

**Общая этиология и патогенез
расстройств пищеварительной
системы и функций печени.**

**Нарушения слюноотделения, гипо-
и гиперсаливация.**

**Нарушения жевания, глотания,
функций пищевода.**

**Роль патологии печени в развитии
заболеваний зубочелюстной
системы.**

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- К нарушениям пищеварения могут привести:
- погрешности в питании (недоброкачественная, грубая пища, сухоедение, несбалансированное питание с дефицитом белка, витаминов, микроэлементов, прием чрезмерно горячей или холодной пищи и т.д.);
- возбудители некоторых инфекций (брюшной тиф, дизентерия, пищевая токсикоинфекция и др.);
- попадание в желудочно-кишечный тракт ядов (солей тяжелых металлов, ядов растительного происхождения и др.);
- врожденные аномалии пищеварительного тракта;
- действие ионизирующей радиации; послеоперационные состояния;
- психотравмы, отрицательные эмоции, физическое перенапряжение;
- наркомания, алкоголизм, курение.
- опухоли;

- **Жевание** - это механический процесс измельчения пищи в ротовой полости, выполняемый височно-нижнечелюстными суставами, а также зубами, наличие которых определяет площадь жевательной поверхности.

Нарушение жевания

- кариес и пародонтоз,
- пульпит
- периодонтит
- аномалии прикуса,
- травмы,
- переломы челюстных костей, вывихи и переломы зубов.
- патология жевательной мускулатуры.
- нарушения в височно-нижнечелюстных суставах

- Снижение жевательной способности, возникающее при потере зубов, может восстановиться с помощью зубных протезов.
- Однако при ношении протезов жевательное давление снижается и чаще не превышает 40 кг/см² (у здорового человека в зависимости от характера разжевываемой пищи оно колеблется от 20 до 120 кг/см²).
- Кроме того, зубные протезы могут вызывать болезни десен и явиться причиной аллергических реакций.

- При нарушении разжевывания пищи происходят изменения в деятельности желудка: страдает его моторика, так как плохо прожеванная пища медленнее переваривается и дольше в нем задерживается, вызывая изменения слизистой.
- Этому способствует и уменьшение рефлекторного отделения желудочного и панкреатического соков.
- Грубая, плохо измельченная пища травмирует слизистую пищеварительного тракта, особенно пищевода и желудка, вызывая повреждения поверхностного эпителия.

- При нарушении эвакуации, когда отмечается задержка в желудке пищевых масс, жидкости, газов, стенка желудка растягивается, истончается, ослабляются его перистальтика и тонус, снижается секреция желудочного сока.
- При длительной задержке пищевых масс расширенный желудок оказывает давление на диафрагму, ДПК, возникают тошнота, рвота.

Нарушение слюноотделения

- **1. Увеличение слюноотделения (гиперсаливация)** возникает в результате непосредственной или рефлекторной стимуляции центра слюноотделения в продолговатом мозге или секреторных нервов слюнных желез.
- Гиперсаливация возможна при поражении центральной нервной системы, при воспалительных процессах в полости рта, заболеваниях пищевода (рефлюкс-эзофагит), при гельминтозах, токсикозе беременных, при действии некоторых лекарств (пилокарпин, физостигмин).

Пищеварение при гипохлоргидрии.

- Пепсин без соляной кислоты не активен и белки не перевариваются. Больные могут жаловаться на отрыжку «тухлым», так как выпадает бактерицидное действие соляной кислоты и могут усиливаться процессы гниения и брожения.
- Снижение соляной кислоты приводит к избыточной колонизации желудочно-кишечного тракта бактериями.
- Эвакуация пищевого химуса из желудка обычно ускоряется, так как нейтрализация его в ДПК происходит быстро. Создаются условия для зияния привратника. Быстро поступающие в ДПК большие порции желудочного содержимого хуже пропитываются дуоденальным соком.

- Дуоденальное пищеварение страдает также из-за снижения секреции панкреатического сока, выделение которого стимулируется соляной кислотой.
- Пищевой химус, не подготовленный для всасывания, поступает в нижележащие отделы кишки. Усиливается перистальтика, вызывающая диарею, нарастают синдромы малдигестии и мальабсорбции

- Гипо- и ахлоргидрии наиболее частая причина гипергастринемии, так как соляная кислота является основным ингибитором высвобождения гастрина.
- Отсутствие соляной кислоты приводит к неугнетаемой секреции гастрина, гиперплазии клеток антрального отдела желудка, развиваются язвенные дефекты верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

- **2. Уменьшение слюноотделения гипосаливация**

может происходить при патологических процессах в тканях слюнных желез (сиаладенит, опухоли).

