

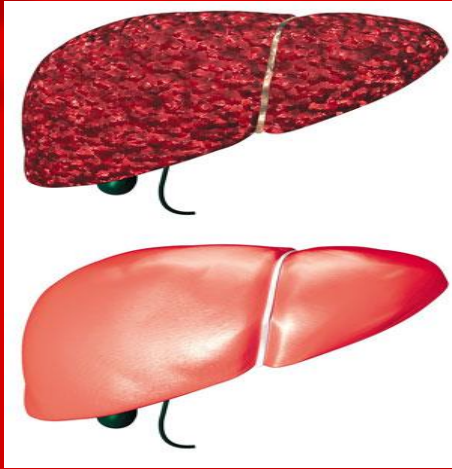


Тема: ПАТОБИОХИМИЯ ПЕЧЕНИ

**Подготовила: студентка 3 курса, лечебного факультета,
21 группы Денисенко Алина Андреевна
Научный руководитель: доцент Маглыш С.С.**



АКТУАЛЬНОСТЬ



Заболевания печени в клинике имеют значительный удельный вес. Например, цирроз печени при вскрытиях встречается до 4% случаев, а из всех случаев закрытой травмы живота повреждение этого органа наблюдается от 13,2% до 24,3%, пиогенный абсцесс печени выявляется у 0,2–1,5% пациентов с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости. Даже эти краткие статистические данные свидетельствуют об актуальности патобиохимии печени. Рассмотрим основные патологические синдромы печени.





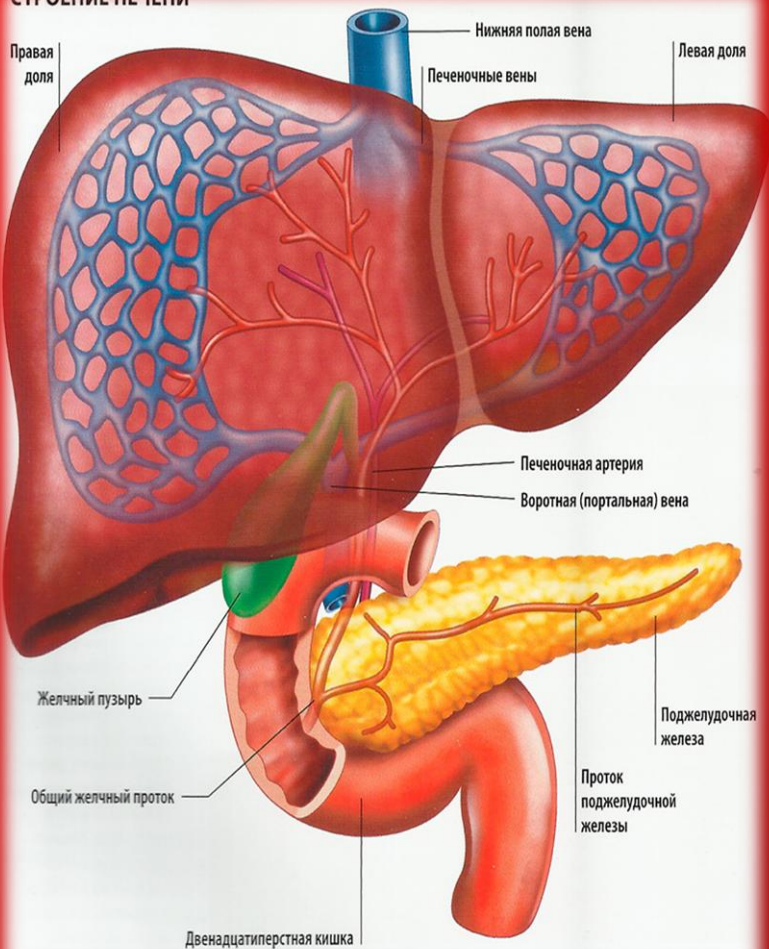
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПЕЧЕНИ

При различных заболеваниях печени нарушаются те или иные виды обмена или те или иные функции органа. Одни заболевания сопровождаются преимущественным повреждением клеток печени, другие – преимущественным нарушением оттока желчи

