Кроме  $\text{NH}_3$  есть и другие факторы, которые участвуют в повреждении нейрона и объясняют патогенез печеночной комы. К ним относятся биогенные амины, жирные кислоты с короткой цепью, нарушения белкового метаболизма (гипоальбуминемия), нарушения свертываемости, гиперлактацидемия, гиперпируватемия, портальная гипертензия, нарушения всех процессов промежуточного метаболизма, формируя, в конечном итоге, динамическую картину печеночной комы (см. "Кома" т. 1, стр.471).