

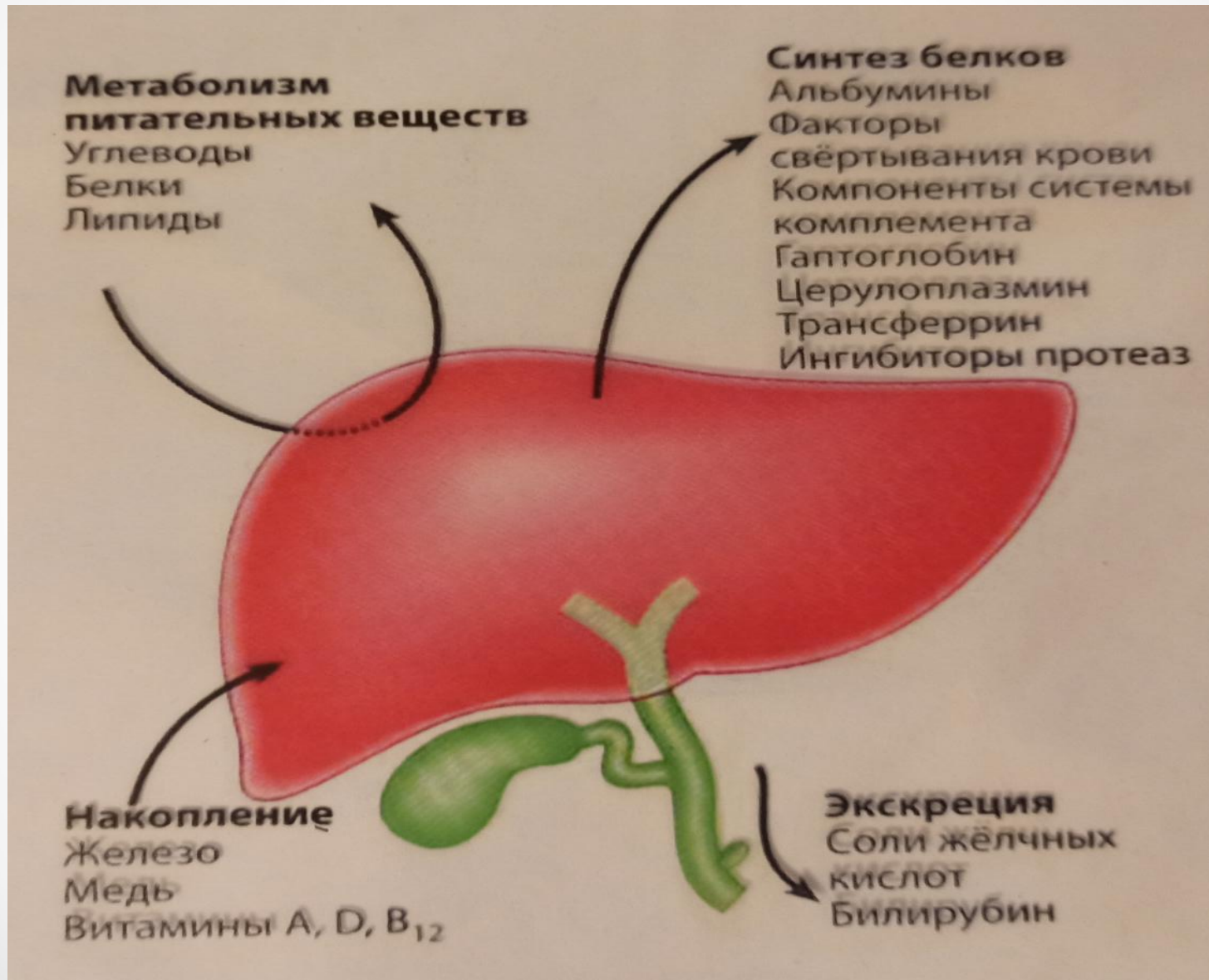
Морфо-функциональная характеристика печени.

Печеночные синдромы.

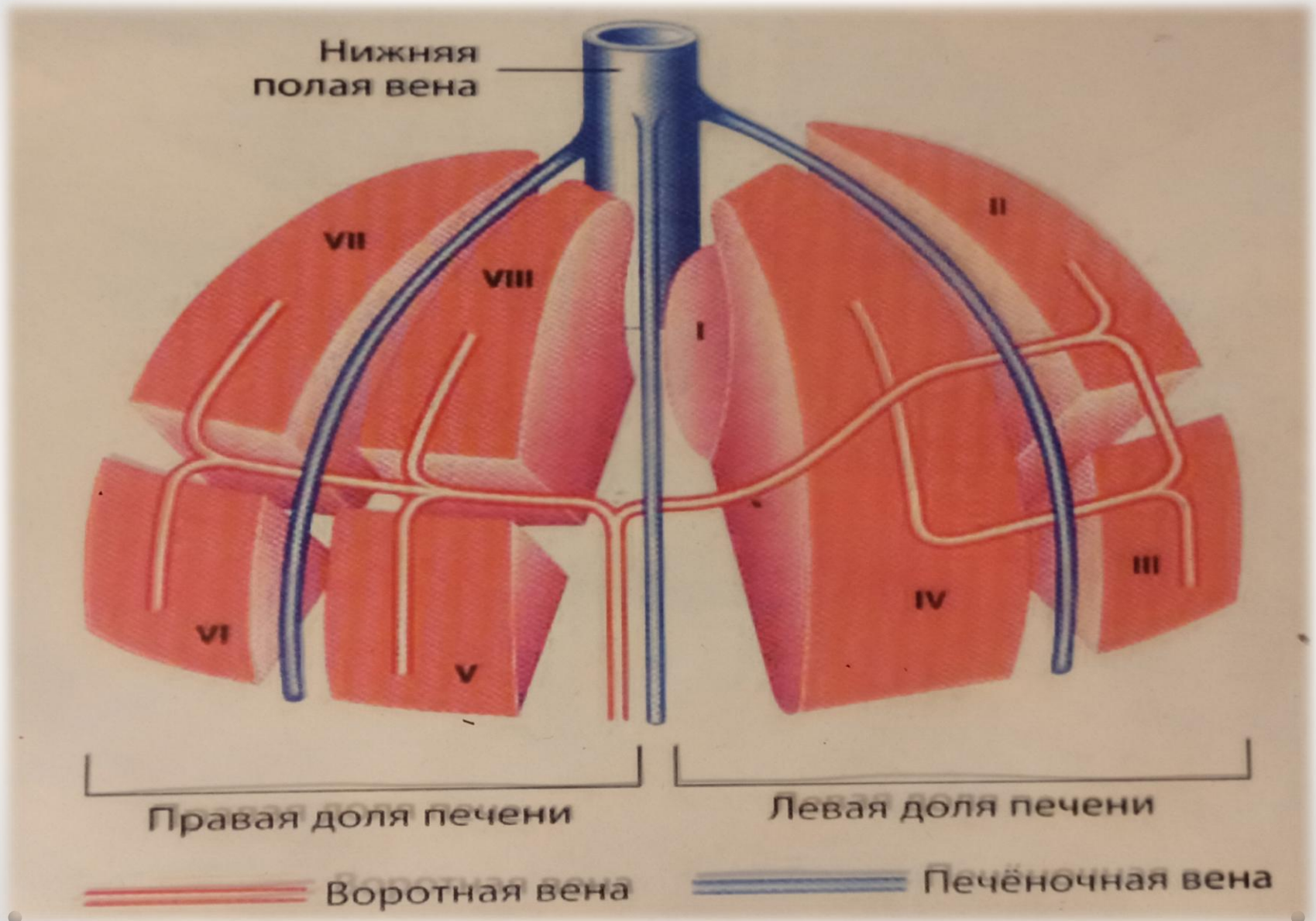
Кафедра факультетской терапии и
профболезней

