

Патофизиология

Учебник

Под редакцией
академика РАН В.В. Новицкого,
члена-корреспондента РАН О.И. Уразовой

В двух томах

Том 2

5-е издание, переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебника для использования в учебном процессе
образовательных организаций, реализующих программы высшего
образования по специальностям 31.05.01 «Лечебное дело»,
31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело»,
31.05.03 «Стоматология»

Регистрационный номер рецензии № 164 от 03 июня 2016 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

Глава 19

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печень — жизненно важный орган с многообразными функциями, направленными на поддержание гомеостаза в организме; это «большая химическая лаборатория» (К. Людвиг), играющая центральную роль в метаболизме белков, углеводов, жиров, лекарственных средств. Основной структурно-функциональной единицей печени является печеночная долька (рис. 19.1).

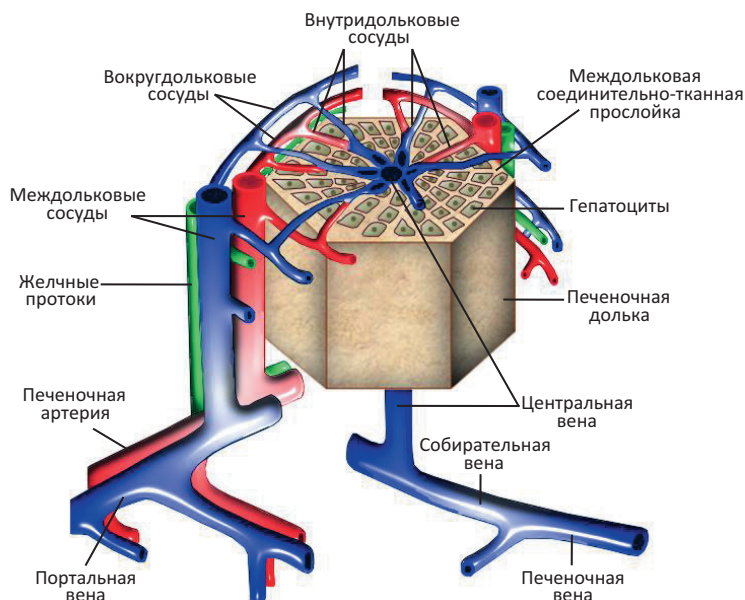


Рис. 19.1. Микроскопическое строение паренхимы печени. Паренхима печени образована печеночными дольками. Печеночные дольки, имеющие вид шести-гранных призм, представлены в основном гепатоцитами. В центре печеночной дольки находится центральная вена, а в ее шести углах — порталные тракты. Они содержат ветви портальной вены, печеночной артерии и желчного протока (печеночная триада)

В печени осуществляются:

- образование желчных пигментов, синтез холестерина, синтез и секреция желчи;
- обезвреживание токсичных продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта;
- синтез белков, в том числе протеинов плазмы крови, их депонирование, переаминирование и дезаминирование аминокислот, образование мочевины;
- синтез гликогена из моносахаридов и неуглеводных продуктов;
- окисление жирных кислот, образование кетонových тел;
- депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, В, D, К), депонирование ионов железа, меди, цинка, марганца, молибдена и др.;
- синтез большинства ферментов, обеспечивающих метаболические процессы;
- синтез факторов свертывающей и противосвертывающей (в том числе гепарина) систем крови;
- разрушение некоторых микроорганизмов, бактериальных и других токсинов;
- депонирование плазмы крови и форменных элементов;
- кроветворение у плода.

19.1. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЕЧЕНИ

19.1.1. Общая этиология и патогенез нарушений функций печени

Среди многочисленных **этиологических факторов** наибольшее значение имеют следующие.

1. **Инфекционные агенты.** В первую очередь гепатотропные вирусы (А, В, С, D, Е, F, G, ТTV и др.). Идентификация этих вирусов стала возможной благодаря методу иммуноферментного анализа с определением антигенов и антител, полимеразной цепной реакции с определением РНК- или ДНК-вирусов. Меньшую роль играют вирусы Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Коксаки и др. Первичное повреждение печени может быть вызвано паразитами *Opisthorhis felineus*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis* и др. Возбудители некоторых других инфекций (бруцеллеза, лептоспироза, сальмонеллеза и др.) также могут вызывать нарушение функций печени, но это рассматривается уже как вторичный синдром.

2. *Токсичные вещества — ксенобиотики:*

- этанол (алкоголь);
- промышленные яды (производные бензола, свинца, ртути, толуола, четыреххлористый углерод, хлороформ, фосфорорганические соединения, нитрокраски и др.);
- лекарственные средства (антибиотики, сульфаниламиды, снотворные, противовоспалительные средства и др.);
- наркотические средства (опий и его производные);
- токсины грибов: аманитины и фаллоидины, содержащиеся в бледной поганке; афлатоксины — смертельно опасные микотоксины, производимые плесневыми грибами рода *Aspergillus*;
- красители, бытовые химические вещества, инсектициды, пестициды и др.

3. *Нарушение оттока желчи.*

4. *Нарушение кровоснабжения, длительный венозный застой в печени* (гипоксия гепатоцитов).

5. *Наследственные нарушения метаболизма* (при болезни Вильсона—Коновалова, гемохроматозе, недостаточности α_1 -антитрипсина).

Повреждение печени может быть **первичным** (например, при вирусных гепатитах) либо **вторичным** (вследствие генерализованных заболеваний — туберкулеза, сепсиса и др.).

Патогенез повреждения гепатоцитов. Несмотря на постоянно расширяющийся объем знаний о причинах заболеваний печени, многие вопросы о механизмах возникновения и прогрессирования этой патологии остаются открытыми.

Тем не менее в **патогенезе поражения печени** можно выделить следующие механизмы.

1. Прямое повреждение гепатоцитов.

В общей патогенетической концепции гепатитов допускается прямое повреждающее действие некоторых вирусов на паренхиму печени. Через специфический рецептор вирус проникает в гепатоцит, где вирион распадается, высвобождая нуклеиновую кислоту, которая, проходя этапы репликации, транскрипции и трансляции, обеспечивает копирование вирусных генов и белков. Из них в цитоплазме собираются новые вирионы, способные вступать во взаимодействие с биологическими макромолекулами гепатоцитов. Следствием такого взаимодействия является высвобождение свободных радикалов, запускающих процесс ПОЛ, продукты которого изменяют структурную организацию липидных компонентов мембран гепатоцитов, что обуславливает повышение

их проницаемости. Формирующийся в дальнейшем ионный дисбаланс еще больше усиливает полóм в системе окислительного фосфорилирования и способствует развитию внутриклеточного ацидоза. Изменение реакции среды в гепатоцитах и нарушение структурной организации субклеточных мембран приводит к активации ферментов (кислых гидролаз), обуславливающих повреждение клеточных органелл при сохранении самой клетки (**цитопатическое действие**) или ее полное разрушение (**цитолитическое действие**).

Прямое повреждающее действие на печень могут оказывать также токсичные агенты, в результате чего в ней развиваются дистрофические изменения, вплоть до некроза (яд бледной поганки).

Гепатотоксичность является серьезным осложнением применения многих лекарственных средств. Основными патогенетическими факторами лекарственно-индуцированного процесса в печени являются нарушения кальциевого гомеостаза, активация ПОЛ и митохондриальная дисфункция с последующей инициацией повреждения и гибели гепатоцитов. Изменения структуры паренхиматозных клеток печени могут быть опосредованы также действием наркотических веществ (опиатами и их производными).

Ряд ксенобиотиков сами не вызывают некроза гепатоцитов, но в организме могут подвергаться биотрансформации с образованием метаболитов, оказывающих повреждающий эффект (тетрациклин, салицилаты, этанол). Так, основным метаболитом этанола является ацетальдегид, образующийся при участии трех следующих ферментных систем:

- алкогольдегидрогеназы — цитозольного фермента гепатоцитов, активного при приеме алкоголя в небольших количествах; при участии алкогольдегидрогеназы метаболизируется 80% этанола;
- микросомальной этанолокисляющей системы с участием цитохрома P₄₅₀. Активность этой ферментной системы значительно возрастает при систематическом избыточном поступлении этилового спирта в организм;
- каталазы — фермента, локализованного в митохондриях и пероксисомах гепатоцитов, способствующего расщеплению этанола при действии перекиси водорода. Каталаза в 4–5 раз активнее алкогольдегидрогеназы, функционирует в условиях высокой концентрации этилового спирта в крови.