- Воспаление слюнных желез (**сиаладенит**) обычно связано с наличием в протоке одной из них слюнного камня (**сиалолитиаз**).

- Слюнные камни оказывают механическое препятствие току слюны и повышают давление в слюнных протоках.

- Гипосаливация отмечается при центральном торможении секреции слюнных желез, возникающем при стрессе, болевом синдроме.
- Она наблюдается при воздействии ряда медикаментов антихолинергического действия (атропин, метацин, скополамин), некоторых антидепрессантов.

Пищеварение при гиперхлоргидрии

- При увеличении соляной кислоты возникают условия для стойкого спазма привратника, так как для нейтрализации чрезмерно кислого содержимого желудка в ДПК требуется много времени.
- При спазме привратника создаются условия для застаивания пищевого химуса в желудке, происходит брожение. Возможно возникновение изжоги, отрыжки кислым, иногда рвоты.
- Количество пищевого химуса, поступающего в кишечник, уменьшается, снижается перистальтика кишечника, появляется склонность к запорам.
- Длительное действие на слизистую желудка высокой концентрации соляной кислоты является ведущим патогенетическим звеном язвенной болезни

Слюноотделение уменьшается при

- лихорадке,
- ряде эндокринных заболеваний (тиреотоксикоз, сахарный диабет),
- поражениях нервной системы (повреждения основания мозга, сухотка спинного мозга и др.),
- при воздействии радиации (вследствие лучевой терапии опухолей головы и шеи),
- обезвоживании.

Нарушение глотания

- **Дисфагия** (нарушение глотания) определяется как ощущение «застревания» или препятствия прохождения пищи через полость рта, глотку или пищевод.
- **Дисфагия**, вызванная слишком большим размером пищевого комка или сужением просвета, называется **механической**.
- **Дисфагия** же, связанная с некоординированными или слабыми перистальтическими сокращениями глотки и пищевода, а также с нарушением глотательного центра, называется **двигательной дисфагией**.

Изменения в полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

- Обложенность языка является следствием нарушения нормального процесса отторжения эпителия сосочков языка вследствие нервно-трофических расстройств.
- Обложенный язык имеет место при гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниях печени, новообразованиях.

Цвет налета связывают с красителями пищевых продуктов или характером течения процесса.

При **гипацидном гастрите** часто наблюдается десквамация эпителия и атрофия сосочков языка (рис. 1). Обычно цвет налета серовато-белый, иногда с различными оттенками (желтый, бурый).

Отечность языка и слизистой оболочки рта определяется по выраженным отпечаткам зубов. При редком расположении зубов отечный язык попадает в промежутки между ними и травмируется. В таких участках могут возникать эрозии и язвы.



Рис. 1. Гипацидный гастрит.

а — десквамативный глоссит. На кончике и боковой поверхности языка чередование участков десквамации (розовый цвет) и ороговения (белый цвет) нитевидных сосочков;



Рис. 1. б — атрофия сосочков языка;



Рис. 1. в — атрофия сосочков языка и слегка выраженная гиперемия слизистой оболочки языка при анацидном гастрите.

Отек слизистой оболочки рта может возникать не только при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы, почек, нарушении водно-солевого обмена и др.

При **гиперацидном гастрите** может наблюдаться образование плотного налета на слизистой оболочке языка (рис. 2). У таких больных наблюдается также гиперплазия лимфоидного аппарата задних отделов боковых поверхностей языка.



Рис. 2. Гиперацидный гастрит.

а — умеренная обложенность языка,
гипертрофированные грибовидные сосочки;