- **Цитолитический синдром (цитоллиз):**
 - 1) **токсический цитолиз (вирусный, алкогольный, лекарственный);**
 - 2) **иммунный цитолиз, в т.ч. аутоиммунный;**
 - 3) **гидростатический;**
 - 4) **гипоксический («шоковая печень» и др.);**
 - 5) **опухолевый цитолиз;**
 - 6) **цитоллиз, связанный с недостатком питания и неполноценностью пищи.**
- **Холестатический синдром (холестаз).**
- **Гепатодепрессивный синдром.**
- **Мезенхимально-воспалительный синдром.**
- **Синдром печеночной недостаточности.**

ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ЦИТОЛИЗ)

СТРОЕНИЕ ПЕЧЕНИ

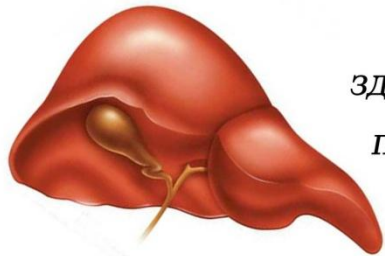


Возникает вследствие нарушения структуры клеток печени, увеличения проницаемости мембран, как правило, за счет усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выхода ферментов в кровь. При цитолитическом синдроме в кровь попадают как цитоплазматические, так и митохондриальные компоненты ферментов, однако основной уровень активности определяют цитоплазматические изоферменты. Цитолиз сопровождается, в основном, острыми заболеваниями печени и увеличивается при обострении хронических.





БОЛЬНАЯ
ЦИРРОЗОМ
ПЕЧЕНЬ



ЗДОРОВАЯ
ПЕЧЕНЬ



- **Цитолиз** не тождественен некрозу клеток: при цитолизе клетка остается живой и способна к различным видам обмена, в том числе к синтезу ферментов, поэтому при цитолизе активность ферментов может возрастать в десятки и сотни раз и сохраняться повышенной длительное время. Некроз подразумевает гибель клеток, поэтому подъем активности ферментов может быть значительным, но кратковременным.

- Основными доступными маркерами цитолиза при остром гепатите являются аланиновая (**АЛТ**) и аспарагиновая (**АСТ**) трансаминазы, гамма-глутамилтранспептидаза (**ГГТ**), лактатдегидрогеназа (**ЛДГ**).

- **Повышение АСТ** связано с повреждением митохондрий и наблюдается при более тяжелых повреждениях печени, особенно алкогольных. Активность трансаминаз повышается умеренно (в 2-5 раз) при хронических заболеваниях печени, чаще в фазе обострения, и опухолях печени. Для циррозов печени повышение активности трансаминаз, как правило, не характерно.

- **Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ)** содержится в цитоплазме (низкомолекулярная изоформа) и связана с мембранами билиарного полюса (высокомолекулярная изоформа). Повышение ее активности может быть связано с цитолизом, холестазом, интоксикацией алкоголем или лекарствами, опухолевым ростом, поэтому повышение активности ГГТ не является специфическим для того или иного заболевания, но в определенной мере универсальным или скрининговым для заболеваний печени, она предполагает дополнительные поиски причины заболевания.
- **Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)** повышается при многих заболеваниях. Диагностическое значение суммарной активности невелико и ограничивается определением для исключения опухолевого и гемолитического процессов, а также для дифференциальной диагностики синдрома Жильбера (нормальная) и хронического гемолиза (повышена). Для диагностики заболеваний печени более значима оценка печеночного изофермента ЛДГ – ЛДГ5.
- Повышение активности одного или всех ферментов свидетельствует об остром заболевании печени, обострении хронического заболевания или опухолевом процессе, однако не указывает на природу заболевания и не позволяет поставить диагноз.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ХОЛЕСТАЗ)



Холестаз – общая информация



Задержка желчи в желчевыводящих путях

вследствие нарушения ее образования, экскреции и выведения, т.е. патологического процесса на каком-то участке желчного тока (от гепатоцита до Фатерова соска):

- **уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот)**
- **накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях**
- **задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина)**



Внутрипеченочный холестаза

Нарушение образования желчных кислот из холестерина в эндоплазматической ретикулярной ткани

Задержка выделения желчных кислот

Сгущение желчи за счет потери воды и проникновения белка из клетки в желчь

Образование желчных тромбов

Поражение печени при вирусных инфекции, приеме медикаментов

Внепеченочный холестаза

Повышение давления в желчных протоках вследствие нарушения оттока желчи при обтурации протоков изнутри (камни, опухоль, паразиты, кисты и др.) и снаружи (спайки, рубцы), аномалии развития