Ацетальдегид — химически активная молекула, способная связываться с альбумином, гемоглобином, тубулином, актином и др., формируя таким образом соединения, которые способны сохраняться в

ткани печени длительный период даже после завершения метаболизма этанола. Связь ацетальдегида с белками цитоскелета может приводить к необратимому повреждению клеток печени, нарушая секрецию белка и способствуя формированию баллонной дистрофии гепатоцитов (задержка белков и воды).

Вместе с тем, в механизме повреждения гепатоцитов при действии этанола выделяют следующие основные эффекты:

1) *усиление ПОЛ* — вызывает повреждение клеточных мембран, приводящее к повышению их проницаемости и, как следствие, нарушению трансмембранного транспорта, повреждению клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов;

2) *нарушение функций митохондрий* (хроническое употребление алкоголя снижает активность митохондриальных ферментов, возникает разобщение окисления и фосфорилирования, что сопровождается снижением синтеза АТФ);

3) *подавление репарации ДНК в клетках и активация их апоптоза*;

4) *активация системы комплемента и стимуляция продукции супероксид-аниона нейтрофилами и т.д.*

II. Иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов.

При действии любого этиологического фактора в основе повреждения гепатоцитов лежат иммунные механизмы. Иммунные механизмы повреждения печени включаются в том случае, если лекарства или метаболиты, выступая в качестве гаптенов, превращают белки гепатоцита в иммуногены. Проникновение вирусов или деструкция паренхиматозных клеток токсинами запускают цепь последовательных реакций клеточного и гуморального иммунного ответа.

Основные защитные механизмы при повреждении гепатоцитов осуществляются за счет:

- *активации резидентных макрофагов* печени (клетки Купфера, эндотелиоциты печеночного синусоида) и индукции специфического Т- и (или) В-клеточного иммунного ответа;
- *активации $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, ответственных за гиперчувствительность замедленного типа ($CD4^+$ $T_{ГЗТ}$ -лимфоцитов), в результате которой происходит уничтожение гепатоцитов, содержащих антигенные детерминанты;*
- *активации гуморального иммунного ответа с синтезом специфических антител (классов М и G), опосредующих комплементзависимый лизис иммунных комплексов или антителозависимую клеточную цитотоксичность.*

В ряде случаев вирусного заражения неадекватный иммунный ответ может привести к хронической иммунной атаке с развитием феномена **аутоиммунитета**. При этом вирус рассматривается в качестве пускового (триггерного) фактора, при действии которого гепатоцит приобретает новые антигенные детерминанты и становится аутоантигеном. Вирус, повреждая мембрану гепатоцита, высвобождает мембранный липопротеин, входящий в структуру специфического печеночного антигена. Возможно существование молекулярной мимикрии между антигенами вируса и эпитопами клеток хозяина.

Не исключено, что, кроме вирусов, функцию инициатора аутоиммунных процессов могут выполнять факторы внешней среды, а также метаболиты лекарственных средств. Ферментные системы гепатоцитов (цитохром P₄₅₀ и УДФ-глюкуронилтрансфераза¹), метаболизирующие ксенобиотики, нередко выступают в качестве мишени аутоиммунных реакций, индуцируемых лекарствами или вирусами.

Ключевая роль в патогенезе аутоиммунного повреждения печени принадлежит дефекту иммунной регуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным антигенам. В условиях нормы баланс между ауто толерантностью и аутоиммунитетом поддерживается регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) (см. главу 7, раздел 7.1.2, том 1). Treg супрессируют ответ иммунной системы на аутоантигены, контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию пролиферации, апоптоза и функций Т-лимфоцитов-хелперов и эффекторных Т-клеток. Недостаток Treg ведет к появлению запрещенных клонов лимфоцитов, сенсibilизированных к аутоантигенам печени, образованию аутоантител (образуются аутоантитела классов IgM и IgG — маркеры аутоиммунного гепатита) и иммунных комплексов, что вызывает аутоиммунные реакции, сопровождающиеся гибелью гепатоцитов и вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

Реализация иммунных реакций приводит к запуску механизмов повреждения гепатоцитов путем **некроза**. Необратимый характер повреждений отмечается в основном при тяжелых осложненных формах вирусных гепатитов, в случаях массивного заражения, неадекватного иммунного ответа и аутоиммунной агрессии. Наряду с некрозом инфицированных гепатоцитов возможен другой тип гибели клеток — **апоптоз** (см. главу 3, том 1). Индукцию апоптоза поврежденных гепатоцитов мо-

¹ УДФ — уридиндифосфат.

гут осуществлять цитотоксические лимфоциты (через присоединение к Fas-рецепторам инфицированных гепатоцитов, которые экспрессируются при заражении); вирусные белки, образующиеся при репликации вирусов (*X*-белок вируса гепатита В и *core*-белок вируса гепатита С), а также цитокины. Отмечается повышенная чувствительность инфицированных гепатоцитов к проапоптогенным цитокинам (например, TNF α), секретируемым иммунокомпетентными клетками (CD8⁺ ЦТЛ, CD4⁺ T_{ГЗТ}, натуральные киллеры) в ходе специфических эффекторных иммунных или аутоиммунных реакций.

Основные заболевания печени — гепатиты, циррозы, опухоли.

Резюме

Печень — форпост между желудочно-кишечным трактом и другими органами и системами организма, выполняет важную функцию по поддержанию метаболического гомеостаза.

Среди этиологических факторов, вызывающих повреждение печени, преобладают инфекционные агенты (вирусы гепатитов, паразиты), алкоголь, токсичные вещества и эндогенные нарушения.

В патогенезе поражения печени выделяют 2 основных механизма: прямой и иммуноопосредованный.

Прямое повреждающее действие реализуется через активацию ПОЛ, ионный дисбаланс и дисфункцию митохондрий с последующей инициацией повреждения и гибели гепатоцитов. Прямым повреждающим действием обладают токсичные вещества и некоторые вирусы.

Механизм иммунного повреждения гепатоцитов является ключевым в патогенезе гепатитов различного генеза. Основные защитные механизмы осуществляются за счет активации резидентных макрофагов печени и индукции специфического клеточного и гуморального иммунного ответа организма. Неадекватный иммунный ответ может привести к хронической иммунной атаке с развитием феномена аутоиммунитета.

В результате прямого или опосредованного действия этиологических факторов на печень гибель гепатоцитов происходит посредством некроза и (или) апоптоза.

19.1.2. Гепатиты

Гепатиты характеризуются диффузным воспалением ткани печени. Среди гепатитов различают *первичные* (самостоятельные нозологические формы) и *вторичные* (развиваются при других заболеваниях).

Первичные гепатиты по этиологии чаще бывают вирусными, алкогольными, лекарственными, аутоиммунными. По течению делятся на острые и хронические.

Острый гепатит характеризуется дистрофическими и некробиотическими изменениями в гепатоцитах, реактивными изменениями в межклеточной ткани с образованием воспалительных инфильтратов в строме, а также сосудистой реакцией, характерной для воспаления.

Вирусные гепатиты А и Е относятся к заболеваниям с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, кратковременными симптомами интоксикации, нарушением печеночных функций и доброкачественным течением. Носительство и переход в хроническую форму, как правило, не отмечаются. Заражение вирусом гепатита А реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Среди заболевших около 80% — дети младше 15 лет. Вирусный гепатит А (**болезнь Боткина**) имеет сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. После перенесенного заболевания остается пожизненный иммунитет, обусловленный антителами антиHAV-IgG.

Гепатиты В, С и D имеют парентеральный механизм передачи возбудителя. Вирусный гепатит В может протекать в форме моно- или микст-инфекции. По данным ВОЗ, гепатитом В страдают более 2 млн человек во всем мире, число носителей — более 350 млн.

Передача вируса гепатита В осуществляется исключительно парентеральным путем. Вирус может попасть в организм:

- при переливании инфицированной крови или ее препаратов (плазма, эритроцитарная масса, альбумин и др.);
- при внутривенном введении наркотических средств;
- через поврежденную кожу и слизистые оболочки при различных манипуляциях (операции, инъекции, эндоскопические процедуры, татуировки, косметический татуаж и др.);
- при половых контактах, особенно гомо- и бисексуальных;
- вертикальным путем — от матери плоду (заражение происходит трансплацентарно, во время родов или сразу после);
- контактно-бытовым путем через бритвенные и маникюрные приборы, зубные щетки и др.