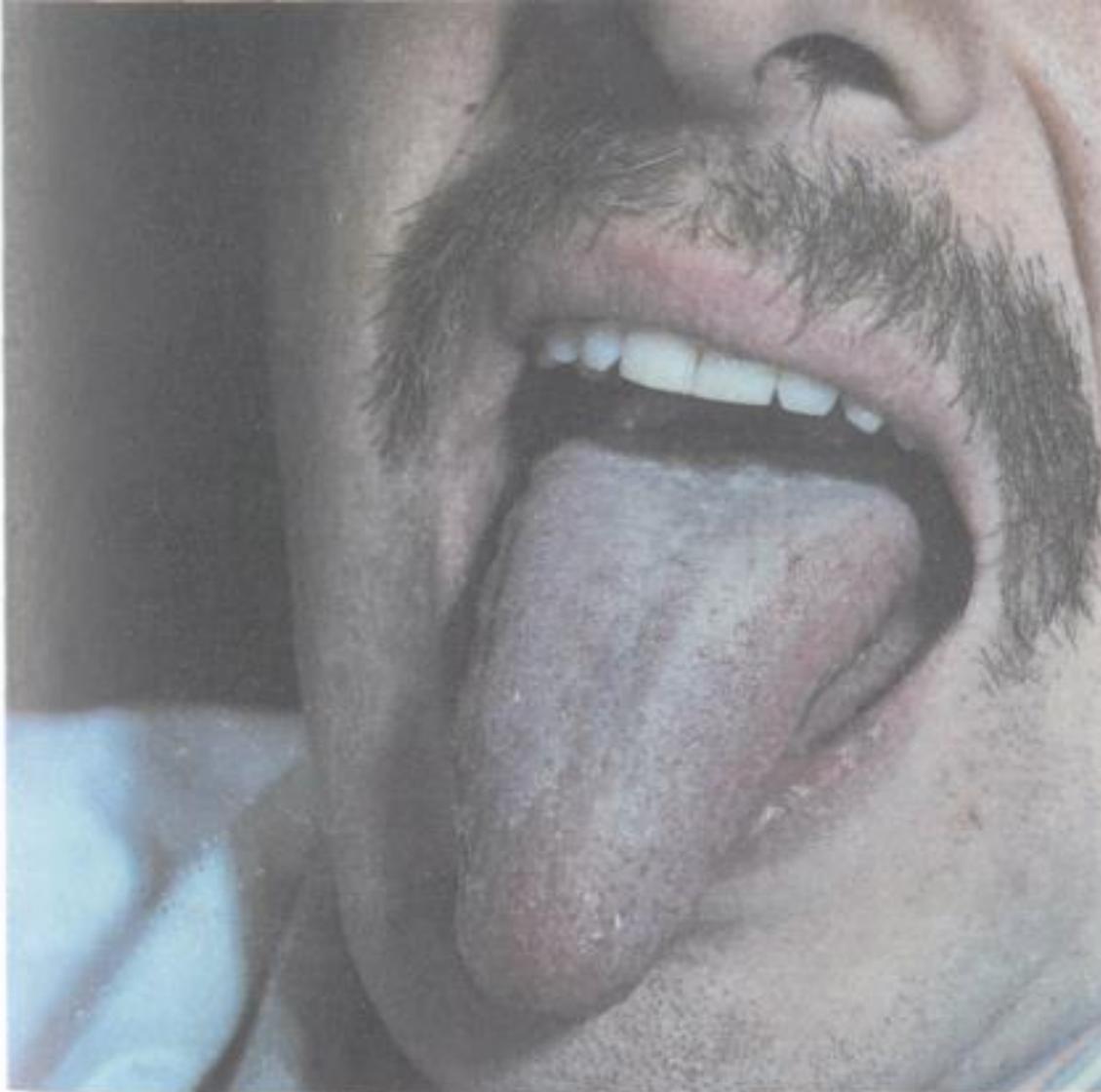


Рис. 2. б — выраженная обложенность языка.

При **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**

нередко развивается острый катаральный гингивит, проявляющийся резкой гиперемией десневого края, а также отечностью и образованием налета (обложенный язык) на спинке языка (рис. 3).



**Рис. 3. Язвенная болезнь желудка.
Выраженная отечность языка (отпечатки
зубов)**

- При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки очень часто встречается *воспаление и дистрофия тканей пародонта*.
- В то же время распространенность и тяжесть патологии пародонта не связана с хроническими гастритами.
- Главной особенностью заболеваний пародонта на фоне хронических поражений ЖКТ является более ранняя, чем у лиц без фоновой патологии, генерализация патологического процесса.

- При патологии ЖКТ нарушается всасывание важнейших субстратов, а это в свою очередь приводит к снижению неспецифической реактивности, возникает вторичный иммунодефицит.
- Степень выраженности вторичного иммунодефицита коррелирует с клинической формой и тяжестью поражения пародонта и частотой развития стоматитов.

Выраженность заболеваний пародонта зависит от характера течения язвенной болезни:

- при периодическом течении преобладают начальные формы поражения пародонта — гингивит и пародонтит легкой степени,
- при постоянном течении — пародонтиты средней и тяжелой степени.

При любом характере течения язвенной болезни наблюдается корреляция между выраженностью поражения пародонта и степенью нарушения регуляции обмена кальция:

- в крови увеличивается содержание кальция и кальцитонина и одновременно снижается содержание фосфора.
- в щитовидной железе при этом истощается функция светлых С-клеток, продуцирующих кальцитонин.

