

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ

Морфо-функциональной единицей печени является шестигранная печёночная долька (500 000 долек). Паренхима дольки образована радиально расположенными балками гепатоцитов, образующих желчные капилляры, и балками эндотелиальных клеток, формирующих печёночный венозный синусоид. Синусоиды, в отличие от капилляров других органов, на 90% своей протяжённости не имеют базальной мембраны, поэтому гепатоциты, отграниченные от эндотелия щелевидным пространством Диссе (лимфатическая щель), омываются непосредственно плазмой, что способствует эффективной оксигенации. Пространства Диссе являются начальным звеном внутрипечёночной лимфатической системы. По синусоидам циркулирует смешанная артерио-венозная кровь: 75% крови поступает в печёночные дольки по воротной вене и 25% - по печёночной артерии, капилляры которой анастомозируют с синусоидами на всём их протяжении. Ток крови в синусоидах направлен от периферии к центру дольки, где расположена центральная вена дольки – начальное звено печёночной вены. По мере прохождения крови к центру напряжение кислорода в ней снижается, что делает центрлобулярные гепатоциты наиболее чувствительными к токсическим воздействиям. Центральные вены, объединяясь, образуют печёночную вену, проходящую через диафрагму и впадающую в нижнюю полую вену около правого предсердия. Печёночная вена не имеет клапанов, поэтому перепады давления в правом предсердии передаются в венозную систему печени – истинная, положительная пульсация печени при недостаточности трёхстворчатого клапана, увеличение печени при правожелудочковой недостаточности.

Щелевидное пространство между гепатоцитами обозначается как желчный капилляр. Желчные капилляры на периферии долек впадают во внутрипечёночные желчные протоки (вставочные, дуктулы, холангиолы), которые в свою очередь – в междольковые (дукты, холанги), выстланные эпителием.

В месте смыкания вершин шестигранных долек располагаются портальные поля (тракты), в которых проходят: междольковые разветвления воротной вены, печёночной артерии, междольковые желчные и лимфатические протоки, окружённые тонкой прослойкой соединительной ткани.

В количественном отношении клеточные элементы в ткани печени составляют: гепатоциты – 70%. Эндотелиальные клетки – 20%, купферовские клетки (печёночные макрофаги) – 8%, эпителий желчных протоков – 1-2% и соединительно-тканые клетки – менее 1%.

Печень играет центральную роль в поддержании динамического равновесия белков и в промежуточном обмене аминокислот. В печени образуются все альбумины (13-18 г/сутки), 75% альфа-глобулинов и 50% бета-глобулинов. Источником для синтеза белков служат аминокислоты, которые подвергаются процессам переаминирования, регулируемым трансаминазами (аланиновой, аспарагиновой), и дезаминирования. Аммиак, образующийся при окислительном дезаминировании, используется для синтеза мочевины и глутамина, основных форм выведения азота из организма.

В печени осуществляются все виды метаболизма углеводов: синтез и распад гликогена, глюконеогенез, окисление глюкозы, превращение галактозы и фруктозы в глюкозу, синтез глюкуроновой кислоты. Постоянство уровня глюкозы в крови в межпищеварительные интервалы поддерживается посредством мобилизации резервных веществ, в частности, гликогена (гликогенолиз), находящегося в печени (около 100 г) и в мышцах (300 г). Инсулин, ГКС, АКТГ увеличивают содержание гликогена в печени; адреналин, глюкагон, СТГ и тироксин стимулируют распад гликогена.

Печень принимает активное участие в процессах всасывания и метаболизма жиров. Желчные кислоты (ЖК), составная часть желчи, эмульгируют жиры, активируют панкреатическую липазу, с последующим расщеплением нейтральных жиров, оказывают бактериостатическое действие и стимулируют моторику кишечника. ЖК синтезируются из холестерина, поступают в кишечник, где обратно всасываются, находясь в постоянном кишечно-печёночном кругообороте с рециркуляцией до 5 раз в сутки. Составная часть ЖК хенодесоксихолевая кислота (80%), повреждая клеточные мембраны, оказывает цитотоксическое действие, поэтому накопление её в крови при холестатическом синдроме сопровождается вторичным цитолизом. В гепатоцитах синтезируется холестерин, триглицериды, фосфолипиды и липопротеиды. Жиры в норме составляют 5-6% веса печени. Образовавшийся холестерин (1-1,5 г/сутки) используется для синтеза цитоплазматических мембран, ЖК, стероидных гормонов. Являясь компонентом желчи, холестерин поступает в кишечник (2 г/сутки), где подвергается обратному всасыванию (1,5 г/сутки) и лишь 0,5 г выделяется с калом. Назначение комплексонов холестерина и ЖК снижает их обратное всасывание, что используется при лечении холестаза и гиперхолестеринемий (атеросклероза). Холестерин, ЖК и фосфолипиды выделяются гепатоцитами в виде специфического макромолекулярного комплекса - мицеллы, поддерживающего холестерин в водорастворимом состоянии.