Специалисты отмечают, что инфицирующая доза вируса гепатита В крайне мала, для заражения достаточно инокуляции ничтожно малых количеств вирус-содержащей крови. В связи с этим передача вируса ге-

патита В происходит легче, чем вируса гепатита С и вируса иммунодефицита человека.

Группу риска по гепатиту В составляют наркоманы, медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных (стоматологи, лаборанты, акушеры-гинекологи, хирурги и др.).

Источники инфекции, механизм и пути передачи гепатита С во многом сходны с вирусом гепатита В. Чаще всего заражение происходит при переливании крови и ее препаратов. Наиболее многочисленную группу риска составляют наркоманы с парентеральным (внутривенным) использованием наркотиков. Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах, от инфицированной матери к новорожденному может иметь место, но реализуется реже, чем при вирусном гепатите В.

При гепатитах возможны все типы инфекционного процесса — от здорового носительства, стертых субклинических форм до тяжелых манифестных форм, в том числе злокачественных, протекающих с печеночной комой и летальным исходом.

Все вирусные гепатиты при манифестном течении проходят 4 периода:

1) *инкубационный* (от 2 до 26 нед);

2) *начальный (преджелтушный)* — выявление неспецифических симптомов;

3) *желтушный* — период развернутой клинической картины;

4) *период реконвалесценции (постжелтушный)* — в случае гепатита С).

Исходы острых гепатитов:

1) полное выздоровление;

2) выздоровление с остаточными явлениями (постгепатитный синдром, дискинезия желчных путей, фиброз печени);

3) переход в хронический гепатит;

4) развитие цирроза печени;

5) возникновение ГЦК.

Хронические гепатиты. О хронических гепатитах говорят в том случае, если острый гепатит длится более 6 мес без заметного улучшения. Длительность его течения — месяцы, годы, десятки лет.

Хронический гепатит — хроническое диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени различной этиологии, морфологически характеризующееся дистрофией печеночных клеток, гистиолимфо-плазмоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом портальных трактов, гиперплазией звездчатых эндотелиоцитов при сохранении дольковой структуры печени.

В соответствии с современной концепцией патогенеза гепатитов хроническое течение инфекционного процесса связывают с несостоятельностью защитных реакций макроорганизма. Вместе с тем, вирусы гепатитов (преимущественно вирусы гепатита В и С) обладают способностью пассивно или активно уклоняться от взаимодействия с эффекторными факторами иммунитета. Для обеспечения собственного выживания вирусы могут подавлять индукцию иммунного ответа путем блокирования процессинга и презентации антигенов, мимикрии собственных антигенных детерминант, а также накопления мутаций «иммунного ускользания». Вместо быстрого уничтожения зараженных клеток вирусы длительно используют их как экологическую нишу, оставаясь неуязвимыми. Формируется персистентная инфекция, лежащая в основе хронической патологии печени. Основу персистенции составляет также способность вирусов гепатита реплицироваться не только в клетках печени, но и в мононуклеарных клетках крови и костного мозга, почках, сердце, поджелудочной железе, селезенке и др.

Большинство специалистов рассматривают хронические гепатиты В и С как первично-хронический процесс. Наряду с этим хроническое течение может быть следствием острой инфекции, что регистрируется у 1–10% больных острым гепатитом В и в 70–80% случаев заболевания острым гепатитом С.

Хронические гепатиты имеют чаще всего малосимптомное течение, однако заболевание может с годами прогрессировать и приводить в течение десятков лет к развитию цирроза печени с высоким риском возникновения ГЦК.

Хронический гепатит является самостоятельной нозологической единицей, но может быть частью какого-либо другого заболевания, например системной красной волчанки (в этом случае его рассматривают как синдром).

Кроме того, необходимо разграничивать хронический гепатит и неспецифический реактивный гепатит, являющийся синдромом различных патологических процессов, в частности заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и ДПК, рак желудка, панкреатит и др.). Течение неспецифического реактивного гепатита зависит от основного заболевания. Прогноз обычно благоприятный.

Международным конгрессом гастроэнтерологов, состоявшимся в Лос-Анджелесе в 1994 г., предложена классификация хронических ге-

патитов с учетом этиологии, степени активности и стадии хронизации процесса.

С учетом особенностей этиологии выделяют 8 типов хронического гепатита (Подымова С.Д., 1993):

- вирусный (гепатиты В, С, D);
- лекарственный;
- токсический;
- алкогольный;
- генетически детерминированный или метаболический (при болезни Вильсона—Коновалова, гемохроматозе);
- идиопатический (аутоиммунный и др.);
- неспецифический реактивный;
- вторичный билиарный гепатит при внепеченочном холестазе.

Степень активности процесса устанавливают на основании лабораторных ферментных тестов и морфологического исследования биоптата печени. Среди лабораторных тестов наиболее информативными являются определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и АсАТ. Кроме того, определяется индекс гистологической активности (ИГА), известный также как «индекс Knodell», который учитывает в баллах морфологические компоненты хронического гепатита — некрозы внутридольковые или перипортальные, дистрофию, воспалительные инфильтраты, фиброз.

Исходя из этого выделяют 4 степени активности хронического гепатита:

- 1) минимальная (ИГА — 1–3 балла);
- 2) слабая (ИГА — 4–8 баллов);
- 3) умеренная (ИГА — 9–12 баллов);
- 4) выраженная, тяжелая степень (ИГА — 13–18 баллов).

При определении степени активности процесса необходимо учитывать внепеченочные проявления. У больных могут развиваться гломерулонефрит, узелковый периартериит, артралгии и др. Это может маскировать наличие патологии печени.

Резюме

Гепатит — диффузное воспаление ткани печени.

Все гепатиты разделяют на первичные (самостоятельные нозологические формы) и вторичные (развиваются при других заболеваниях).

Первичные гепатиты по этиологии чаще бывают вирусными, алкогольными, лекарственными, аутоиммунными.

Среди вирусных гепатитов преобладают инфекции, вызванные вирусами гепатита А, В и С.

Вирус гепатита А поступает в организм фекально-оральным путем, вызывает развитие самокупирующегося заболевания, которое никогда не переходит в хроническую форму.

Вирусы гепатита В и С имеют парентеральный путь передачи, вызывают острый и хронический гепатиты. Частота хронизации заболевания в случае гепатита В составляет 10%, в случае гепатита С — 80%. У пациентов с длительно существующим хроническим гепатитом В и С повышен риск развития цирроза печени и ГЦК.

В условиях адекватного иммунного ответа развивается острый гепатит с элиминацией патогена, недостаточность иммунных реакций может обуславливать формирование хронического процесса.

19.1.3. Цирроз печени

Цирроз печени — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Этиология. Цирроз печени занимает первое место среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухоли), в 2 раза чаще регистрируется у мужчин старше 40 лет по сравнению с общей популяцией.

Природа цирроза печени полиэтиологична. Наиболее частой причиной развития цирроза является злоупотребление алкоголем. Риск поражения печени достоверно увеличивается при употреблении 40–80 мл чистого этанола в день в течение 5 лет. Считается, что вероятность развития алкогольного цирроза повышается при употреблении определенных видов напитков, в частности пива, но не вина. Второе место среди заболеваний, предшествующих циррозу печени, занимают хронические вирусные гепатиты В и С. При этом цирроз формируется относительно медленно в течение 20–25 лет после инфицирования. Другими, реже встречающимися причинами цирроза печени являются: заболевания желчевыводящей системы (хронический холангит), болезни обмена веществ (гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова и др.), аутоиммунные процессы, нарушения венозного оттока из печени и др.

Патогенез. Основными патогенетическими факторами в развитии цирроза печени являются некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени (рис. 19.2).

В результате прямого действия этиологического фактора и развивающегося иммунного ответа наступает гибель гепатоцитов, могут возникать массивные некрозы паренхимы.