- Наиболее выраженные и стойкие нарушения в костях возникают при циррозе печени.
- Это сочетанные изменения белкового и минерального обмена с доминированием изменений в белковом матриксе костной ткани.

Язвенная болезнь

- Язвенная болезнь является результатом нарушения соотношения между **факторами «защиты»** (активная секреция слизи, простагландинов, бикарбонатов, достаточное кровоснабжение, активная регенерация) и **факторами «агрессии»** (гиперпродукция соляной кислоты и пепсина, желчные кислоты, панкреатические ферменты, гастродуоденальная дисмоторика, бактерии *helicobacter pylori* (HP)).

- В защитном барьере желудка первой линией защиты от повреждающих факторов являются клетки слизистой оболочки.
- Это поверхностные клетки и секреторные добавочные, секретирующие слизь и бикарбонаты. За счет этих веществ создается физико-химический барьер, который представляет собой гель, поддерживающий рН нейтральной среды у поверхности эпителия.
- Все поверхностные эпителиальные клетки, выстилающие желудок и ДПК, синтезируют и секретируют бикарбонаты. Слизистая проксимальной части ДПК вырабатывает бикарбонатов в 2 раза больше, чем вся слизистая желудка.
- Важная роль в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов и слизи отводится и эндогенным простагландинам.

- Слизь, ее нерастворимая фракция, бикарбонаты защищают слизистую оболочку желудка от воздействия соляной кислоты и пепсина.
- Слизистый барьер предотвращает обратную диффузию ионов водорода из просвета желудка в кровь. Длительный же контакт слизистой с кислой средой и изменения в составе слизи ведут к прорыву слизистого барьера и к возникновению обратной диффузии ионов водорода.
- В ответ на это высвобождается гистамин из тучных клеток (тканевые базофилы желудка) и рефлекторно возбуждается холинергическая система, отмечаются венозный стаз, переполнение капилляров, усиливается продукция соляной кислоты и пепсина - все это способствует образованию пептической язвы.

- В поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и ДПК к факторам агрессии важную роль играют способность клеток к быстрому обновлению (репарация), хорошее состояние кровообращения и секреция химических медиаторов защиты (простагландины, гормон роста).
- Известно, что слизистая оболочка желудка и ДПК после повреждения обычно быстро восстанавливается (в течение 15-30 мин). Этот процесс идет не за счет деления клеток, а в результате движения их из покровно-ямочного эпителия желудка вдоль базальной мембраны и закрытия дефекта в участке поврежденного эпителия.

- **Простагландины**, особенно простагландин E_2 , способствуют повышению защитных свойств слизистой оболочки желудка, так как угнетают активность париетальных клеток, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов и улучшают кровоснабжение слизистой оболочки, снижая обратную диффузию ионов водорода и ускоряя регенерацию.
- Секреция их осуществляется главными, добавочными и париетальными клетками слизистой оболочки желудка.

- Таким образом, защитный барьер слизистой оболочки желудка состоит из трех частей:
 - 1) надэпителиальной (слизь, бикарбонаты);
 - 2) эпителиальной (клетки эпителия и их репарация, простагландины, гормоны роста);
 - 3) субэпителиальной (кровоснабжение, микроциркуляция).

К повреждающим факторам относится прежде всего **высокий кислотно-пептический фактор.**

Причинами гиперсекреции соляной кислоты являются:

- гиперплазия париетальных клеток (наследственная),
- ваготония
- гиперпродукция гастрина

Основные стимуляторы секреции соляной кислоты в желудке - гистамин, гастрин и ацетилхолин.

Гастрин и ацетилхолин активируют специфические рецепторы, связанные с системой кальций/протеинкиназа С. После активации соответствующих механизмов происходит стимуляция водородно-калиевых АТФазных каналов, приводящая к продукции и выделению ионов водорода.

- Повышенная концентрация другого гастроинтестинального гормона - **секретина** - стимулирует пепсинообразование.
- Кроме того, известно, что **недостаточная выработка глюкагона и особенно соматостатина** также способствует язвообразованию
- В ответ на раздражение n.vagus повышается концентрация гастрина, вырабатываемого G-клетками антрального отдела желудка, что ведет к повышению секреции соляной кислоты (синтетический аналог гастрина - пентагастрин используется в качестве стимулятора секреции HCL).