Связанный билирубин является третьим компонентом желчи. В сутки в печение образуется не менее 400 мг связанного билирубина (400-500 мг). Основным источником билирубина являются молекулы гема, подвергающиеся соответствующим превращениям в клетках ретикуло-макрофагальной системы (печень, селезёнка, костный мозг) с образованием свободного билирубина. Ежедневное образование 220 мг (200-250 мг) свободного билирубина является следствием распада 1% циркулирующих эритроцитов, костно-мозговых элементов (незавершённый эритропоэз), других гемосодержащих веществ (миоглобин), а также гиперпродукции гема по отношению к глобину (шунтовый билирубин). Транспортную функцию свободного билирубина в крови выполняют альбумины, в связи с чем свободный билирубин не фильтруется в клубочках и не поступает в мочу. Гепатоциты захватывают, конъюгируют (присоединяют глюкуроновую кислоту), превращая его в связанный, и экскретируют связанный билирубин в желчные капилляры. Связанный билирубин фильтруется в клубочках и при превышении им почечного порога (40 мкмоль/литр) поступают в мочу, окрашивая её (желчные пигменты). В кишечнике связанный билирубин трансформируется в нерастворимую фракцию – стеркобилин (200 мг/сутки), придающий окраску калу, и в растворимую фракцию – уробилин (200 мг/сутки), подвергающийся обратному всасыванию в кишечнике в систему воротной вены. Уробилин возвращается по воротной вене в печень (180 мг/сутки), где захватывается, превращаясь в связанный билирубин. Однако 10% уробилина (20 мг/сутки), всосавшегося в кишечнике, по порто-кавальным анастомозам, функционирующим и в норме, минует печень, поступает в системный кровоток и выделяется с мочой (20 мг/сутки). В связи с низкой разрешающей способностью качественного метода определения уробилина (более 30 мг/сутки) он в норме в моче не определяется. Однако при количественном измерении он определяется с соотношением суточного уробилина к стеркобилину – 1/10. Печень способна утилизировать в 2-3 раза большее, чем в норме, количество уробилина, поступающего по воротной вене, и только при ПЖН 2 степени он проникает в системный кровоток и в мочу, увеличивая соотношение уробилин/стеркобилин. Поэтому при достаточной функции печени, увеличение суточного уробилина отражает объём порто-кавального шунтирования. При ЦП чаще выявляются сочетанные причины уробилинурии.

Печень играет ведущую роль в детоксикации промежуточных продуктов пищеварения и бактериального метаболизма в кишечнике: аммиака, фенола, крезола, скатола, индола, низкомолекулярных жирных кислот (масляной, валериановой, капроновой), ароматических (триптофан, тирозин) и серосодержащих (метионин, цистеин) аминокислот. Печень принимает активное

участие в инактивации биологически активных веществ: биогенных аминов и медиаторов (гистамина, серотонина, ацетилхолина, катехоламинов, кининов, простагландинов), гормонов (эстрогенов, гестагенов, андрогенов, альдостерона). Многие лекарственные препараты, в частности, стероидной структуры – сердечные гликозиды, алколоиды подвергаются в печени гидролизу, что необходимо учитывать в выборе их доз при недостаточности функции печени. В печени синтезируется альфа-глобулин – ангиотензиноген.

Печень принимает активное участие во всасывании, депонировании и метаболизме витаминов. Витамины А, Д, Е и К, являясь жирорастворимыми, требуют для всасывания присутствие ЖК. Участие печени в обмене витаминов связано с превращением их в коферменты и депонированием. Депо В-12 расходуется при прекращении поступления его в течение 3-5 лет, фолиевой кислоты – 3-4 месяцев, с соответствующим укорочением сроков при поражении печени.

В печени происходит синтез транспортных белков железа (трансферрина и апоферритина) и депонирование его в гепатоцитах и клетках макрофагальной системы в виде металлопротеинов (гемосидерина и ферритина).

Практически все факторы свёртывающей системы являются ферментами синтезируемыми в печени с использованием витамина К (К-зависимые). Наименее устойчив синтез II, VII, IX и X факторов.

Острые и хронические заболевания печени сопровождаются нарушениями целого ряда функций, что служит целям индикации характера и выраженности поражения печени.

## **ПЕЧЁНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ**

Диагностика заболеваний печени основана на выявлении характера, выраженности, интеграции и хронологической последовательности развития клинико-функциональных синдромов, представляющих собой сочетание анамнестических, физикальных и лабораторно-инструментальных признаков, объединённых единым звеном патогенеза. Необходима определённая совокупность патогномоничных, используемых для обоснования диагноза и делающих его достоверным. Отсутствие какого-либо из них переводит диагноз в разряд вероятных, диктуя необходимость дифференциации с синдромоподобными заболеваниями. Для обоснования диагноза ХГ помимо установления этиологического фактора требуется наличие иммунно-воспалительного, цитолитического, холестатического синдромов. Присутствие печёночной недостаточности, геморрагического и отёчно-асцитического синдромов,

гиперспленизма не является обязательным для обоснования диагноза. Присутствие только цитолитического синдрома требует исключения, прежде всего острых вирусных или токсических поражений, при холестатическом синдром – причин внепечёночного холестаза. Для ЦП патогномоничными являются портальная гипертензия, стойкие печёчно-клеточная недостаточность 2-3 степени и асцит.