При некрозе гепатоцитов выделяются вещества (АФК, цитокины, хемокины и факторы роста), стимулирующие регенерацию клеток и процесс фиброза. При этом регенерация гепатоцитов протекает без должной координации, формируются участки избыточной регенерации печеночных клеток — узлы регенерации, которые сдавливают кровеносные сосуды и желчные протоки, способствуя нарушению микроциркуляции, портальной гипертензии и холестазу. Вместе с тем узлы регенерации служат основой для формирования регенеративных

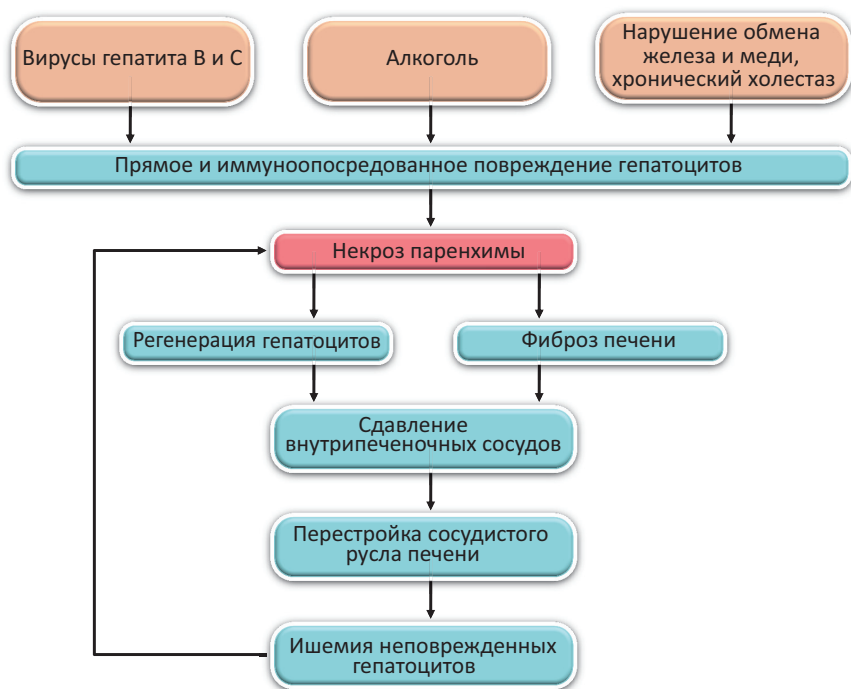


Рис. 19.2. Этиология и патогенез цирроза печени

аденом печени, которые со временем могут трансформироваться в аденокарциномы.

Формирование фиброзного рубца на месте некротизированных гепатоцитов происходит вследствие превалирования процессов синтеза компонентов межклеточного матрикса (коллагена, протеогликанов, фибронектина, гиалуроновой кислоты и др.) над их разрушением. Основным источником соединительной ткани при хроническом поражении печени считаются **звездчатые клетки печени (липоциты или клетки Ито)**. Активированные TGF β клетки Ито синтезируют коллаген и другие белки, которые откладываются в пространстве Диссе и нарушают обменные процессы между гепатоцитами и кровью (рис. 19.3). Развивающийся фиброз оказывает также негативное влияние на функции гепатоцитов, нарушая проведение сигнала к рецепторным структурам клеточных мембран. Некоторые компоненты экстрацеллюлярного матрикса стимулируют пролиферацию гепатоцитов. В результате процессов фиброгенеза происходит формирование соединительно-тканых септ, нарушающих архитектуру печени.

Чрезмерное разрастание соединительной ткани и усиление регенерации гепатоцитов приводят к сдавлению внутрипеченочных сосудов. Сосуды портального тракта приближаются к центральной вене, создавая условия для перехода крови из печеночной артерии и воротной вены в центральную, минуя синусоиды. Ток крови в обход синусоидных сосудов неповрежденных участков приводит к их ишемии с последующим некрозом. Гипоксия, в свою очередь, способствует процессам дистрофии и некроза. Создается «порочный круг». Когда значительная часть паренхимы печени замещается соединительной тканью, возникает гепатоцеллюлярная недостаточность, формируются артериовенозные анастомозы, обеспечивающие сброс крови из бассейна воротной вены в полые вены, минуя печень, а также спленомегалия и асцит.

Классификация циррозов печени. Первая классификация циррозов печени была принята V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в 1956 г. Согласно этой классификации, были выделены: *постнекротический, портальный, билиарный* (с обтурацией внепеченочных желчных путей или без нее) и *смешанный* цирроз. В 1978 г. ВОЗ рекомендовала морфологическую классификацию: *мелкоузловой* (микронодулярный), *крупноузловой* (макронодулярный), *неполный септальный* и *смешанный* (макро-микронодулярный).

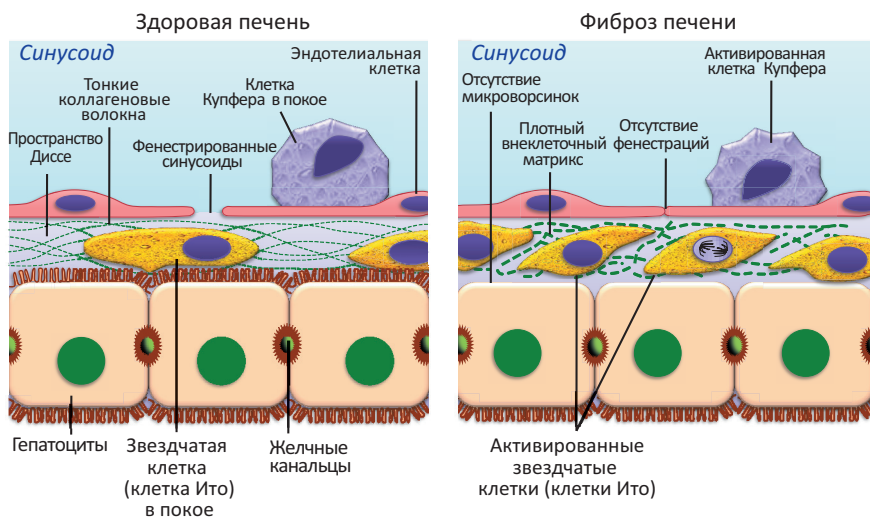


Рис. 19.3. Фиброз печени. В здоровой печени перисинусоидное пространство, или пространство Диссе (щель между стенкой синусоидного капилляра и гепатоцитами), включает тонкий каркас из компонентов внеклеточного матрикса и звездчатые клетки (клетки Ито). При фиброзе печени клетки Ито активируются и образуют плотный слой внеклеточного матрикса в пространстве Диссе. Отложения коллагена блокируют fenестры между эндотелиоцитами и препятствуют свободному обмену веществ с кровью. Также активируются клетки Купфера, которые секретируют цитокины (трансформирующий фактор роста β — TGF β и др.), участвующие в фиброзе

В зависимости от роли генетического фактора различают *наследственные* и *приобретенные* циррозы печени. Среди приобретенных циррозов с установленной этиологией выделяют *токсический* (чаще алкогольный), *инфекционный* (чаще вирусный), *билиарный* (с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков), *обменно-алиментарный*, *дисциркуляторный* (при застойной сердечной недостаточности) и *смешанного происхождения*. К наследственным относится цирроз печени при гемохроматозе, болезни Вильсона–Коновалова, недостаточности α_1 -антитрипсина. Еще одна классификация циррозов печени предложена А.С. Логиновым и Ю.Е. Блоком (1987), в основу которой положен этиологический принцип, учтены особенности морфологии ткани печени, стадия печеночной недостаточности, активность и фаза патологического процесса (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Классификация циррозов печени (по А.С. Логинову, Ю.Е. Блоку, 1987)

Цирроз печени				
По этиологии	По морфологии	Стадия печеночной недостаточности	Активность процесса	Фаза процесса
• Вирусный. • Алкогольный. • Аутоиммунный. • Токсический. • Генетически обусловленный. • Кардиальный. • Вследствие внутрипеченочного холестаза. • Криптогенный	• Микронодулярный. • Макронодулярный. • Смешанный. • Неполный септальный. • Билиарный	• Компенсированная. • Субкомпенсированная. • Декомпенсированная	• Минимальная. • Умеренная. • Выраженная	• Активная. • Неактивная

Клинически цирроз печени проявляется печеночной недостаточностью различной степени выраженности и признаками портальной гипертензии.

Портальная гипертензия возникает вследствие нарушения кровотока в воротной вене.