Доцент, к.м.н. Бондарец О.В.

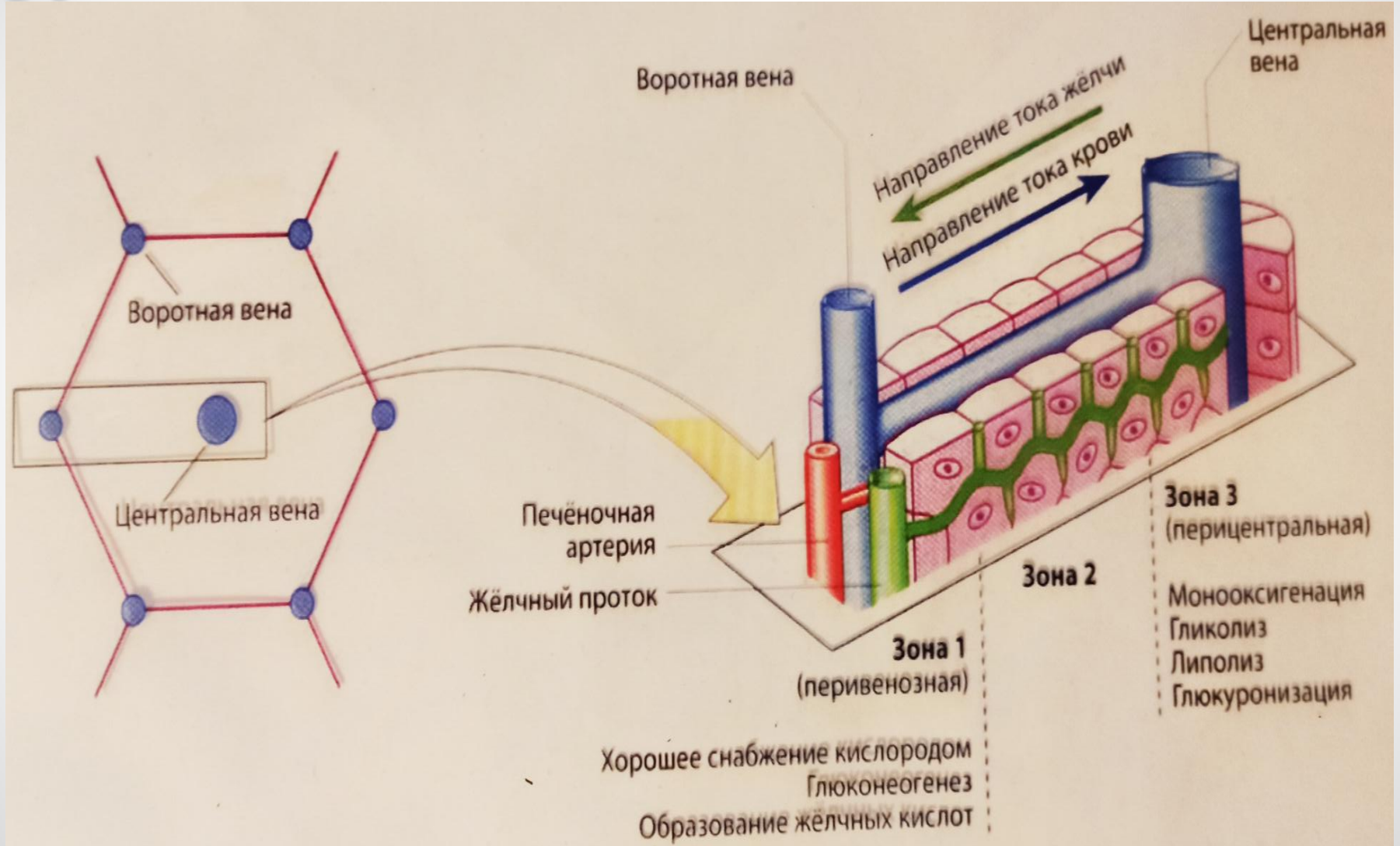
Наиболее важные функции печени



Схемы деления печени на сегменты



Печеночный ацинус: функциональная единица печени



Печёночные синдромы

- Цитолитический
- Холестатический
- Иммуно-воспалительный
- Печёночная недостаточность
- Портальная гипертензия
- Отёчно-асцитический
- Геморрагический
- Гиперспленизм

Цитолитический синдром

- Цитолитический синдром представляет собой нарушение целостности мембран гепатоцитов и их органелл.
- В зависимости от выраженности и длительности воздействия этиологического фактора он, сопровождается обратимыми и необратимыми нарушениями их структуры и функции.
- Клетки, подвергающиеся цитолизу, чаще сохраняют свою жизнеспособность (обратимый цитолиз), но характеризуются повышенной проницаемостью мембран и нарушением их функции с последующим восстановлением при устранении повреждающего фактора

Этиология цитолитического синдрома

1. Вирусобусловленный цитолиз:

- защитный иммунный ответ организма ;
- прямой цитолитический эффект вируса гепатита Д.