## 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 цитоллиз), но характеризуются повышенной проницаемостью мембран и нарушением их функции с последующим восстановлением при устранении повреждающего фактора. Необходимо разграничение непосредственных проявлений цитолиза от его последствий - сокращения объёма функциональных единиц (печёчно-клеточной недостаточности), то есть цитолитический синдром сопровождается развитием или утяжелением печёночной недостаточности, но неравнозначен ей.

Основой диагностики синдрома являются биохимические методы, позволяющие быстро и в ранние сроки выявить цитоллиз по поступлению содержимого гепатоцитов в кровь.

1. Увеличение индикаторных ферментов – ЛДГ-5; АЛТ и АСТ (при соотношении АЛТ к АСТ более 1). Спецификой токсического цитолиза является преобладающий рост ГГТП (гамма-глутамин-транс-пептидазы). Умеренный рост ЩФТ (щелочной фосфатазы) является сопутствующим.
2. Увеличение связанного билирубина, уровень которого быстро нарастает пропорционально цитолизу, обуславливая выраженность шафрановой желтухи, но и быстро снижается при прекращении цитолиза. Превышение связанным билирубином почечного порога (40 мкмоль/л) ведёт к окрашиванию мочи (желчные пигменты). Возможен изолированный рост ферментов без достоверного увеличения связанного билирубина.
3. Нередко умеренное увеличение сывороточного железа из-за распада белково-железистых соединений печёночного депо (гемосидерин).

Учитывая этиопатогенетические механизмы, возможна следующая группировка причин, вызывающих цитоллиз, что является основой диагностического поиска.

1. Вирусобусловленный цитоллиз:

- ✓ вирусы гепатитов, вызывая защитный иммунный ответ организма (антитела, №К-клетки) в стадию размножения (репликации), ведут к иммунному лизису вирусинфицированных гепатоцитов, то есть организм освобождается от вирусов ценой цитолиза; поэтому необходимо выявление меток репликации вирусов, что позволяет связать цитолиз с конкретным вирусом; стадия интеграции вируса гепатита В цитолизом не сопровождается;
- ✓ вирус гепатита Д обладает прямым цитолитическим эффектом, что обуславливает выраженный цитолиз при его репликации.

2. Аутоиммунный цитолиз связан, в частности, с дефектом Т-супрессорной системы:

- ✓ врождённым - аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени со спонтанной (значительный дефект) или экзогенно спровоцированной (умеренный дефект) аутоагрессией, когда поступление аутоантигена ведёт к неконтролируемой выработке аутоантител, агрессии LE-клеток, диктующих назначение глюкокортикоидов или цитостатиков. Диагноз аутоиммунного гепатита правомочен при отсутствии меток вирусов.
- ✓ приобретённом - обусловленным поражением Т-супрессоров и макрофагов вирусами гепатита В, С и Д, поэтому назначение глюкокортикоидов, не подавляющих репликацию вирусов, а лишь уменьшающих защитный цитолиз, противопоказано или резко ограничено.

3. Токсический цитолиз:

- ✓ дозозависимый цитолиз – наглядным примером является этанол, безусловно токсическая доза которого (240г), прогрессивно снижается при хроническом алкоголизме вследствие жирового гепатоза; аналогично действие промышленных и бытовых токсинов (хлорированные углеводы, производные бензола, инсектициды, дефолианты); дозозависимый эффект также присущ цитостатической терапии.
- ✓ дозозависимый цитолиз (идиосинক্রазия) обусловлен индивидуальной чувствительностью клеток, связанной с неполноценностью её мембран и органоидов; наиболее частой причиной его является применение гепатотропных лекарственных препаратов.

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

- ✓ вследствие накопления в крови токсических фракций желчных кислот при длительном холестазе любой этиологии;
- ✓ при накоплении токсических метаболитов – печёночная недостаточность, сахарный диабет;
- ✓ при инфекционных процессах, дисбактериозе кишечника;
- ✓ опухолевый цитолиз при первичном раке печени (гепатома) или вторичном (метастатическом).

## 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.

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:

А) желчекаменная болезнь – болевой холестаз;

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

Следует отметить, что при внепечёночном холестазах пролиферация эпителия протоков (митогенное влияние желчных кислот), дегенерация и некроз гепатоцитов развиваются уже через 36 часов после обтурации. При этом острая обтурация может сопровождаться увеличением активности АЛТ и АСТ более чем в 10 раз (как при остром вирусном гепатите). Локализовать уровень поражения (вне- и внутрипечёночного) помогают: эндоскопия, ЭРХПГ, ЧЧХГ, холесцинтиграфия, магнито-резонансная холангиография.

2. Внутрипечёночный холестаз. Причины внутрипечёночного холестаза не всегда очевидны: первичный билиарный цирроз, лекарственный гепатит, первичный склерозирующий холангит, вирусы (чаще С), алкоголь, аутоиммунный гепатит. В настоящее время в классификации хронических гепатитов отсутствует понятие хронического холестатического гепатита, а указывается конкретная нозология холестатического синдрома.