Печень снабжается кровью с помощью двух систем сосудов: воротная вена (*v. portae*) и печеночная артерия (*a. hepatica*) (рис. 19.4). В синусоидах происходит объединение тока крови по обеим системам. Нормальный печеночный кровоток по этим сосудам у взрослого человека составляет 1500 ± 300 мл/мин, при этом на сосуды воротной вены приходится 70–75%, а на печеночную артерию — 25–30% кровотока. Печень обладает способностью депонировать кровь (10–15% общего объема крови). Значение снабжения печени кровью по сосудам *v. portae* заключается в поступлении веществ, которые после всасывания в желудочно-кишечный тракт, метаболизируются в печени. Отводят кровь из печени печеночные вены (*v. hepaticae*), которые впадают в нижнюю полую вену (*v. cava inferior*). Особенностью системы *v. portae* является наличие развитой сети коллатералей, соединяющих между собой сосуды воротной вены с системой полых вен (портокавальные анастомозы).

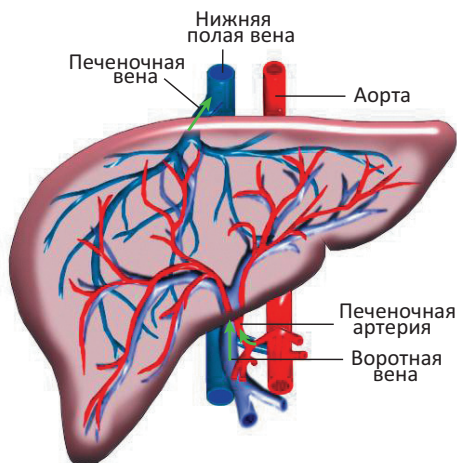


Рис. 19.4. Сосуды печени

Портокавальными анастомозами являются:

- анастомозы между венами желудка (система *v. portae*) и венами пищевода (система *v. cava superior*);
- анастомозы между верхней (*v. portae*) и средней (*v. cava inferior*) венами прямой кишки;
- между околопупочными венами (*v. portae*) и венами передней брюшной стенки (*v. cava superior* и *v. cava inferior*);
- анастомозы верхней и нижней брыжеечных, селезеночной вен (*v. portae*) с венами забрюшинного пространства (почечные, надпочечные, вены яичка или яичника и др., впадающие в *v. cava inferior*).

Выделяют 3 вида портальной гипертензии: надпеченочная, внутрипеченочная и подпеченочная.

Надпеченочная портальная гипертензия возникает вследствие компрессии или тромбоза печеночных вен, правожелудочковой недостаточности, перикардита и характеризуется затруднением венозного оттока от печени.

Внутрипеченочная портальная гипертензия развивается при циррозе, опухолях, эхинококкозе, альвеококкозе и других поражениях печени.

Подпеченочная портальная гипертензия связана с тромбозом или компрессией воротной вены (рубцы, сдавление асцитической жидкостью, опухолью) либо с аномалиями ее развития.

Основным звеном патогенеза портальной гипертензии является **застой крови в системе воротной вены**.

Портальная гипертензия сопровождается компенсаторным шунтированием крови через портокавальные анастомозы (нижняя треть пищевода и кардиальная часть желудка, передняя брюшная стенка в области пупка — «голова Медузы», система геморроидальных вен, вены селезенки, почек, диафрагмы, ретроперитонеального пространства) с последующим варикозным расширением сосудов. Это делает стенки сосудов уязвимыми к механическим повреждениям, исходом которых могут быть желудочно-кишечные кровотечения, нередко заканчивающиеся летально.

В результате портальной гипертензии развиваются *спленомегалия* (увеличение размеров селезенки), *гиперспленизм* (повышение функции селезенки), следствием чего являются панцитопения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения), периферические отеки и *асцит* (скопление жидкости в брюшной полости).

В механизме развития асцита играют роль следующие **патогенетические факторы**:

- повышение давления (гидростатического) в воротной вене;
- снижение онкотического давления крови в связи с нарушением белковосинтетической функции печени;
- нарушение лимфообращения (лимфа «выдавливается» в пространство Диссе и далее переходит в брюшную полость);
- действие гормонов и вазодилатирующих факторов (вследствие недостаточной инактивации в печени, гипоксии);
- снижение эффективного артериального кровотока в органах (активация симпатоадреналовой системы и РААС, что сопровождается гипернатриемией, гипокалиемией, гиперволемией).

Резюме

Цирроз — терминальная стадия заболеваний печени.

Самыми частыми причинами цирроза печени являются хронический прием алкоголя и вирусные гепатиты В и С, реже цирроз возникает на фоне аутоиммунных заболеваний, метаболических нарушений (гемохроматоз) и др.

Основными патогенетическими факторами цирроза печени являются: некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени.

Осложнением цирроза печени являются печеночная недостаточность, портальная гипертензия и повышенный риск развития ГЦК.

В результате портальной гипертензии при циррозе развиваются венозные коллатерали, спленомегалия с гиперспленизмом, панцитопения, периферические отеки и асцит.

19.1.4. Опухоли печени

Все опухоли печени принято разделять на **первичные** и **вторичные**. Вторичные опухоли (метастазы в печень иной первичной локализации) встречаются значительно чаще, чем первичные. Печень является наиболее частым местом локализации метастазов опухолей толстого кишечника, легких и молочных желез. В свою очередь, субстратом опухоли самой печени могут быть гепатоциты, эпителиальные клетки желчных протоков и мезенхимальные элементы.

Самым распространенным доброкачественным поражением печени считается **кавернозная гемангиома** — полость, выстланная эндотелием и сообщающаяся с кровеносными сосудами. Частота встречаемости гемангиом составляет 0,5–7% среди взрослых и лиц юношеского возраста; чаще у женщин, чем у мужчин. Замечено увеличение размеров гемангиом во время беременности и на фоне приема контрацептивных средств, что указывает на существование гормон-зависимых механизмов роста опухоли.

К более редким вариантам первичных опухолей печени относится **печеночно-клеточная аденома** — опухоль, образованная пролиферирующими гепатоцитами, которые по своей структуре соответствуют нормальным клеткам. При этом нарушается дольковое строение печени, желчные капилляры между гепатоцитами не образуются. В 90% случаев опухоль регистрируется у женщин в возрасте 16–45 лет, риск развития аденомы печени повышается на фоне приема гормональных (контрацептивных) средств.

В печени могут возникать также одиночные и множественные доброкачественные узлы. Они представляют собой очаги поражения, называемые **очаговой нодулярной гиперплазией**, — это ограниченная гиперплазия нормальных гепатоцитов при сохранении образования желчных капилляров и протоков.

Среди злокачественных опухолей печени наиболее часто встречается **ГЦК**. Распространенность этой опухоли широко варьирует в различных регионах мира, наиболее высокая — в странах Юго-Восточной Азии и Африке (регионах эндемичных по вирусным гепатитам В и С),

наименьшая — в странах Северной Америки и Западной Европы. Во всем мире заболеваемость ГЦК преобладает среди мужчин и составляет 3:1—8:1.

Этиология и патогенез ГЦК. Главными этиологическими факторами ГЦК считаются длительная персистенция вирусов гепатитов В и С и хронический прием алкоголя. Наряду с этим факторами риска возникновения ГЦК являются химические канцерогены, наследственные заболевания печени и болезни обмена веществ (сахарный диабет, ожирение). Важным, но не всегда обязательным фактором развития ГЦК является предшествующий цирроз печени.

Опухолевая трансформация гепатоцитов возникает на фоне усиленной клеточной пролиферации, обусловленной хроническим воспалением печени. Этот процесс сопряжен с изменением активности определенных генов (протоонкогенов и антионкогенов) гепатоцитов, что в комбинации с дефектами системы репарации ДНК, повышенной экспрессией факторов роста и ангиогенеза приводит к появлению опухоли.

При хронической вирусной инфекции механизм трансформации гепатоцитов может быть опосредован действием самого вируса, способного интегрировать свой генетический материал в геном клетки хозяина. В то же время эксперименты на животных показали, что репликация вируса в отсутствие иммунного ответа не приводит к развитию ГЦК в течение всей жизни мышей. Таким образом, ведущую роль в формировании ГЦК играют хроническое иммунное воспаление в печени и ответная реактивная гиперплазия инфицированных гепатоцитов.

Резюме

Все опухоли печени разделяют на первичные и вторичные (метастазы в печень опухоли иной первичной локализации). Печень — наиболее частое место локализации метастазов опухолей толстого кишечника, легких и молочных желез.

К основным первичным доброкачественным опухолям печени относятся: кавернозная гемангиома, печеночно-клеточная аденома и очаговая нодулярная гиперплазия, которые регистрируются у женщин и наиболее часто имеют гормон-зависимую природу.