2. Аутоиммунный цитолиз - дефект Т-супрессорной системы :

- врождённый - аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени;
- приобретённый - обусловленный поражением Т-супрессоров и макрофагов вирусами гепатита В, С и Д.

3. Токсический цитолиз:

- дозозависимый цитолиз;
- дозозависимый цитолиз.

4. Вторичный цитолиз является следствием эндогенных интоксикаций как при собственно патологии печени, так и при других патологических процессах.

Совокупность биохимических показателей, отражающих синдром цитолиза

- АЛТ↑
- АСТ↑
- ФДФА↑
- ФМФА↑
- ФМФА/ГГТП↑
- ЛДГ↑
- ЛДГ-5↑↑
- Fe↑
- Органоспецифические ферменты печени ↑
- Билирубин:
 - Связанный ↑↑↑
 - Свободный↑

Примечание. Стрелками показана направленность и выраженность изменений отдельных клинико-лабораторных клинико-лабораторных показателей

Холестатический синдром

- Холестатический синдром является следствием нарушения экскреции и транспорта компонентов желчи из гепатоцитов в 12 перстную кишку.
- В зависимости от локализации патологического процесса выделяют два уровня холестаза – внепечёночный (подпечёночный) и внутрипечёночный.

Холестатический синдром. Классификация

1. Внепечёночный холестаз является следствием обтурации или сдавления общего желчного протока с последующей желчной гипертензией и регургитацией компонентов желчи в кровь через естественные сообщения желчных капилляров с пространствами Диссе:

- желчекаменная болезнь – болевой холестаз;
- патология поджелудочной железы (рак, фиброзно-индуративный панкреатит, кисты), дуоденального соска, опухоли желчных путей – безболевой холестаз.

2. Внутрипечёночный холестаз (первичный билиарный цирроз, лекарственный гепатит, первичный склерозирующий холангит, вирусы (чаще С), алкоголь, аутоиммунный гепатит):

- внутриканальцевый холестаз - вследствие иммуновоспалительного поражения междольковых и внутридольковых (вставочных) желчных протоков
- внутриклеточный холестаз - последовательные нарушения метаболизма, внутриклеточного транспорта и экскреции компонентов желчи из гепатоцита в желчный капилляр.

Клинические проявления холестаза

1. Холемия.

- нарушение экскреции холестерина ведёт к гиперхолестеринемии, внутриклеточному (ксантелазмы) и подкожному (ксантомы) отложению холестерина.
- поступление желчных кислот в кровь сопровождается диффузным зудом, меланозом кожи, эмоциональной лабильностью, бессонницей брадикардией с экстрасистолией, гипотонией и вторичным цитолизом.
- накопление связанного билирубина в крови - механическая желтуха с окрашиванием мочи (желчные пигменты).

Клинические проявления холестаза

2. Ахолия.

- ↓ поступления связанного билирубина в кишечник, образования стеркобилина, обесцвечивание кала и уменьшение или отсутствие уробилина в моче.
- ↓ поступления желчных кислот, нарушение эмульгирования и расщепления нейтральных жиров с увеличением содержания их в кале (стеаторея).
- нарушение всасывания жирорастворимых витаминов: А; Д; Е; К.
- билиарный ревматизм (остеопороз, оссалгии, разрушение зубов, редко остеомаляции (спонтанные переломы), артралгии, артрозо-артриты);
- ↓ всасывания кальция – декальцификация костей и гипокальциемия;

Метаболические проявления форм холестаза

Форма холестаза	Показатели клинико-лабораторных тестов
Холестаз без желтухи	ЩФ↑, ЛАП↑, ГГТП↑
Холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов	ЩФ↑, ЛАП↑, ГГТП↑, АЛТ↑, АСТ↑, ГлДГ↑
Холестаз с желтухой	ЩФ↑, ГГТП↑, билирубин↑
Холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов	ЩФ↑, ГГТП↑, билирубин↑, АЛТ↑, АСТ↑, ГлДГ↑

Совокупность биохимических показателей, отражающих синдром холестаза

- ЩФ↑
- ГГТП↑
- ФМФА/ГГТП↓
- ГЛДГ ↑
- ЛАП↑
- 5-нуклеотидаза ↑
- Церулоплазмин↑
- ХС↑
- Проба Бурштейна-Самая (апо-В) ↑
- Проба Вера (ЛП-Х) ↑↑↑
- Билирубин:
 - связанный ↑↑↑
 - свободный ↑

Иммуно-воспалительный синдром

- **Иммуно-воспалительный синдром (ИВС) представляет собой стойкую реакцию иммунокомпетентной системы на повторяющийся (персистирующий) антигенный стимул - полный набор вирусных антигенов в стадию репликации или аутоантигены. Персистирующая антигенная стимуляция ведёт к стойким активации и пролиферации лимфо-, моноцитарных ростков и к их перемещению в органы мишени с образованием лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарных инфильтратов.**

Данные изменения обнаруживаются при вирусных гепатитах если репликация вируса с цитолизом продолжается более 6 месяцев или имелись повторные эпизоды репликации (рецидивы), сохраняясь в межрецидивный период.

Присутствие ИВС является обязательным критерием хронизации процесса.

Клинические проявления иммуно-воспалительного синдрома

1. Гепато-спленомегалия: увеличение печени обусловлено лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарной инфильтрации, что является морфологическим критерием ХГ и отражает активность этиологического фактора;
2. Лимфоаденопатия;
3. ↑ температуры тела;
4. Тяжесть/боль в области правого подреберья.

Клинические проявления иммуно-воспалительного синдрома

1. Гепато-спленомегалия: увеличение печени обусловлено лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарной инфильтрации, что является морфологическим критерием ХГ и отражает активность этиологического фактора;
2. Лимфоаденопатия – отражает антигениндуцированную плазмноклеточную пролиферацию, особенно выраженную при АИГ и менее постоянную при ПБЦ;
3. ↑ температуры тела;
4. Тяжесть/боль в области правого подреберья.

Степени гистологической активности

1 степень гистологической активности характеризуется лимфомакрофагальной инфильтрацией в основном портальных трактов без разрушения терминальной пластины. Указанное соответствует 1 степени активности патологического процесса – репликации вирусов или аутоагрессии.

2 степень гистологической активности проявляется в виде интенсивной пролиферацией иммунных клеток, приводящей к разрушению терминальной пластины и проникновению лимфомакрофагального инфильтрата в дольку по направлению к центру с заполнением мезенхимальными клетками пространства Диссе и просвета синусоидов. Данная морфологическая характеристика соответствует ХГ со 2 степенью активности.