Нарушение экскреции желчи

•Холестатический синдром характеризуется нарушением секреции желчи. Некоторые авторы выделяют редкую безжелтушную форму холестаза, связанную с изменением нормальных соотношений компонентов желчи (гормональные сдвиги, нарушения кишечно-печеночной циркуляции холестерина).
Различают внутрипеченочный холестаза и внепеченочный холестаза. Типичная желтушная форма холестаза характеризуется кожным зудом и желтухой.
•При холестазае повышается содержание желчных кислот; билирубина с преимущественным увеличением конъюгированного, входящего в состав желчи (холебилирубина); холестерина и \square -липопротеидов; активности ферментов щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТ, 5-нуклеотидазы.



Синдром холестаза

- ↑ Билирубин, главным образом конъюгированный (прямой)
- ↑ Щелочная фосфатаза (в костях, печени, кишечнике и плаценте)
- ↑ Гамма-глутамилтранспептидаза (печень, поджелудочная железа, почки). Индикатор алкогольного, опухолевого и лекарственного поражения печени.
- ↑ Сывороточное железо
- ↑ Витамин В12



• **Щелочная фосфатаза** проявляет свою активность при pH 9–10, содержится в печени, кишечнике, костной ткани, однако главным выделительным органом является печень. В гепатоцитах ЩФ связана с мембранами билиарного полюса и микроворсинками эпителия желчных ходов. Причинами гиперферментемии являются задержка выведения фермента в желчь и индукция синтеза фермента, зависящая от блока кишечно-печеночной циркуляции. Повышение активности при заболеваниях печени чаще всего указывает на холестаза, при котором активность фермента повышается на 4-10 день до 3-х и более раз, а также на опухоли печени. При повышении активности ЩФ следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями костей.

• **5-нуклеотидаза** относится к группе щелочных фосфатаз, изменяется параллельно с ними, но повышение ее активности связано исключительно с холестазом. Однако отсутствие доступных коммерческих наборов не позволяет использовать данный показатель в полном объеме.

• **ГГТ** также является мембраносвязанным ферментом и при холестазе повышается за счет активации синтеза. Исследование ГГТ при холестазе считается обязательным.

• Нарушение экскреции желчи приводит к нарушению эмульгирования жиров и снижению всасывания жирорастворимых веществ в кишечнике, в том числе витамина К. Снижение содержания витамина К в организме приводит к уменьшению синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови и снижению протромбинового индекса (ПТИ). При внутримышечном введении витамина К при холестазе ПТИ через сутки повышается на 30%.



ГЕПАТОДЕПРЕССИВНЫЙ СИНДРОМ

Включает любые нарушения функции печени, не сопровождающиеся энцефалопатией. Синдром наблюдается при многих заболеваниях печени, но наиболее выражен при хронических процессах. Для индикации синдрома используются нагрузочные пробы и определение концентрации или активности различных компонентов сыворотки или плазмы крови.

- Доступными и информативными индикаторами гепатодепрессии могут быть следующие:

- **1. Альбумины** практически полностью синтезируются печенью. Снижение их концентрации наблюдается у половины больных с острыми, и у 80-90% больных с ХАГ и циррозом печени. Развивается гипоальбуминемия постепенно, результатом может быть снижение онкотического давления крови и отеки, а также снижение связывания гидрофобных и амфифильных соединений эндогенной и экзогенной природы (билирубина, свободных жирных кислот, лекарств и др.), что может вызвать явления интоксикации. Информативно параллельное определение альбуминов и общего белка. Как правило, содержание общего белка остается нормальным или растет за счет иммуноглобулинов (Ig) на фоне снижения концентрации альбуминов. Снижение альбуминов до 30 г/л и менее свидетельствует о хронизации процесса.



•2. **Альфа-1-Антитрипсин** – гликопротеид, составляющий 80-90% фракции альфа-1-глобулинов, белок острой фазы, синтезируется в печени, является чувствительным индикатором воспаления паренхиматозных клеток. Исключительное диагностическое значение связано с врожденной недостаточностью белка, приводящей к тяжелым формам поражения печени и других органов у детей.