Среди первичных злокачественных опухолей печени доминирует ГЦК. Ее главными этиологическими факторами считаются длительная персистенция вирусов гепатитов В и С и длительный прием алкоголя. Хроническое воспаление и регенераторно-пролиферативные изменения в печени предрасполагают к развитию ГЦК.

19.1.5. Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность — нарушение одной, нескольких или многих функций печени, возникающее вследствие повреждения гепатоцитов.

Выделяют острую и хроническую печеночную недостаточность.

Острая печеночная недостаточность — это синдром, который связан с массивным некрозом гепатоцитов, приводящим к тяжелому нарушению функций печени. Наиболее частыми причинами острой печеночной недостаточности являются молниеносные формы острого гепатита, вызванного вирусами гепатитов А, В, D, Е (редко С). Другие инфекции печени (вызванные цитомегаловирусом, вирусами простого герпеса и Эпштейна—Барр, риккетсиями, микоплазмами и др.) реже сопровождаются серьезными нарушениями функций печени.

Развитие острой печеночной недостаточности часто констатируют при токсических гепатитах. Токсическое действие лекарственных средств может усиливаться влиянием других факторов, например приемом алкоголя и наркотиков; чрезвычайно опасным токсином для печени считается яд бледной поганки, способный в течение нескольких часов вызвать явления гастроэнтерита, а в течение суток — признаки острой печеночной недостаточности.

Кроме того, причинами острой печеночной недостаточности могут быть острый жировой гепатоз у беременных, синдром Рея, состояние после операции, а также абсцессы печени, гнойные холангиты, сепсис. **Синдром Рея** — острая энцефалопатия с отеком мозга и жировой инфильтрацией печени, возникает у новорожденных, детей и подростков (чаще в возрасте 4—12 лет), связан с вирусной инфекцией (ветряная оспа, грипп) и приемом препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Наиболее частая причина его возникновения — неграмотное назначение аспирина при острой вирусной инфекции, что противопоказано, особенно у детей. Явления печеночной недостаточности могут наблюдаться также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся снижением поступления крови в печень, тромбозе и эмболии печеночной артерии, при остро возникающем нарушении оттока крови из печени (синдром Бадда—Киари), веноокклюзивной болезни.

Хроническая печеночная недостаточность развивается при хронических заболеваниях печени инфекционной и неинфекционной этиологии, в позднюю стадию цирроза печени, а также после оперативных вмешательств по портокавальному шунтированию.

Выделяют малую печеночную недостаточность (**гепатодепрессивный синдром**) и большую печеночную недостаточность (**гепатаргия**). При гепатаргии, в отличие от малой печеночной недостаточности, имеются признаки печеночной энцефалопатии.

Независимо от причины печеночной недостаточности у лиц с хроническими заболеваниями печени в крови значительно уменьшается содержание альбумина (чрезвычайно важный показатель!) и факторов свертывания, снижается уровень холестерина, нарастает содержание билирубина, отмечается накопление фенола, аммиака и повышение активности аминотрансфераз.

Печеночная недостаточность может привести к развитию печеночной энцефалопатии и печеночным комам (рис. 19.5).

Печеночная энцефалопатия (гепатоцеребральный синдром) — **нервно-психическое расстройство с нарушением интеллекта, сознания, рефлекторной деятельности и функций жизненно важных органов**. Выделяют острую и хроническую печеночную энцефалопатию (последняя может длиться годами с периодическими эпизодами прекомы).

Различают 4 **стадии печеночной энцефалопатии** в соответствии с критериями, принятыми Интернациональной ассоциацией по изучению печени.

Стадия I — продромальная. Появляются начальные изменения психики — замедление мышления, нарушение поведения, дезориентация больного в окружающей действительности, расстройства сна (сонливость днем, бессонница ночью), слезливость, слабодушие. Пациенты могут впадать в периоды оцепенения с фиксацией взгляда. Характерным и достаточно ранним симптомом является изменение почерка (дизграфия). Электроэнцефалограмма, как правило, не изменена.

Стадия II — начинающаяся кома. Усугубляются симптомы I стадии. У части больных появляются судороги и психомоторное возбуждение, во время которого они пытаются убежать из палаты. Формируются стереотипные движения, например хлопающий тремор рук (астериксис), оглушенность. Больные могут стать неопрятными, фамильярными. Часто повышается температура тела, появляется печеночный запах изо рта. На электроэнцефалограмме обнаруживаются незначительные начальные изменения.

Стадия III — ступор. Пациенты пребывают в длительном сне, прерываемом редкими пробуждениями. В неврологическом статусе отмечаются

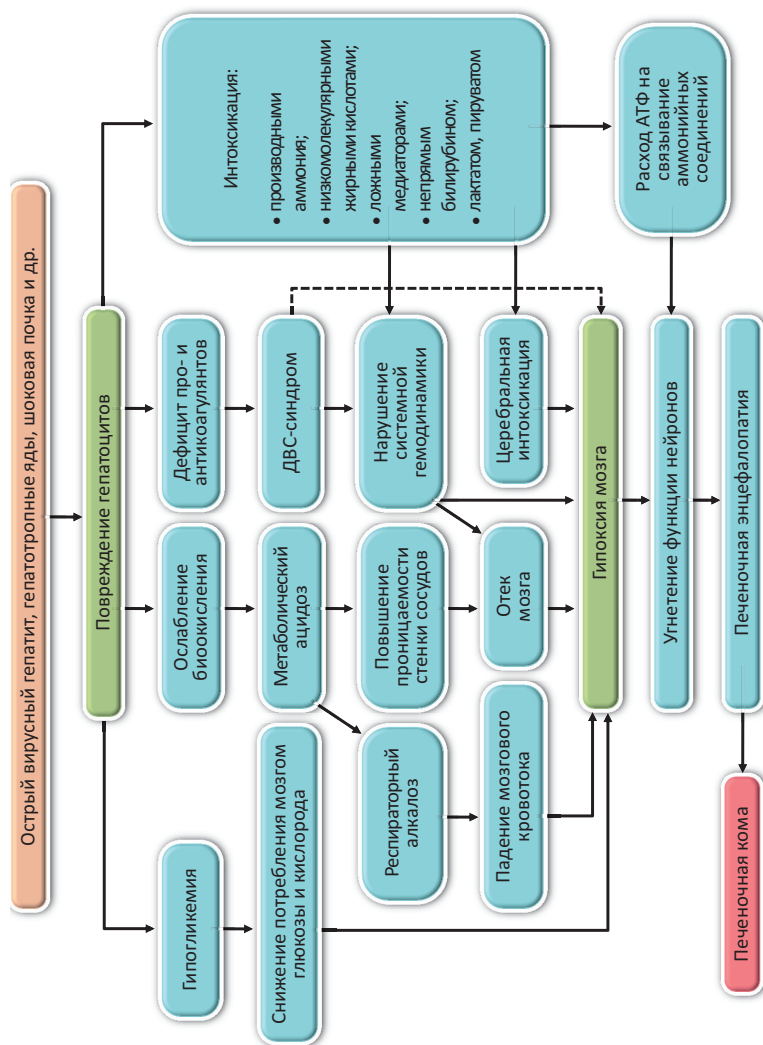


Рис. 19.5. Основные причины и механизмы развития клинических проявлений печеночной недостаточности и комы: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ригидность мускулатуры, маскообразное лицо, замедление произвольных движений, грубые нарушения речи (дизартрия), гиперрефлексия, клонус коленной чашечки и др. На электроэнцефалограмме выявляются глубокие нарушения, форма кривой приближается к изолинии.

Стадия IV — кома. Теряется сознание, отсутствует реакция на болевой раздражитель, в начальной фазе отмечаются патологические рефлексy. В дальнейшем зрачки расширяются, рефлексy угасают, падает АД, может появиться дыхание Куссмауля или Чейна—Стокса и наступает смерть.

Следовательно, **печеночная кома** — это терминальная стадия печеночной энцефалопатии, характеризующаяся утратой сознания, отсутствием рефлексy и нарушением основных функций органов.

Факторы, провоцирующие быстрое развитие комы: белковая пища, прием диуретиков (не сберегающих калий), седативных средств. Летальность больных, находящихся в IV стадии, достигает 80–90%.

По **этиологии** выделяют 4 вида **комы**:

- 1) эндогенная;
- 2) экзогенная;
- 3) смешанная;
- 4) электролитная.