А) внутриканальцевый холестаз вследствие иммуно-воспалительного поражения междольковых и внутридольковых (вставочных) желчных протоков – первичный билиарный цирроз, реже лекарственные, редко вирусные и аутоиммунные гепатиты. Повышенная проницаемость и регургитация желчи ведут к поступлению её компонентов в кровь;

Б) внутриклеточный холестаз, в основе которого лежат парциальные, последовательные нарушения метаболизма, внутриклеточного транспорта и экскреции компонентов желчи из гепатоцита в желчный капилляр. Происходит сбрасывание компонентов желчи через синусоидальный полюс гепатоцита в пространство Диссе и кровь (парахолия). Наблюдается определённая последовательность холестаза. Чаще инициально нарушается экскреция холестерина, затем желчных кислот и в последнюю очередь связанного билирубина с их накоплением в крови (зуд задолго предшествует желтухе). Причинами внутриклеточного холестаза могут являться лекарственные препараты, первичный билиарный цирроз, реже вирусные гепатиты, алкоголь.

Несмотря на разные уровни холестаза основные клинико-биохимические проявления его однотипны и складываются из последствий накопления

компонентов желчи в крови (холемия) и нарушений функции кишечника при её отсутствии (ахолия).

### 1. Холемия.

А) нарушение экскреции холестерина ведёт к гиперхолестеринемии, внутриклеточному (ксантелазмы) и подкожному (ксантомы) отложению холестерина, являющемуся внешним маркёром хронического холестаза. Выявляются плоские или возвышающиеся образования мягкие, жёлтого цвета вокруг глаз, на ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди и спине. Реже туберозные ксантомы (в виде бугорков) – в области крупных суставов на разгибательной поверхности, ягодицах. При устранении причин холестаза или снижении уровня холестерина (печёчно-клеточная недостаточность) они могут подвергаться обратному развитию.

Б) поступление желчных кислот в кровь сопровождается диффузным зудом, меланозом кожи, эмоциональной лабильностью, бессонницей брадикардией с экстрасистолией, гипотонией и вторичным цитолизом. Увеличение холеглицина в крови отражает степень холемии.

В) механическая желтуха обусловлена накоплением связанного билирубина в крови с окрашиванием мочи (желчные пигменты). В зависимости от длительности и постоянства холестаза можно выделить оттенки желтушного окрашивания: шафрановый – при остром, перемежающемся холестазе (желче-каменная болезнь); зеленоватый - присущий постоянной, затяжной обтурации (опухоль) и тёмно-оливковый - при длительном внутripечёчном холестазе (первичный билиарный цирроз, лекарственные гепатиты, первичный склерозирующий халангит).

Г) увеличение маркёров холестаза – ЩФТ и ГГТП, а также лейцинаминопептидазы и 5-нуклеотидазы. Необходимо разграничение печёночной и костной фракции ЩФТ при её повышении.

### 2. Ахолия.

А) снижение поступления связанного билирубина в кишечник и соответственно образования стеркобилина ведёт к обесцвечиванию кала и уменьшению или отсутствию уробилина в моче. Полное обесцвечивание кала требует исключения внепечёчного холестаза.

Б) уменьшение поступления желчных кислот ведёт к нарушению эмульгирования и расщепления нейтральных жиров с увеличением содержания их в кале (стеаторея) более 5% от съеденного или 5 г сутки.

В) нарушение всасывания жирорастворимых витаминов: А – куриная слепота (гемералопия), нарушение эпителизации; Д; Е – нарушение эпителизации, антиоксидантной защиты, бесплодие; К.

Г) билиарный ревматизм - условное обозначение комплекса клинических проявлений поражений костно-суставной системы: остеопороз, оссалгии, разрушение зубов, редко остеомаляции (спонтанные переломы), артралгии, артрозо-артриты, возникающие вследствие:

- снижение всасывания Са в кишечнике из-за его связывания нейтральными жирами (нерастворимые мыла) с последующей декальцификацией костей и гипокальциемией;



- снижение всасывания витамина Д;
  - активация остеокластов (костных макрофагов) желчными кислотами и уменьшение пролиферации остеобластов под действием билирубина.
- Д) геморрагический диатез синячково-гематомного типа из-за нарушения всасывания витамина К со снижением синтеза в печени К-зависимых факторов свёртывания (гипопротромбинемия, увеличение МНО). Инъекция викасола исправляет гипопротромбинемию. Дополнительным фактором кровоточивости является повреждающее действие желчных кислот на эндотелий и тромбоциты.

## **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. При иммунообусловленных гепатитах (АИГ, ПБЦ) выраженность изменений отражает степень аутоагрессии, зависящей от дефекта Т-супрессорной системы. Присутствие ИВС является обязательным критерием хронизации процесса.

Указанные процессы сопровождаются рядом физикально-инструментальных, биохимических и иммунологических проявлений, позволяющих не только диагностировать ИВС, но и установить его этиологическую обусловленность. Кроме того, выраженность ИВС является критерием степени активности хронического гепатита и обуславливает ряд печёночных (цитоллиз, холестаза) и внепечёночных проявлений.