3 степень – прогрессирующая лимфо-макрофагальная реакция приводит к развитию рассекающих, активных септ, распространяющихся по ходу осевых синусоидов к центру дольки. Возникают обширные лобулярные некрозы, как бы соединяющие между собой портальный тракт и центральную вену – мостовидные некрозы (агрессивный гепатит старой классификации). Указанное отражает 3 степень активности гепатита.

Патогенетическая роль аутоантител

Аутоантитела подразделяются на две группы: аутоантитела-свидетели, выполняющие санитарную функцию, и аутоантитела-агрессоры, отражающие дефект Т-супрессорной системы:

- аутоантитела-свидетели отражают естественную реакцию иммунной системы на поступление антигенных детерминант при повреждении клеточных структур любой этиологии и направлены на элиминацию крупномолекулярных структур деструкции.

- аутоантитела-агрессоры образуются при врожденной или приобретенной неполноценности иммунного надзора, в частности Т-супрессорной системы. В зависимости от выраженности дефекта заболевание может развиваться спонтанно (выраженный дефект) или после экзогенных повреждающих провокаций с длительным поступлением аутоантигена и срывом иммунной толерантности.

Совокупность клинико-лабораторных показателей, отражающих иммуно-воспалительный синдром

- Тимоловая проба ↑
- Цинк-сульфатная проба ↑
- Фибриноген ↑
- Гиперглобулинемия
- Гипоальбуминемия
- Гиперальфаглобулинемия
- СОЭ ↑
- Специфические белки плазмы (церулоплазмин и др.)
- A/a_1+a_2 ↓
- A/a_2 ↓
- Гипербилирубинемия
- Билирубин:
 - связанный ↑↑↑
 - свободный ↑

Печёночная недостаточность

- Выделяют две основные формы ПН – печёночно-клеточная (гепатоцеллюлярная, истинная, эндогенная) и печёночно-циркуляторная (шунтовая, порто-системная энцефалопатия, ложная, экзогенная).

Печёночно-клеточная недостаточность (ПКН) является следствием прогрессирующего уменьшения функциональной паренхимы печени (истинная) в результате некроза и дистрофии гепатоцитов. Её развитию и утяжелению предшествует цитолитический синдром (желтуха, гиперферментемия).

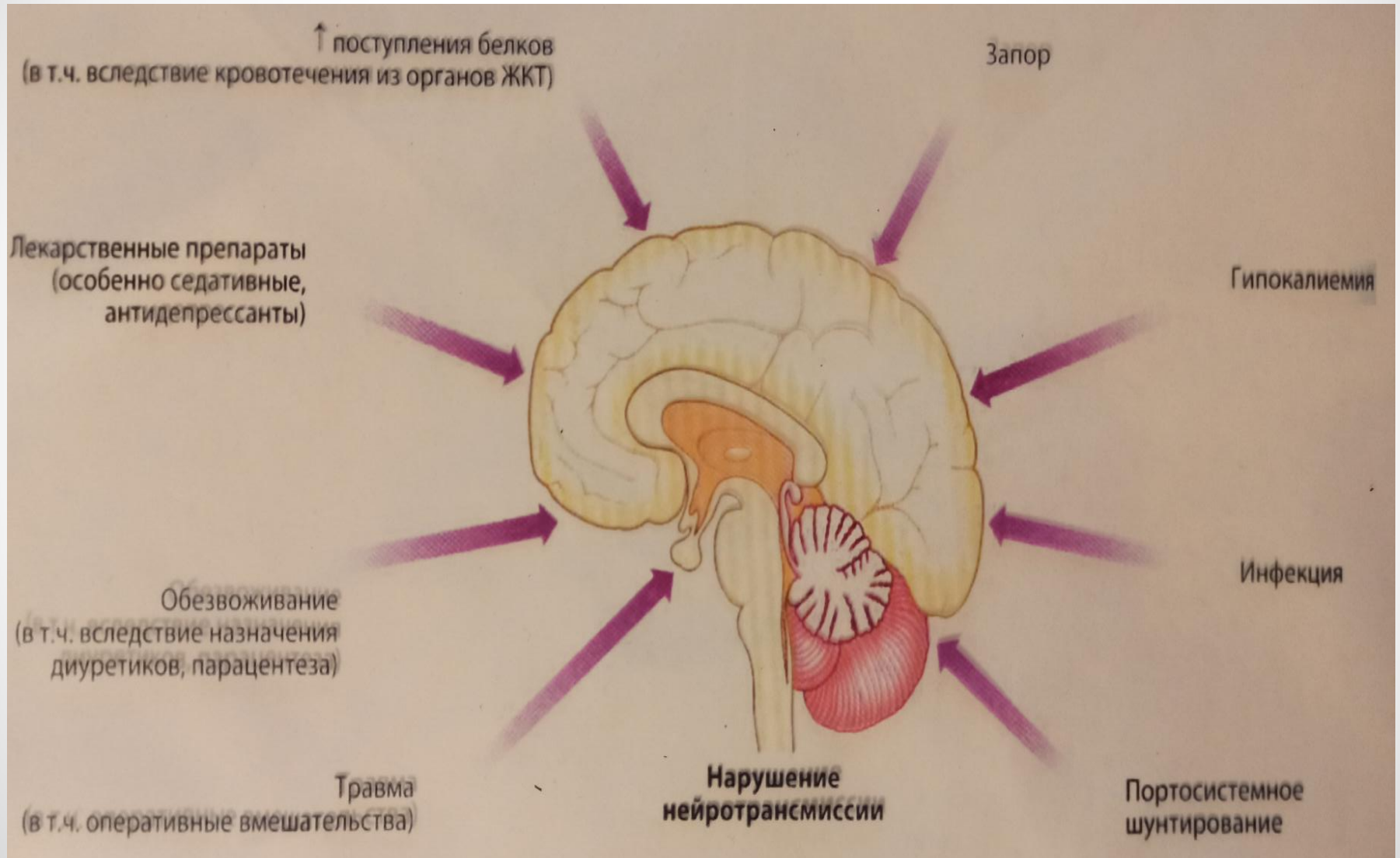
Печёночно-циркуляторная недостаточность (ПЦН) развивается за счёт шунтирования крови из портального коллектора в систему полых вен (системный кровоток) через расширенные анастомозы. Токсические метаболиты микробного пищеварения в толстой кишке поступают через анастомозы в системный кровоток, оказывая, прежде всего церебротоксическое действие (портосистемная энцефалопатия).