Эндогенная (истинная) кома развивается при массивном некрозе гепатоцитов в случаях острой печеночной недостаточности. При этом характерно нарушение многих функций печени, у пациентов отмечаются выраженная кровоточивость, повышение уровня свободного билирубина в крови, гиперазотемия печеночного типа, печеночный запах изо рта. Лечение поддается с трудом.

Экзогенная (шунтовая, обходная) кома чаще возникает при циррозе печени в случае развития мощных коллатералей между системами воротной и нижней полых вен. Может возникать также при искусственном наложении портокавальных анастомозов, по которым кровь из кишечника, богатая биологически активными веществами (аммиак, кадаверин, путресцин и др.), минуя печень, вливается в общий кровоток и оказывает токсический эффект на мозг. Эта форма легче поддается терапии (диализ крови, очищение кишечника, антибиотикотерапия широкого спектра действия), имеет более благоприятный прогноз.

Чаше наблюдается *смешанная кома*, которая развивается при далеко зашедшем циррозе печени с гибелью большого числа гепатоцитов и наличием портокавальных анастомозов.

Электролитная кома связана с развитием гипокалиемии. В патогенезе играют роль вторичный альдостеронизм, применение мочегонных средств, не сберегающих калий, частая рвота, поносы, что приводит к нарушению электролитного баланса (гипокалиемия, алкалоз). Проявляется резкой слабостью, адинамией, снижением тонуса мышц, судорожными подергиваниями икроножных мышц, нарушением сердечной деятельности (тахикардия, ритм «дятла»), нарушением дыхания. Для лечения электролитной комы применяются препараты калия.

Патогенез печеночной энцефалопатии и комы. Механизм развития печеночной энцефалопатии изучен не до конца. Существуют 3 следующие наиболее распространенные теории.

1. **Теория токсического действия аммиака.** Аммиак образуется во всех тканях, где происходит обмен белков и аминокислот. Однако наибольшее его количество поступает в кровяное русло из желудочно-кишечного тракта. Источником аммиака в кишечнике служат любые вещества, содержащие азот: распадающиеся белки пищи, некоторые полипептиды, аминокислоты и мочевины, поступившие из крови. Высвобождение аммиака происходит с помощью ферментов — уреазы и аминокислороксидазы кишечной микрофлоры и слизистой кишечника. 80% аммиака, поступающего из кишечника через портальную вену в печень, превращается в мочевины (орнитиновый цикл). Из аммиака, не включенного в орнитиновый цикл, а также различных аминокислот (глутамат, α -кетоглутарат и др.) под влиянием глутаматсинтетазы образуется глутамин. Оба механизма предотвращают попадание токсичного аммиака в общий кровоток. Но при печеночной недостаточности концентрация аммиака повышается не только в крови, но и в мозговой жидкости. Поступление катионов аммония через ГЭБ в нейроны головного мозга вызывает их энергетическое голодание (аммиак соединяется с α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутамина, вследствие этого происходит отток α -кетоглутарата из цикла трикарбоновых кислот, что приводит к снижению синтеза АТФ) и, как следствие, к нарушению функции клеток центральной нервной системы (ЦНС).

2. **Теория ложных нейротрансмиттеров** (от лат. *transmitto* — передаю). Нарушение функции печени способствует снижению концентрации аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина, изолейцина, которые используются как источник энергии, и повышению уровня ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина, триптофана (метаболизм их в норме осуществляется в печени, при заболеваниях печени концентрация этих аминокислот возрастает не только в крови, но и в моче — аминокислороурия). В норме соотношение между

аминокислотами с разветвленной цепью и ароматическими аминокислотами составляет 3–3,5. При патологии этот показатель снижается. Для перечисленных аминокислот существует единая транспортная система, и ароматические кислоты используют освободившуюся транспортную систему для проникновения через ГЭБ в мозг, где тормозят ферментную систему, участвующую в синтезе нормальных медиаторов. Снижается синтез дофамина и норадреналина, образуются ложные нейротрансмиттеры (октопамин, β -фенилэтиламин и др.).

3. Теория усиленной ГАМК-эргической передачи. Суть данной теории заключается в том, что при патологии нарушается клиренс γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в печени (ГАМК образуется в реакции декарбоксилирования глутаминовой кислоты). ГАМК накапливается в ткани мозга, оказывая ингибирующий эффект на нейроны, нарушая их функцию, что приводит к развитию печеночной энцефалопатии.

Кроме того, существенную роль в механизме развития **печеночной энцефалопатии и комы** играют и другие факторы:

- гипогликемия (обуславливает дефицит субстратов для окисления и, как следствие, энергодефицит в нейронах);
- токсическое действие непрямого билирубина и желчных кислот на мембраны клеток ЦНС;
- токсическое действие веществ, не обезвреженных в печени (индол, скатол и др.);
- метаболический ацидоз, обуславливающий отек клеток мозга;
- нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипернатриемия);
- гемодинамические расстройства, проявляющиеся снижением сердечного выброса, артериальной гипотонией и гиповолемией.

Резюме

Печеночная недостаточность — нарушение одной, нескольких или многих функций печени, возникающее вследствие повреждения гепатоцитов.

Острая печеночная недостаточность — синдром, который связан с массивным некрозом гепатоцитов, приводящим к тяжелому нарушению функций печени. Наиболее частыми ее причинами являются молниеносные формы острых гепатитов, вызванных вирусами (гепатита А, В, D, Е, редко С), токсическими веществами (грибной яд, алкоголь, лекарства), тяжелыми метаболическими нарушениями.

Хроническая печеночная недостаточность развивается при хронических заболеваниях печени инфекционной и неинфекционной этиологии, в позднюю стадию цирроза печени.

Печеночная недостаточность может привести к развитию печеночной энцефалопатии и печеночной коме.

Печеночная энцефалопатия (гепатоцеребральный синдром) — нервно-психическое расстройство с нарушением интеллекта, сознания, рефлексоторной деятельности и функций жизненно важных органов. Различают 4 стадии печеночной энцефалопатии: продромальная, начинающаяся кома, ступор, кома.

Печеночная кома — терминальная стадия печеночной энцефалопатии, характеризующаяся утратой сознания, отсутствием рефлексов и нарушением основных функций органов. По этиологии выделяют эндогенную, экзогенную, смешанную и электролитную комы.

В патогенезе печеночной энцефалопатии и комы выделяют три основных патогенетических фактора: токсическое действие аммиака, образование ложных нейротрансмиттеров и накопление ГАМК в нейронах.

19.1.6. Клинико-лабораторные проявления заболеваний печени

Клинические проявления заболеваний печени могут существенно различаться. При острых гепатитах клинические симптомы весьма разнообразны и достигают максимального выражения. Хронические гепатиты часто протекают бессимптомно. Цирроз печени характеризуется появлением весьма патогномоничных признаков.

К основным клиническим проявлениям заболеваний печени относятся следующие.

1. **Астеновегетативный синдром** (слабость, утомляемость, лабильность настроения, нервозность, нарушение сна, исхудание) регистрируется при всех заболеваниях печени. Является результатом токсического действия экзогенных и эндогенных метаболитов, а также цитокинов на системы органов.

2. **Диспепсический синдром** (ухудшение аппетита, боли в животе, тошнота, отрыжка, непереносимость жирной пищи, неустойчивый стул, метеоризм). В основе этого синдрома лежит нарушение образования и поступления желчи в кишечник. В результате страдает метаболизм жиров (а далее белков и углеводов), изменяется состав бактериальной микрофлоры кишечника.

3. **Болевой синдром и гепатомегалия** являются частым проявлением заболевания печени. Формирование болевой реакции тесно связано с увеличением печени в размерах. Болевые рецепторы находятся в составе капсулы печени и раздражаются при ее растяжении.

4. **Спленомегалия** является следствием портальной гипертензии, развивающейся при циррозе печени. Выраженное увеличение размеров селезенки часто сочетается с усилением ее функциональной активности — **гиперспленизмом**, что может обуславливать повышенное разрушение клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов).

5. **Желтуха** (пожелтение кожи, склер и слизистых оболочек) возникает при повышенной концентрации желчных пигментов в крови и некоторых биологических жидкостях. Видимая желтуха проявляется при содержании билирубина в сыворотке крови свыше 35 мкмоль/л (в норме — 8–22 мкмоль/л). Могут диагностироваться безжелтушные формы поражения печени, но при циррозе желтуха является постоянным признаком.