1. Проплиферация и миграция иммунокомпетентных клеток проявляется в гепато-спленомегалии и лимфоаденопатии:

А) увеличение печени обусловлено, в частности, лимфо-, плазмо-, моно-, гистиоцитарной инфильтрацией, что является морфологическим критерием ХГ и отражает активность этиологического фактора. В связи с этим при исследовании пункционного биопата, необходимого для дифференциальной диагностики, устанавливается не только хронизация процесса, но и степень гистологической активности иммунных клеток в ответ на повреждающий фактор – интенсивность репликации вируса в гепатоцитах или степень аутоагрессии. Чаще

морфологические изменения в биопатах неоднородны, поэтому учитывается их наибольшая выраженность.

1 степень гистологической активности характеризуется лимфо-макрофагальной инфильтрацией в основном портальных трактов без разрушения терминальной пластины (персистирующий гепатит старой классификации); возможны отдельные скопления иммунных клеток внутри долек (лобулярный гепатит старой классификации). 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 лимфо-макрофагального инфильтрата в дольку по направлению к центру с заполнением мезенхимальными клетками пространства Диссе и просвета синусоидов. Некрозы гепатоцитов на границе дольки с портальным трактом (перипортальные) обозначаются как ступенчатые. В их зоне выявляются агрессивные лимфоциты (№К-клетки), внедряющиеся в цитоплазму гепатоцитов. 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.

На месте лимфо-гистиоцитарных инфильтратов и некрозов формируется соединительная ткань, отражая собой предшествующие поражения. Слабая степень фиброза характеризуется портальной и перипортальной его локализацией, умеренная – наличием порто-портальных фиброзных тяжей и тяжёлая – порто-центральными септами, более значимыми в перспективе развития цирроза печени.

Б) повышение активности мезенхимальных элементов селезёнки предшествует увеличению её размеров, в связи, с чем сцинтиграфия позволяет в более ранние, чем УЗИ, сроки и с большей достоверностью выявить наличие ИВС. Накопление изотопа в селезёнке (более 15% от общей активности) отражает интенсивность макрофагального поглощения, нарастающего параллельно мезенхимальной активности, и позволяет лишь предположить хронизацию процесса.

В) лимфоаденопатия отражает антигеноиндуцированную плазмноклеточную пролиферацию, особенно выраженную при АИГ и менее постоянную при ПБЦ.

2. Стойкая диспротеинемия, наблюдаемая при ХГ, обусловлена в основном гиперпродукцией антител, представляющих собой гамма-глобулиновую фракцию:

А) косвенным отражением увеличения фракции крупнодисперсных белков является ускоренное СОЭ, положительные формоловая, тимоловая, сулемовая пробы, ложноположительная РВ;

Б) увеличение фракции гамма-глобулинов при электрофорезе белков плазмы параллельно активности ИВС;

В) увеличение общих иммуноглобулинов М при клинике внутрпечёночного холестаза предполагает ПБЦ.

3. Наличие противовирусных антител является свидетельством контакта с вирусом:

А) при гепатите В выявляются антитела к поверхностному антигену (анти-НВsАg или НВsАb). Обнаружение их при отсутствии меток репликации вируса указывает на перенесенный контакт с вирусом, выздоровление и абсолютный или относительный вторичный иммунитет (20% населения Москвы). Аналогично их появление после вакцинации. Однако поствакционный иммунитет менее длителен (5-10 лет), что требует контроля их титра для определения сроков ревакцинации. Наличие антител к ядерному антигену (анти-НВсАg или НВсАb) из класса иммуноглобулинов М указывает на репликацию вируса и требует определение ДНК-НВV, так как эти антитела могут сохраняться в сыворотке от нескольких месяцев до 1 года после перенесенного острого гепатита В. Наличие НВс-антител только из класса иммуноглобулинов G скорее служат маркёром перенесенной инфекции.

Б) Обнаружение антител к вирусам гепатита С (анти-НСV) в связи с очень высоким риском хронизации процесса (80%) требует определения РНК вирусов, указывающих на репликацию. Отсутствие РНК при наличии антител может быть связано с элиминацией вируса после перенесенной инфекции, реже с низким уровнем виремии (ниже порога чувствительности ПЦР).

В) обнаружение антител к вирусу D (анти-НDV) из класса иммуноглобулинов М предполагает его репликацию с последующим подтверждением по РНК-НDV. Персистенция этих антител коррелирует с активностью НDV инфекции и повреждением печени.

Персистенция полного набора антител вирусов с образованием иммунных комплексов стимулирует пролиферацию макрофагальных элементов мезенхимы селезёнки, а также может вести к иммунокомплексному поражению почек по типу гломерулонефрита.

4. Трактовка патогенетической роли аутоантител в формировании хронических заболеваний печени не однозначна. С одной стороны декларируется безусловно цитолитическое действие всего выявляемого спектра аутоантител. С другой стороны аутоантитела подразделяются на две группы: аутоантитела-свидетели, выполняющие санитарную функцию, и аутоантитела-агрессоры, отражающие дефект Т-супрессорной системы.