Патогенез ПЦН

- Церебротоксические продукты кишечного микробного метаболизма играют ведущую роль в развитии ПЦН - шунтовые индикаторы:

1. Аммиак образуется как эндогенно (30-40%) при дезаминировании аминокислот, так и поступает в кровяное русло из кишечника (70-60%) при расщеплении любых азотосодержащих веществ под действием кишечной флоры.
2. Меркаптаны, поступающие из кишечника, также являются продуктом микробного пищеварения серосодержащих аминокислот, в частности, метионина, цистеина.
3. Фенолы (ароматические спирты – фенол, индол, скатол) образуются из ароматических аминокислот под действием микробной флоры.
4. Низкомолекулярные жирные кислоты – изовалериановая, капроновая, масляная.
5. Увеличение суточного уробилина при отсутствии ПКН 2 ст. является индикатором объёма шунтируемой крови и риска развития ПЦН.
6. Накопление в крови термогенных субстанций грамотрицательной флоры ведёт к субфебрилитету, а затем и к гипертермии.

Факторы, провоцирующие развитие печеночной энцефалопатии



Тяжесть печеночной энцефалопатии

Клиническая оценка тяжести печёночной энцефалопатии

Стадия	Симптомы
I	Недостаточная концентрация внимания, смазанная речь, замедление мышления, нарушение ритма «сон-бодрствование»
II	Сонливость, можно легко разбудить, иногда агрессивное поведение, летаргия
III	Выраженная спутанность сознания, сомноленция, но реагирует на голос и боль, выраженная дезориентация
IV	Не реагирует на голос, может реагировать на болевые стимулы, утрата сознания

Признаки, характерные для ПКН

1. Нарушение инактивации биологически активных веществ:

- ↓ активности печёночной холинэстеразы, гистаминазы ведёт к накоплению в крови ацетилхолина и гистамина с последующими биологическими эффектами - ваготония с брадикардией и гипотонией, повышение секреции и моторики желудка с развитием эрозий и язв, бронхоспазм и бронхорея, кожный зуд, узкие зрачки;
- ↓ моноаминоксидазной активности с накоплением серотонина, способствующего портальной и лёгочной гипертензии и церебральной ишемии;
- накопление промежуточных метаболитов катехоламинов (ложные нейротрансмиттеры) ведёт к блокаде адренорецепторов и сопровождается мышечной гипотонией и тремором;
- ↓ синтеза ангиотензиногена в печени утяжеляет сосудистую гипотонию и повышает чувствительность к ингибиторам АПФ;
- нарушение активации кининов с повышенной сосудистой проницаемостью.

Признаки, характерные для ПЖН

2. Снижение инактивации стероидных гормонов ведёт к их накоплению и появлению соответствующих клинических симптомов:

- прогестеронов с сосудистыми звёздочками и печёночными ладонями;
- изменение вторичных половых признаков за счёт эстрогенемии у мужчин (выпадение волос, геникомастия, импотенция) и андрогенемии у женщин (гирсутизм, атрофия грудных желёз и матки, дис- и аминорея, бесплодие);
- развитие отёчного синдрома вследствие вторичного гиперальдостеронизма;

3. ↓ захвата свободного билирубина и уробилина с накоплением их в крови и нарастающей уробилинурией.

4. Нарушение депонирования и активации витаминов с последующими полигиповитаминозами.

5. Нарушение обмена: белков – гипоальбуминемия; жиров – гипохолестеринемия; углеводов – гипогликемия натощак с диабетоподобной кривой после нагрузки глюкозой из-за нарушения синтеза и запасов гликогена в печени;

6. Прогрессирующая гипокалиемия и гипомагниемия с нарастанием анемии, патологической сонливости, развитием ступора

Стадии ПКН

1 степень (компенсация) – латентная, обозначается как синдром малых признаков. Она обусловлена накоплением нейротоксинов и снижением отдельных метаболических функций:

- последствия нейротоксинов – снижение памяти, интеллекта, работоспособности, колебания настроения (апатия – раздражительность), нарушения сна (сонливость – бессонница), часто головные боли, адинамия, вегетативные расстройства (обмороки, гипергидроз);

- нарушения метаболических функций – явления гиповитаминозов: серая сухая кожа с гиперпигментацией открытых частей (шея бродяги), белые, эмалевые ногти, хейлит, лакированные губы, язык, гемералопия (куриная слепота); сосудистые знаки, иктеричность склер; снижение аппетита, непереносимость алкоголя, жирной пищи, тошнота, отрыжка, метеоризм, нарушения стула, снижение веса.

Стадии ПКН

2 стадия – субкомпенсированная характеризуется грубой неврологической симптоматикой, глобальными нарушениями детоксикации и метаболизма:

- вялость, безразличие, нарушения координации, атаксия, выраженная адинамия, атрофия мышц, мелкий тремор, гипорефлексия, нарушения равновесия (проба Ромберга), нистагм, ригидность, эпилептические припадки - вследствие токсико-метаболических нейро-, мио- и миелопатии; субфебрилитет, переходящий в гипертермию;

- метаболические нарушения в виде:

- **увеличение свободного билирубина, уробилина, снижение стеркобилина;**
- **гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипогликемия натощак;**
- **эндокринные расстройства: геникомастия у мужчин, гирсутизм у женщин;**
- **вторичный гиперальдостеронизм с отёчным синдромом; - гематологические признаки дефицита В-12;**
- **метаболический ацидоз с компенсаторной гипервентиляцией;**
- **геморрагический диатез синячково-гематомного типа.**

Стадии ПЖН

3 стадия (декомпенсация) обозначается как печёночная кома и подразделяется на 3 подстадии:

- прекома - может развиваться постепенно или внезапно (ПЦН): появляется чувство тревоги, тоски, эйфории или апатии, ухудшается ориентация, немотивированное поведение;
- угрожающая кома – спутанность сознания, дезориентация, приступы возбуждения, иногда с бредом, сменяющиеся депрессией; реакция на болевые раздражители сохранена, сухожильные рефлексы повышены, размахистый, хлопающий тремор дистальных отделов конечностей, хорейатическое подергивание мышц;
- кома – отсутствие сознания и реакции на боль, ригидность затылочных мышц, патологические рефлексы, генерализованные клонические судороги, паралич сфинктеров, остановка дыхания и сердечной деятельности.