6. **Лихорадка** (от 37,4 до 38 °С и даже 40°С при остром гепатите) связана с некрозом гепатоцитов, поступлением токсических продуктов в кровь, бактериемией (возможно поступление микроорганизмов в кровь из кишечника) и др. Сопровождается лейкоцитозом с ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

7. **Геморрагический синдром** характеризуется появлением кровоизлияний в кожу (петехии, экхимозы) и подкожную клетчатку, носовыми и маточными кровотечениями. При заболеваниях печени развивается дефицит I, II, V, VII, IX, X и др. факторов коагуляционного гемостаза из-за нарушения их синтеза в гепатоцитах и неадекватной абсорбции витамина К. При поражениях печени возрастает активность системы фибринолиза (из-за недостаточности синтеза ее естественных ингибиторов в печени), в результате чего может развиваться ДВС-синдром (см. рис. 18.1). Нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения) возникает вследствие повышенного депонирования и разрушения тромбоцитов в селезенке на фоне спленомегалии и гиперспленизма, а также нарушений тромбоцитопоэза (из-за недостаточности образования тромбопоэтина клетками печени).

8. **Кожный зуд** является наиболее ранним и постоянным, а иногда единственным проявлением цирроза. Природа зуда окончательно не выяснена, установлено, что медиаторами зуда являются протеазы, высвобождаемые в коже при действии желчных кислот. В то же время зуд отмечается в отсутствие холемии. Обсуждается роль опиатной и серотониновой систем в механизмах раздражения рецепторов кожи.

9. **«Печеночные знаки»** — телеангиэктазии и пальмарная эритема. **Телеангиэктазии** — это *сосудистые звездочки*, которые располагаются на лице, шее, плечах и кистях. Количество и величина их тем больше, чем тяжелее поражение печени. **Пальмарная (ладонная) эритема** выражается симметричным мелкопятнистым покраснением ладоней и иногда

подошв. Механизм возникновения сосудистых знаков связывают с нарушением обмена эстрогенов в печени или с циркуляцией избыточного количества биологически активных веществ (при недостаточной их инактивации в печени), действующих на сосуды микроциркуляторного русла.

10. **Синдром эндокринных расстройств.** Отмечаются снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, атрофия молочных желез, матки, нарушение менструального цикла. Возможно развитие сахарного диабета и вторичного гиперальдостеронизма. Эндокринные расстройства являются характерным признаком печеночной недостаточности, когда гепатоциты утрачивают способность осуществлять катаболизм гормонов.

11. **Специфический печеночный запах (*fetor hepaticus*)** считается патогномоничным признаком печеночной недостаточности. Обычно он напоминает запах свежей сырой печени. Появление печеночного запаха связано с выделением **метилмеркаптана**. Это вещество образуется из метионина, который накапливается в связи с нарушением в печени процессов деметилирования и может содержаться в выдыхаемом воздухе.

12. **Внепеченочные синдромы** сопровождают чаще хронические гепатиты, среди них описаны папулезный дерматит (синдром Джанотти—Крости), кожные васкулиты, узелковый периартериит, поражение суставов, эндокринных желез и др. Патогенез внепеченочных (системных) проявлений гепатитов связывают с появлением иммунных комплексов, которые фиксируются в тканях, а также с запуском иммунного ответа на репликацию вирусов за пределами печени.

13. **Синдром нарушенной гемодинамики** — развивается при накоплении гистаминоподобных и других вазоактивных веществ, что приводит к вазодилатации; отмечается компенсаторное повышение сердечного выброса в сочетании с гипотензией. Снижение синтеза альбуминов и падение онкотического давления, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма обуславливают **отечно-асцитический синдром** (см. выше раздел 19.1.3).

Характерными лабораторными признаками заболеваний печени являются:

- **Гиперферментемия** — повышение активности ферментов в крови. Наибольшее диагностическое значение имеет определение аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови. Их высокая активность является наиболее надежным показателем цитолитического процесса в гепатоцитах (повреждения цитоплазматической и митохондриальной мембран). Синдром цитолиза наиболее выражен при острых заболеваниях печени любого генеза, но особое значение он

приобретает для диагностики острых вирусных гепатитов, протекающих в безжелтушных и латентных формах. Синдром цитолиза при патологии печени характеризуется более выраженным повышением активности АлАТ по сравнению с АсАТ и является основным показателем активности патологического процесса в печени. Из маркеров *холестаза* наибольшее клиническое значение приобретает определение активности *щелочной фосфатазы* в крови. Кроме печени, этот фермент присутствует в костной ткани, кишечнике, плаценте, однако главным его источником служат каналикулярные мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Повышение активности щелочной фосфатазы является важным показателем нарушения оттока желчи (холестаза). При остром вирусном гепатите активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови обычно либо нормальная, либо повышается до умеренных значений.

Повышение активности γ -глутамилтранспептидазы не считается специфичным для холестаза, поскольку появляется в крови и при нарушении целостности гепатоцитов. Значительное повышение активности этого фермента является наиболее чувствительным лабораторным маркером алкогольного поражения печени.

- **Гипербилирубинемия** — частый признак повреждения печени и холестаза. При гепатитах в сыворотке крови увеличивается преимущественно концентрация конъюгированного (прямого) билирубина. Повышение уровня билирубина в крови при гепатитах определяет развитие желтухи, изменение содержания пигментов в моче и кале (см. раздел 19.2).
- **Гипо- и диспротеинемия.** *Гипопротеинемия* отражает нарушение белково-синтетической функции печени. При тяжелых хронических заболеваниях печени отмечается снижение концентрации альбумина в крови более чем в 2–3 раза. При этом значительно возрастает содержание γ -глобулинов в крови из-за антигенной стимуляции иммунной системы. *Диспротеинемия* характеризуется нарушением нормального количественного соотношения отдельных фракций белков крови (например, при нарушении образования альбумина в печени). Может быть следствием активации реакций острой фазы (см. раздел 6.2, Том 1) и синтеза в печени качественно измененных глобулинов (макроглобулинов). Следствием изменений белкового состава крови при заболеваниях печени является повышение СОЭ (см. раздел 15.4.3).
- **Гиперазотемия** — увеличение содержания остаточного азота и аммиака в крови. Обнаруживается при нарушении синтеза мочевины

в поврежденных гепатоцитах. Гиперазотемия является показателем тяжелой печеночной недостаточности.

- **Изменение показателей гемостаза.** При острых и хронических заболеваниях печени, сопровождающихся значительным некрозом гепатоцитов, отмечается *увеличение ПВ и ПО*, характеризующих состояние внешнего (тканевого) механизма активации свертывания крови и суммарную активность образующихся в печени факторов протромбинового комплекса — протромбина (фактора II), проконвертина (фактора VII), проакцелерина (фактора V) и фактора Стюарта—Прауэра (фактора X). Внезапное и резкое повышение ПО у больных с заболеваниями печени всегда свидетельствует о выраженной печеночной недостаточности и наступающей печеночной коме. При тяжелых формах гепатита регистрируется также удлинение АЧТВ, что обусловлено нарушением синтеза в печени факторов внутреннего (контактного) механизма активации свертывания крови: фактора Хагемана (фактора XII), фактора Розенталя (фактора XI) и антигемофильного глобулина (фактора VIII:C). Для цирроза печени характерна *тромбоцитопения*, которая возникает вследствие повышенного депонирования и разрушения тромбоцитов в селезенке и нарушений тромбоцитопоза.

19.1.7. Нарушение обезвреживающей и клиренсной функций печени

Печень участвует в обезвреживании токсических продуктов эндо- и экзогенного происхождения. Детоксикация осуществляется путем окислительных процессов, восстановительных реакций, а также путем гидролиза. Окисление является наиболее важной реакцией, которая требует присутствия восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и молекулярного кислорода. Важную роль играет и компонент транспортной системы — цитохром P₄₅₀. Некоторые соединения обезвреживаются путем включения их в синтез веществ, используемых в метаболизме (например, включение аммиака в синтез мочевины).

Реакцией детоксикации является конъюгация, при которой обезвреживание наступает за счет соединения с глюкуроновой или серной кислотой. Так инактивируются стероидные гормоны, билирубин, желчные кислоты, ароматические углеводороды и др. Обезвреживание может происходить и с помощью связывания с глицерином, таурином, цистеином, когда образуются парные соединения желчных, бензойной и никотиновой кислот. Ряд веществ поглощается из крови и выделяется с желчью в неизмененном виде.