А) аутоантитела-свидетели отражают естественную реакцию иммунной системы на поступление антигенных детерминант при повреждении клеточных структур любой этиологии и направлены на элиминацию крупномолекулярных структур деструкции. Учитывая естественную гибель клеток, они обнаруживаются и в норме, увеличиваясь в острый период повреждения. При полноценной функции Т-супрессоров выработка их тормозится по мере уменьшения аутоантигенного стимула. Как правило, они низкого титра и направлены к поверхностным клеточным структурам – к поверхностному липопротеину, антимиохондриальные и не имеют полиорганной направленности.

Б) аутоантитела-агрессоры образуются при врожденной или приобретённой 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. Характерно увеличение антител к глубоким клеточным структурам: антитела к ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ) с обнаружением LE-клеток в периферической крови - АИГ, реже ПБЦ; антитела к внутренней мембране митохондрий эпителия протоков (ПБЦ). Нередко широкий спектр аутоантител с клиническими и лабораторными проявлениями, что отражает глубокий и распространённый дефект Т-супрессорной системы. В клинической картине присутствие и значимость аутоиммунного компонента устанавливается по органным и системным проявлениям: антитела к синовиальным (артриты) и серозным (полисерозиты) оболочкам; к экзокринным (сухой синдром Шегрена – поражение слюнных и слёзных желёз) и эндокринным (аутоиммунный тиреоидит) железам; к клеткам крови с положительной реакцией Кумбса

(иммунные цитопении); к эпителию кишечника (язвенный колит), а также васкулиты, дерматиты, альвеолиты, миокардит.

Однако, в настоящее время, полисистемные проявления при хронических вирусных гепатитах чаще рассматриваются как вирусиндуцированные поражения. Распространённое инфицирование вирусами разных органов и тканей сопровождается последующей реакцией иммунной системы, направленной на искоренение вируса с образованием иммунных инфильтратов.

Следующие синдромы могут быть сопутствующими при хронических гепатитах или являться обоснованием диагноза – цирроз печени.

## **ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПН)**

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

Печёчно-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). Учитывая лишь частичную обратимость цитолиза, ПКН неуклонно прогрессирует (стадийность) от эпизодов при обострении ХГ до стойких проявлений при сокращении массы функционирующей паренхимы в 1,5-2 раза (цирроз печени). Снижение детоксикационной функции печени сочетается с угнетением метаболической (эндогенной) функции.

Печёчно-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 (порто-системная энцефалопатия). В случае достаточной функции печени рециркуляция крови через печёчные артерии снижает уровень токсинов в крови до субнормального уровня при сохранении выраженной энцефалопатии (ложная). ПЦН чаще развивается остро после экзогенных провокаций (экзогенная), увеличивающих образование церебротоксических метаболитов в кишечнике, прежде всего из белка и аминокислот: пищеводно-желудочные кровотечения, избыточное употребление белка, пищевых токсинов, пищевые токсико-инфекции, дисбактериоз. При этом нередко присоединяются индикаторы цитолиза (вторичного).

В чистом виде ПКН развивается как при острых поражениях печёночной паренхимы (острый вирусный гепатит, токсические поражения), так и при начальных рецидивах хронических гепатитов. ПЦН формируется параллельно портальной гипертензии, поэтому при циррозах печени преобладают смешанные варианты, когда на фоне неуклонно прогрессирующей ПКН возникают эпизоды ПЦН, поддающиеся коррекции.

### Патогенез

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. Гемотрансфузии служат дополнительным источником аммиака, увеличивая на треть концентрацию его в крови при переливании 250 мл крови. Верхняя граница нормы составляет 100 мкг% или 35 мкмоль/л. Косвенным отражением его накопления является снижение мочевины (ниже 2 ммоль/л), продукта обезвреживания аммиака в печени.
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.

Следует отметить, что указанные вещества помимо выраженного церебротоксического эффекта оказывают гепатодепрессивный и цитолитический эффект (вторичный цитолиз), утяжеляя ПКН.

4. Низкомолекулярные жирные кислоты – изовалериановая, капроновая, масляная. В частности, гаммааминомасляная, образующаяся в кишечнике снижает чувствительность рецепторов нервной клетки к медиаторам, повышая чувствительность к седативным препаратам, что необходимо учитывать при лечении печёночных больных.
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, что требует дифференциации с воспалительными процессами, так как назначение

антибактериальной терапии помимо отсутствия эффекта ведёт к утяжелению дисбактериоза.

Следующие признаки более характерны для ПКН.

1. Нарушение инактивации биологически активных веществ:

А) снижение 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;

Б) снижение моноаминоксидазной активности с накоплением серотонина, способствующего портальной и лёгочной гипертензии и церебральной ишемии;

В) накопление промежуточных метаболитов катехоламинов (ложные нейротрансмиттеры) ведёт к блокаде адренорецепторов и сопровождается мышечной гипотонией и тремором;

Г) снижение синтеза ангиотензиногена в печени утяжеляет сосудистую гипотонию и повышает чувствительность к ингибиторам АПФ;

Д) нарушение активации кининов с повышенной сосудистой проницаемостью.