Синдром портальной гипертензии

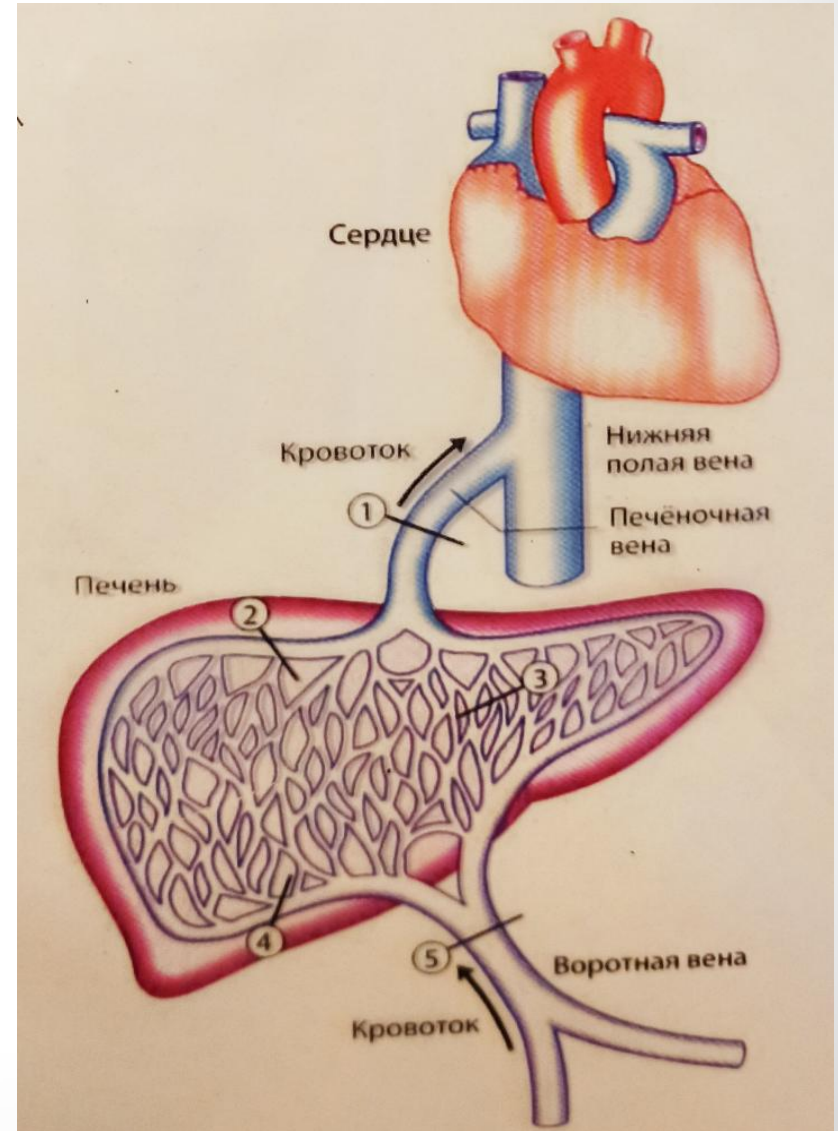
- Портальной гипертензией считается повышение давления 100 мм водяного столба (норма 40-60 мм вод.ст. или 3-5 мм рт.ст.), определяемого методом спленопортометрии.

В зависимости от локализации препятствия оттоку крови из портальной системы в нижнюю полую вену различают следующие уровни портальной гипертензии:

- **внутрипечёночный блок (85%) обусловлен в основном циррозом печени и значительно реже обширными опухолями, кистами, болезнями крови;**
- **подпечёночный блок (12-13%) связан с нарушением оттока крови по воротной вене вследствие сдавления (опухоли поджелудочной железы, кисты, метастазы), тромбозы, облитерация;**
- **надпечёночные блок (2-3%) является следствием нарушения оттока по печёночной вене и встречается при синдроме Бадда-Киари, констриктивном перикардите, пороках трёхстворки, прежде всего стеноза.**

Классификация портальной гипертензии в зависимости от локализации затруднения кровотока

1. Внепеченочная постсинусоидальная
2. Внутривенная постсинусоидальная
3. Синусоидальная
4. Внутривенная пресинусоидальная
5. Внепеченочная пресинусоидальная



Причины портальной гипертензии

1. Внепечёночные синдромы

1. Синдром Бадда-Киари

2. Внутripеченочная постсинусоидальная портальная гипертензия

1. Веноокклюдивная болезни

3. Синусоидальная портальная гипертензия

1. Цирроз*
2. Кисты печени
3. Частичная узловая трансформация печени
4. Метастазы злокачественных опухолей

4. Внутripеченочная пресинусоидальная портальная гипертензия

1. Шистосомоз*
2. Саркоидоз
3. Врожденный фиброз печени
4. Отравление винилхлоридом
5. Лекарственные препараты