•3. **Холинэстераза** (псевдохолинэстераза, бутирилхолинэстераза – ХЭ, БХЭ) сыворотки крови, синтезируется печенью. Одной из функций является расщепление миорелаксантов, производных сукцинилдихолина (листенон, дитилин). Недостаток фермента или появление атипических форм затрудняет расщепление препаратов.

•4. **Фибриноген**, I фактор свертывания крови, белок острой фазы. Уровень фибриногена закономерно снижается при тяжелых хронических и острых заболеваниях печени.

•5. **ПТИ** снижается в связи с нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). В отличие от холестаза, уровень ПТИ не нормализуется при внутримышечном введении витамина К. ПТИ является маркером тяжести острой дисфункции печени.

•6. **Холестерин** в крови снижается у больных с хроническим гепатитом и циррозом печени, чаще при подостром варианте течения. При жировой дистрофии печени уровень холестерина может повышаться.

•Для хронических заболеваний печени в стадии компенсации нехарактерно повышение активности ферментов. Однако умеренное повышение (в 1,5 - 3 раза) активности трансаминаз с более высоким уровнем АСТ свидетельствует о повреждении субклеточных структур, в частности, МХ.

Гепатодепрессивный синдром. Биохимия

- Глюкоза 3,3 – 5,5, ммоль/л
- Холестерин менее 3,0 ммоль/л
- Триглицериды 0,50-2,10 ммоль/л
- **Общий белок менее 60 г/л**
- Снижена фракция альбуминов**
- **Фибриноген менее 2,5 г/л**
- Серомукоид 0,13-0,2 ед
- Креатинин 50-115 мкмоль/л
- Мочевина 4,2-8,3 ммоль/л
- Тимоловая проба 0-5 ед
- Щелочная фосфатаза 240 Ед/л
 - ЛДГ 250 Ед/л.
 - АСТ до 40 ед/л
 - АЛТ до 30 ед/л
- **Общий билирубин более 35 мкмоль/л**

МЕЗЕНХИМАЛЬНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

• Он обусловлен повреждением мезенхимы и стромы печени и по сути является иммунным ответом на антигенную стимуляцию кишечного происхождения. Данный синдром сопровождает как острые, так и хронические заболевания печени.

Иммуноглобулины (Ig) представляют собой белки, обладающие свойствами антител. Известно 5 основных классов Ig: IgA, IgG, IgM, IgD, IgE, однако для диагностики используются первые три. При хронических заболеваниях печени увеличивается содержание всех классов Ig, однако наиболее выражен рост IgM. При алкогольных поражениях печени наблюдается повышение IgA.

• Антитела к тканевым и клеточным антигенам (нуклеарные, гладкомышечные, митохондриальные) позволяют выявить аутоиммунные компоненты при заболеваниях печени.

Мезенхимально-воспалительный синдром

- γ -глобулины \uparrow
- IgA, IgG, IgM \uparrow
- Диспротеинемия
 - Изменение осадочных проб (сулемовой, тимоловой и др.)
- Появление неспецифических маркёров воспаления
 - СОЭ \uparrow , С-реактивный белок \uparrow , t^0 тела \uparrow

СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



• Она обусловлена нарушением основных функций печени, а также поступлением в кровяное русло, минуя печень, токсических веществ из кишечника с последующим развитием энцефалопатии. К индикаторам шунтирования печени относятся аммиак и его производные, фенолы, циклические аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью.

• **Аммиак** образуется при дезаминировании аминокислот и является исключительно токсичным для мозга соединением. Нейтрализация аммиака осуществляется печенью путем его превращения в мочевины. В редких случаях повышение содержания аммиака может быть связано с врожденной или приобретенной недостаточностью ферментных систем, но, в большинстве случаев, его повышение обусловлено заболеваниями печени. Показано, что концентрация аммиака повышена у больных с циррозом печени (на 25–50% – без энцефалопатии, на 50% и более – с энцефалопатией), у больных с тяжелым течением вирусного гепатита, у 80% больных с печеночно-клеточной комой и у всех больных с портально-печеночной комой.

• **Фенолы**, токсичные для мозга, резко повышаются при печеночной коме. В лабораторной диагностике используются редко из-за отсутствия доступных методов.



СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ СИНДРОМА:
- СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕКРЕТОРНЫХ ФЕРМЕНТОВ:
 - ЛХАТ,
 - ПСЕВДОХОЛИНЭСТЕРАЗЫ
- СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ:
 - ПРОТРОМБИНА,
 - 2, 5, 7 ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ,
 - АЛЬБУМИНА,
 - ХОЛЕСТЕРИНА,
- ГИПЕРБИЛИРУБИМЕМИЯ



• **Циклические аминокислоты** (тирозин, фенилаланин, триптофан) повышаются при тяжелых поражениях печени. У здоровых людей общий уровень аминокислот, а также соотношение их различных видов, поддерживает печень. При отсутствии регулирующей функции печени количество аминокислот непропорционально меняется, и некоторые из них, находясь в избытке, могут оказывать токсический эффект. Так, тирозин и фенилаланин могут вытеснять истинные медиаторы (норадреналин) из синапсов и выполнять роль ложных нейротрансмиттеров, дезорганизуя работу нервной системы. Продукты расщепления триптофана, индол и скатол, токсичны для нервной системы и могут вызывать кому. Метионин в высоких концентрациях сам по себе токсичен для мозга.

• **Жирные кислоты с короткой цепью (ЖККЦ)** (масляная - С4, валериановая - С5, капроновая - С6, каприловая - С8) образуются в кишечнике и нейтрализуются печенью. В норме жирные кислоты, как и все токсичные и активные гидрофобные соединения, в крови связаны с альбуминами. При печеночной недостаточности содержание ЖККЦ повышается, а альбуминов – закономерно снижается, поэтому ЖККЦ могут беспрепятственно оказывать токсический эффект на синапсы нервных клеток, замедляя проведение нервных импульсов.

• Различают малую печеночную недостаточность и большую печеночную недостаточность, которая может быть обусловлена как поступлением токсичных веществ из кишечника (шунтирование печени), так и повреждением или разрушением печеночных клеток.

Печеночно-клеточная недостаточность (истинная кома) связана с разрушением клеток или их замещением на другие клетки (соединительнотканнные, опухолевые и др.). Заболевание характеризуется энцефалопатией, желтухой и геморрагическим синдромом. У больных выражен гепатодепрессивный синдром (снижение факторов свертывания крови, ПТИ, холестерина, ХЭ, альбумина), повышение обеих фракций билирубина в 10-20 раз, отеки, связанные преимущественно со снижением уровня альбумина, повышен уровень индикаторов шунтирования печени – аммиака, циклических аминокислот, жирных кислот с короткой цепью, могут быть повышены ферменты цитолиза. Уменьшение содержания ферментов на фоне комы является неблагоприятным признаком, так как свидетельствует о снижении способности печени к синтезу ферментов.





• **Портально-печеночная недостаточность (шунтовая кома)** обусловлена, в первую очередь, попаданием в общий кровоток веществ, которые в норме обезвреживаются печенью и расцениваются как индикаторы шунтирования – аммиак, циклические аминокислоты, жирные кислоты с короткой цепью, меркаптаны. Ведущая роль в развитии комы отводится аммиаку, повышение которого нарушает энергетический метаболизм нервных клеток. Гипербилирубинемия умеренная, функциональные пробы печени не изменены. Кома наблюдается у больных циррозом печени с выраженными порто-кавальными анастомозами, поддается лечению.

Шунтовая печеночная кома

портальная гипертензия



развитие порто-кавальных анастомозов






сброс части крови, минуя печень, в общий кровоток



интоксикация кишечными ядами и продуктами обмена



- 
- 
- 
- Как известно, печень выполняет в организме целый ряд функций, среди которых наиболее важными являются участие в пищеварении, обмене веществ, гемодинамике и как барьерного органа.
 - Функции печени, направленные на сохранение гомеостаза, нарушаются при ее патологии, которая проявляется как в виде самостоятельных болезней печени (например, вирусный гепатит), так и рассмотренных нами печеночных синдромов. Они и определяют клинику данной нозологической формы болезни печени или же сопутствующих болезней других органов и систем (например, желтуха при гемолитической болезни новорожденных). В связи с этим различают первичные и вторичные поражения печени.
 - В основе разных болезней печени чаще всего лежит нарушение обмена веществ, а также такие патофизиологические процессы, как воспаление, нарушения периферического кровообращения, опухоли, которые приводят к проявлению вышеуказанных патологических синдромов с характерной биохимической диагностикой.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!**