Накопление активности вазодилатирующих и снижение синтеза вазопрессорных биологически активных веществ ведут к падению АД и коллапсу.

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

А) прогестеронов с сосудистыми звёздочками и печёночными ладонями;

Б) 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);

В) развитие отёчного синдрома вследствие вторичного гиперальдостеронизма;

Г) снижение инактивации гликозидов наперстянки.

2. Снижение захвата свободного билирубина и уробилина с накоплением их в крови и нарастающей уробилинурией.

3. Нарушение депонирования и активации витаминов с последующими полигиповитаминозами.

5) Нарушение обмена:

А) белков – гипоальбуминемия;

Б) жиров – гипохолестеринемия;

Г) углеводов - гипогликемия натощак с диабетоподобной кривой после нагрузки глюкозой из-за нарушения синтеза и запасов гликогена в печени; более чувствительна и специфична нагрузка галактозой - после приёма 40г её с мочой выделяется за 6 часов более 3 г.

6) Накопление органических кислот (пировиноградной, молочной, янтарной, альфа-кетоглutarовой) и их метаболитов (ацетона, бутиленгликоля) ведёт к ацидозу с глубоким шумным дыханием Кассмауля (ацидотическим).

7) Нарушение синтеза факторов свёртывания ведёт к гипокоагуляции с геморрагическим синдромом синячково-гематомного типа – гипопротромбинемия не исправляется инъекцией викасола.

8) Прогрессирующая гипокалиемия и гипомагниемия сопровождаются нарастанием анемии, патологической сонливости, ступору. Гипокалиемия, приводя к внутриклеточному ацидозу, снижает запасы гликогена, антитоксическую функцию и увеличивает продукцию аммиака, что может привести к прогрессированию ПКН после чрезмерного диуреза и выпуска асцитической жидкости.

ПКН по своей выраженности подразделяется на 3 стадии:

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

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

Б) 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.



Лабораторные критерии: снижение печёночной холинэстеразы, положительный тест с галактозой.

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

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

Б) метаболические нарушения в виде:

- увеличение свободного билирубина, уробилина, снижение стеркобилина;
- гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, гипогликемия натошак;
- 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.

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

А) прекома - может развиваться постепенно или внезапно (ПЦН): появляется чувство тревоги, тоски, эйфории или апатии, ухудшается ориентация, немотивированное поведение;

Б) угрожающая кома – спутанность сознания, дезориентация, приступы возбуждения, иногда с бредом, сменяющиеся депрессией; реакция на болевые раздражители сохранена, сухожильные рефлексы повышены, размашистый, хлопающий тремор дистальных отделов конечностей, хорейатическое подёргивание мышц;

В) кома – отсутствие сознания и реакции на боль, ригидность затылочных мышц, патологические рефлексы, генерализованные клонические судороги, паралич сфинктеров, остановка дыхания и сердечной деятельности.

## **ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

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 (опухоль поджелудочной железы, кисты, метастазы), тромбозы, облитерация;
- надпечёночный блок (2-3%) является следствием нарушения оттока по печёночной вене и встречается при синдроме Бадда-Киари, констриктивном перикардите, пороках трёхстворки, прежде всего стеноза.

Наиболее высокий уровень давления достигается при подпечёночном блоке.

Следующие анатомо-функциональные факторы ведут к повышению давления в портальной системе при хронических заболеваниях печени:

А) пресинусоидальный блок – сдавление междольковых разветвлений воротной вены иммуно-воспалительными инфильтратами с последующим фиброзом; при преобладании этого компонента (чаще ХГ) портальная гипертензия развивается раньше, асцит – позже и редко обратим;

Б) постсинусоидальный блок - сдавление центральной вены долики при центрлобулярных некрозах и воспалении или узлами регенерирующих гепатоцитов чаще при токсических (этаноловых) повреждениях; блокада оттока крови из синусоидов ведёт к повышению давления в них с большим образованием лимфы в пространствах Диссе, превышающем дренажную способность лимфатической системы; асцит развивается раньше и нередко обратим, портальная гипертензия – позже;

В) синусоидальный блок - вследствие пролиферации эндотелия и купферовских слеток; существенное значение имеет увеличение концентрации серотонина, ведущее к сокращению синусоидов и спазму гладкомышечных сфинктеров воротной вены, коррегируемое антисеротониновыми препаратами.

Наиболее ранним косвенным свидетельством портальной гипертензии является расширение при УЗИ основного ствола и внутрипечёночных ветвей воротной и селезёночной вен. Затруднение оттока по воротной вене ведёт к варикозному расширению анастомозов (функционирующих и в норме – сброс до 10% крови), обеспечивающих большой сброс крови в обход печени в бассейн верхней и нижней полых вен. Клинически значимыми являются следующие порто-кавальные анастомозы между:

- кардиальными венами желудка (воротная вена) и венами пищевода (верхняя полая вена), выявляемые при рентгеноскопии контрастированного пищевода (округлые тени, выдающиеся в просвет) и визуально при эзофагогастроскопии;
- верхнегеморроидальными (воротная вена) и средне- и нижнегеморроидальными (нижняя полая вена), определяемыми в виде внутренних геморроидальных узлов; следует отметить, что удаление их при кровотечении способствует росту портальной гипертензии и появлению пищеводных кровотечений;
- пупочной веной (воротная вена) и венами брюшной стенки (верхняя и нижняя полые вены – голова Медузы, что необходимо учитывать при выборе места парацентеза (кровотечения).