5. Внепеченочная пресинусоидальная портальная гипертензия

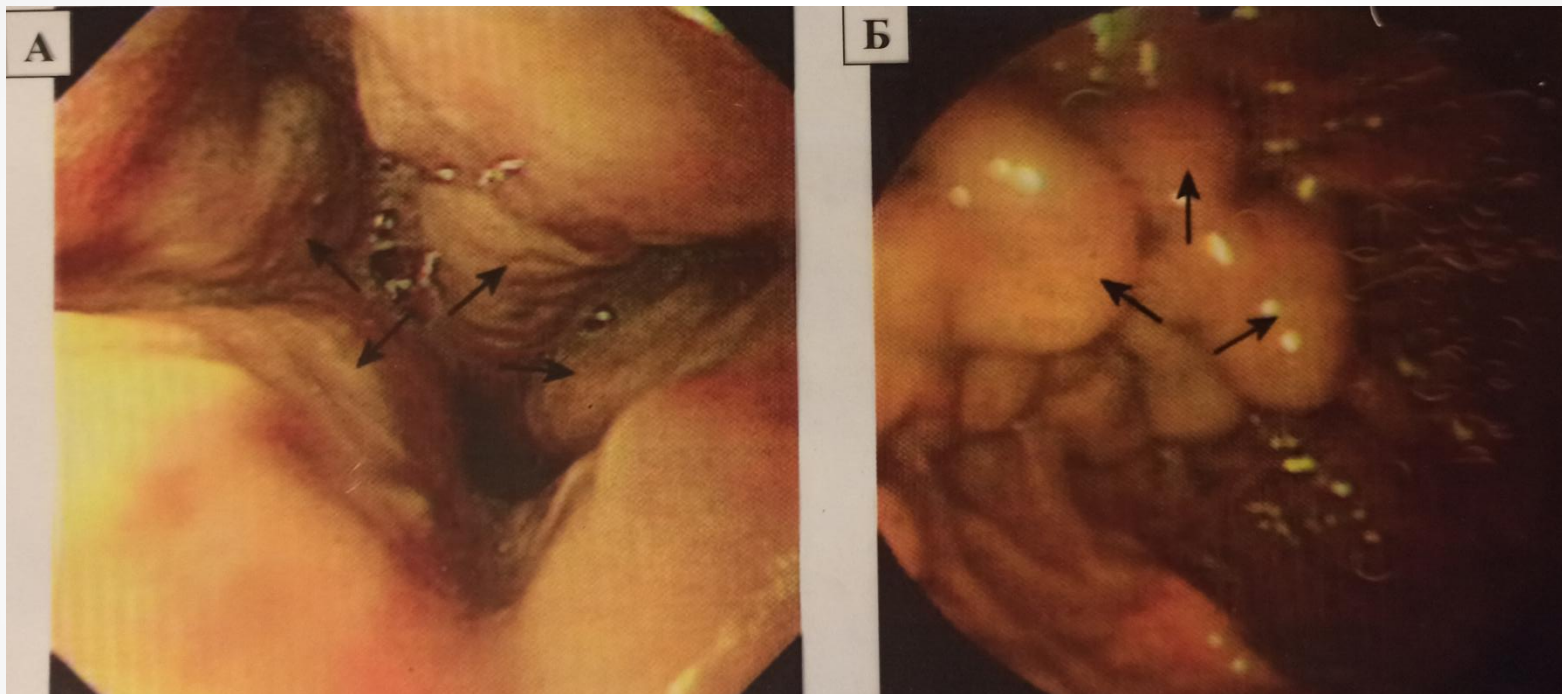
1. Тромбоз воротной вены вследствие сепсиса* (пупочного, портальная пневмония), на фоне гепркоагуляции (тромбофилические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность) или цирроза печени
2. Травмы живота или оперативные вмешательства
3. Злокачественные опухоли печени или поджелудочной железы
4. Панкреатит
5. Врожденная портальная гипертензия

* Наиболее частые причины

Осложнения портальной гипертензии

- Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, желудка или других органов (редко)
- Застойная гастропатия
- Гиперспленизм
- Асцит
- Почечная недостаточность
- Печеночная энцефалопатия

Вид варикозно-расширенных вен (указаны стрелками) пищевода при эндоскопии



А – варикозно-расширенные вены в нижней части пищевода

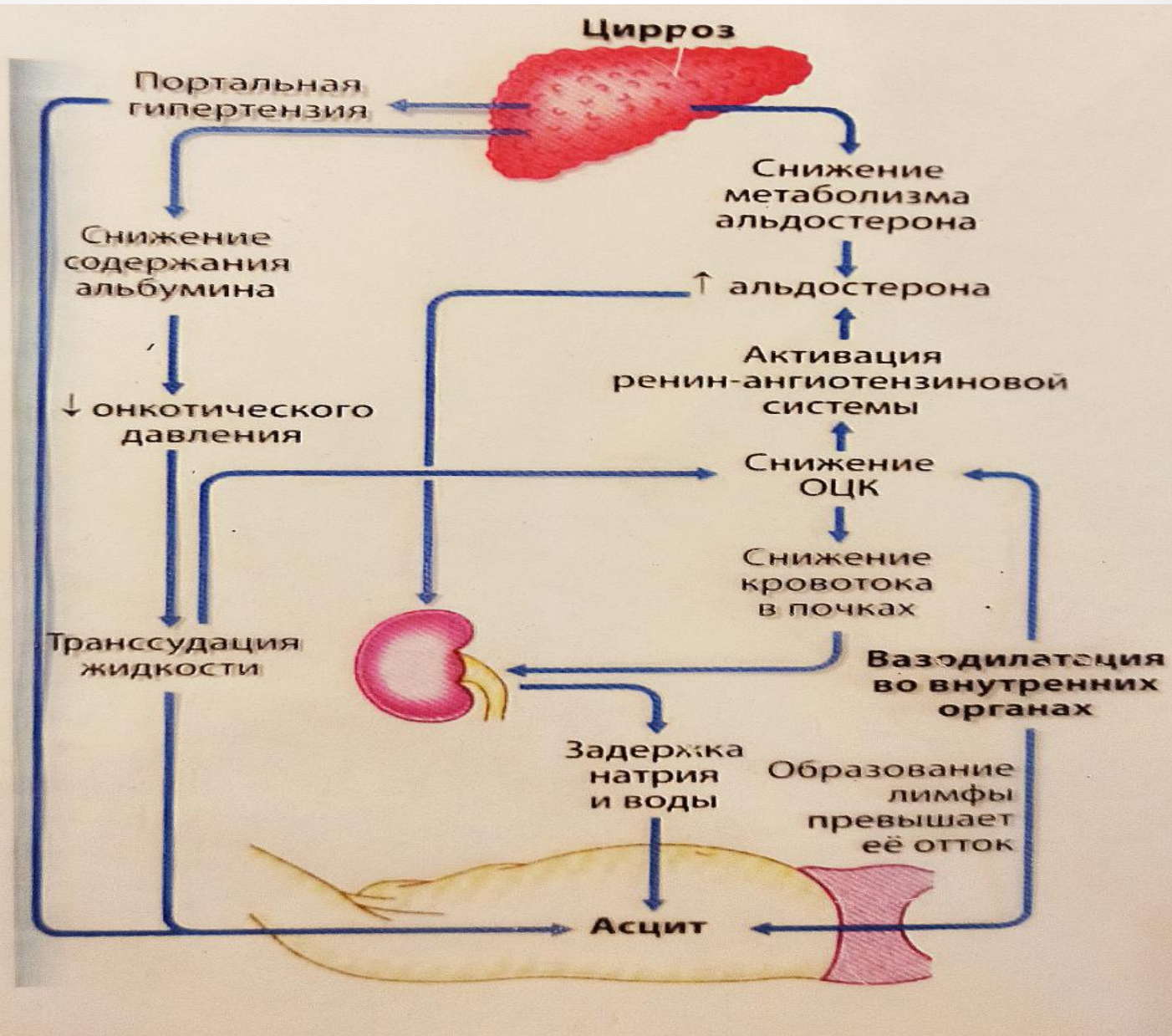
Б – варикозно-расширенные вены желудка

Отёчно-асцитический синдром

- **Наличие жидкости во внеклеточном пространстве (полостные и периферические отёки) у больных с хроническими заболеваниями печени имеют многофакторную обусловленность, что и определяет выбор адекватной терапии.**

Помимо асцита нередко наличие жидкости в плевральных полостях, чаще справа.

Патогенез асцита



Диффдиагноз отёчного синдрома

- Цирроз печени: увеличение печени – асцит – периферические отёки – одышка
- НК: одышка (застой в лёгких) - отёки – увеличение печени - асцит.
- При правожелудочковой типе НК повышается давление в нижней полой вене (неполное коллабирование её на вдохе при УЗИ), что нехарактерно для ЦП.

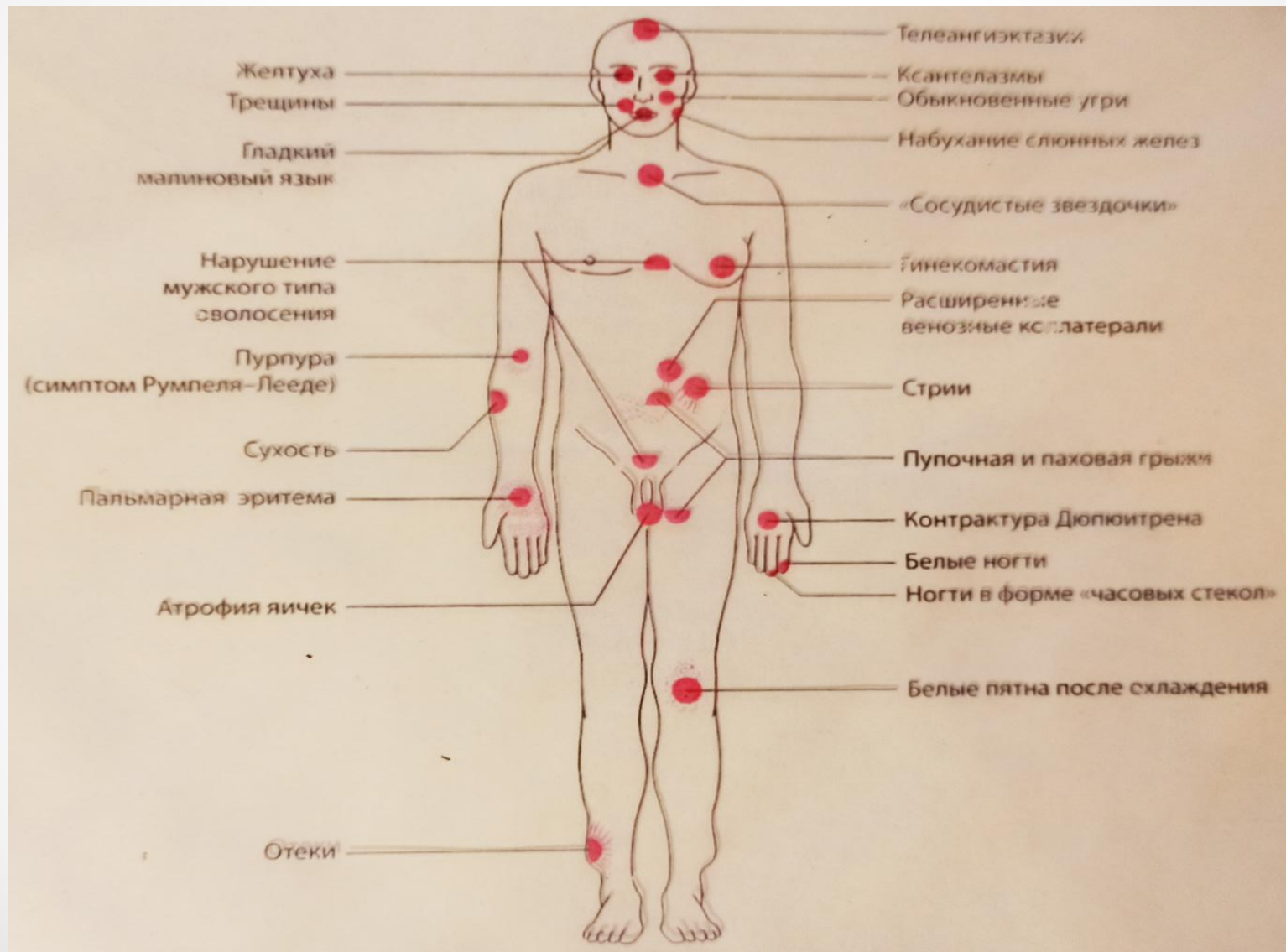
Гиперспленизм

- **Увеличение размеров селезёнки с нарушением её функции, проявляющийся:**
 - анемия макроцитарная с тенденцией к гиперхромии (увеличение MCV и MCH);
 - тромбоцитопения;
 - лейкопения с абсолютной нейтропенией и относительным лимфо- и моноцитозом.
- **Механизмы цитопении:**
 - дефицит печёночного депо и нарушения обмена B12 и реже фолиевой кислоты;
 - увеличение плацдарма (кладбища) механического внутриселезёночного кроверазрушения;
 - последствия ИВС в виде пролиферации и повышенной активности лимфомакрофагальных элементов селезёнки и антителообразования с последующим внутриклеточным гемолизом,;
 - в настоящий момент предполагается непосредственное инфицирование вирусами системы кроветворения.

Геморрагический синдром. Клинико-лабораторные проявления.

1. Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости из-за дефицита К-зависимых факторов свёртывания, чаще диагностируемого по гипопротромбинемии (снижение индекса, увеличение МНО):
 - дефицит витамина К (холестаза) с последующей коррекцией гипопротромбинемии инъекцией викасола;
 - при тяжёлой ПЖН (нарушение синтеза) с неэффективным викасолом;
 - 2 фаза ДВС синдрома – гипокоагуляция потребления.
2. Петехиально-пятнистый (синячковый) тип вследствие тромбоцитопении, часто кровоточивость слизистых – носовые, желудочно-кишечные.
3. Редко васкулитно-пурпурный тип, обусловленный иммуно-комплексным поражением сосудов – микротромбоваскулит.

Симптомы цирроза печени при непосредственном исследовании



Клиническое обследование при заболеваниях печени