Синдром нарушенного всасывания в кишечнике является следствием портальной гипертензии и ранним клиническим проявлением его является метеоризм. Он возникает из-за нарушения обмена газов между кровью и тонкой кишкой и предшествует асциту (дождю предшествует ветер). Накопление асцита способствует портальной гипертензии.

Провоцирующим фактором кровотечений из расширенных анастомозов являются портальные кризы, возникающие при повышении внутрибрюшного давления: натуживание при запорах, физических нагрузках; метеоризм, переедание,

Сброс крови через анастомозы в системный кровоток, минуя печень, ведёт к развитию ПЦН. Косвенным показателем степени сброса крови и риска развития ПЦН является увеличение суточного уробилина при отсутствии клинико-биохимических признаков ПЦН 2 степени.

## **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.

Патогенетические механизмы накопления жидкости в брюшной полости (асцит) представлены в порядке их значимости:

- поступление осмотически активной лимфы в брюшную полость из печени вследствие постсинусоидального блока; жидкость содержит большое количество белка (альбумина) и пениться при выпуске по типу экссудата; при этаноловых (токсических) поражениях асцит изначально нередко развивается без видимых признаков портальной гипертензии и в

связи с частой обратимостью постсинусоидального блока может полностью исчезать; кроме того, создание искусственных анастомозов между грудным лимфатическим протоком и нижней поллой веной, увеличивающих лимфатический дренаж печени, пришло на смену разгрузочных портокавальных шунтов в хирургическом лечении резистентных асцитов, увеличивающих риск ПЦН;

- повышение гидростатического давления в капиллярах портальной системы при портальной гипертензии увеличивает транссудацию в соответствии с законом Старлинга;
- развивающаяся при ПКН гипоальбуминемия снижает онкотическое давление крови, удерживающее волю в капиллярах, что также ведёт к транссудации (закон Старлинга);
- снижение инактивации альдостерона с его накоплением в крови (вторичный гиперальдостеронизм) и последующей задержкой натрия и воды почками;
- повышение сосудистой проницаемости вследствие накопления биологически активных веществ (гистамин, кинины) имеет меньшее значение.

Помимо асцита нередко наличие жидкости в плевральных полостях, чаще справа. Для развития периферических отёков значимы лишь три последних механизма, в связи с чем, накопление асцита предшествует появлению отёков.

Наиболее часто дифференциацию отёчного синдрома при заболеваниях печени приходится проводить с недостаточностью кровообращения. Для ЦП характерна следующая хронологическая последовательность клинических признаков: увеличение печени – асцит – периферические отёки – одышка, что отличает от последовательности при НК: одышка (застой в лёгких) - отёки – увеличение печени - асцит. При правожелудочковой типе НК повышается давление в нижней поллой вене (неполное коллабирование её на вдохе при УЗИ), что нехарактерно для ЦП.

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ГИПЕРСПЛЕНИЗМА

Условное понятие, объединяющее по схожести гематологические проявления, различные этиопатогенетические механизмы, сочетающиеся с увеличением размеров селезёнки (гиперспленизм):

- анемия макроцитарная с тенденцией к гиперхромии (увеличение МСУ и МСН);
- тромбоцитопения;

- лейкопения с абсолютной нейтропенией и относительным лимфо- и моноцитозом.

Уточнение механизмов цитопении в каждом конкретном случае необходимо для выбора патогенетической терапии. Предполагаются следующие механизмы цитопении в порядке их частотной значимости:

- дефицит печёночного депо и нарушения обмена В<sub>12</sub> и реже фолиевой кислоты; доказательством указанной обусловленности является ретикулоцитарный криз на 5 сутки их назначения;
- увеличение плацдарма (кладбища) механического внутриселезёночного кроверазрушения и депрессорного влияния гиперспленизма на гемопоэз;
- последствия ИВС в виде пролиферации и повышенной активности лимфомакрофагальных элементов селезёнки и антителообразования с последующим внутриклеточным гемолизом, что подтверждается положительной реакцией Кумбса и требует при тяжёлых цитопениях назначения глюкокортикоидов;
- в настоящий момент предполагается непосредственное инфицирование вирусами системы кроветворения.

## **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Характер геморрагий зависит от преимущественности нарушений гуморального, клеточного или сосудистого звеньев гемостаза. При хронических заболеваниях печени чаще наблюдается сочетание причин и, следовательно, клинико-лабораторных проявлений.

1. Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости из-за дефицита К-зависимых факторов свёртывания, чаще диагностируемого по гипопротромбинемии (снижение индекса, увеличение МНО):

- дефицит витамина К (холестаз) 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.

Многофакторная обусловленность геморрагического синдрома требует всестороннего лабораторного исследования и точного подбора доз тромбогенных, реже антикоагулянтных препаратов в связи с зыбкой гранью передозировки и осложнений.