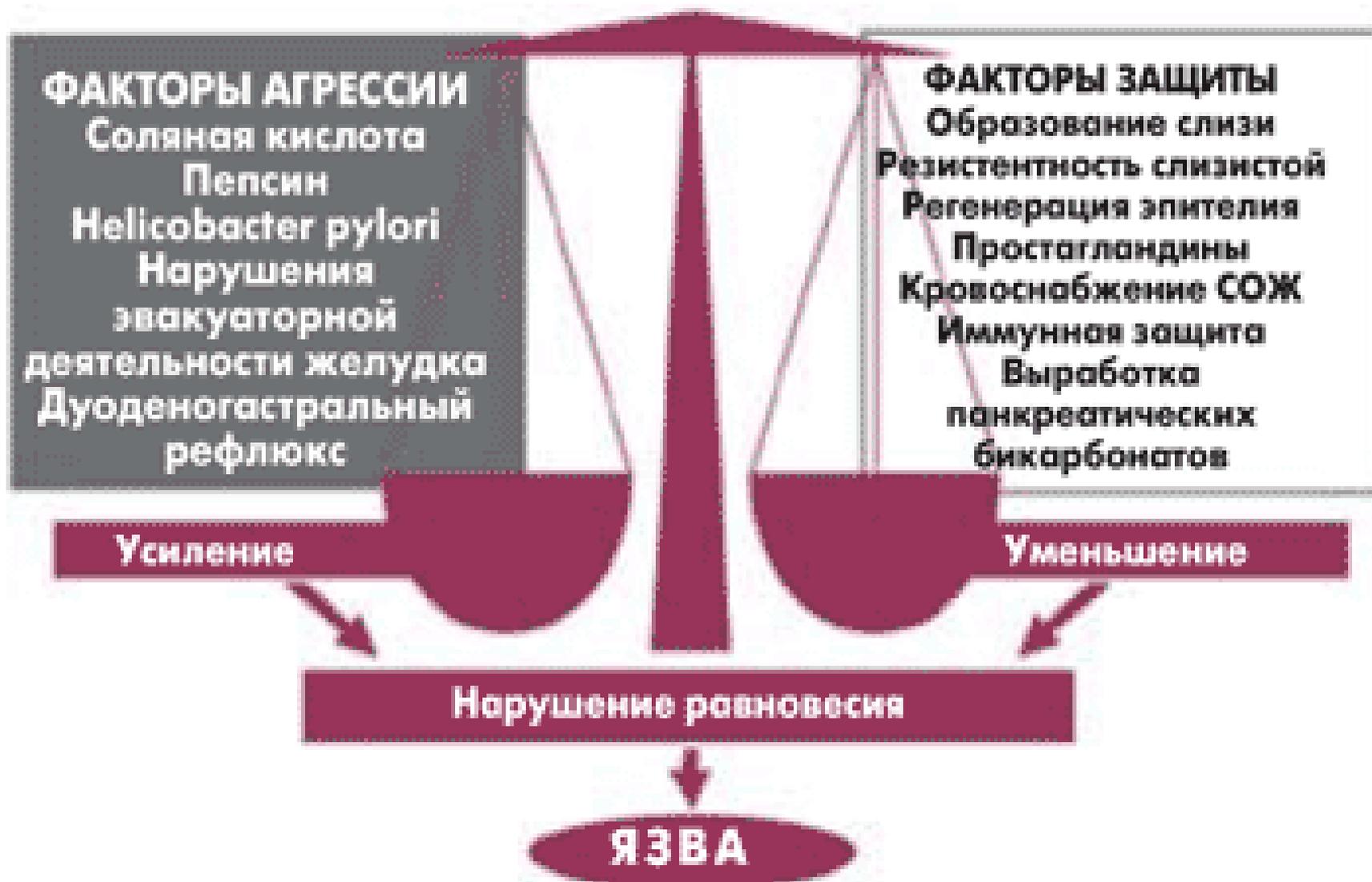
- При язвенной болезни **нарушается обмен биогенных аминов - гистамина и серотонина**, выделяющихся в основном из энтерохромафинных клеток слизистой оболочки желудка.
- Гистамин стимулирует секрецию HCL через H₂-рецепторы, связанные с цАМФ.
- В период обострения язвенной болезни процессы синтеза гистамина обычно усиливаются, что влечет за собой появление свободного гистамина в крови.
- По одной из гипотез, гистамин выполняет роль медиатора парасимпатической нервной системы. Согласно другой, широко распространенной точке зрения гистамин является промежуточным звеном в реализации действия гастрина на секреторные клетки.

- Изменяется капиллярное кровообращение, повышается проницаемость сосудистой стенки, усиливается выработка пепсина (гистамин - мощный стимулятор главных клеток).
- Гистамин и серотонин, выполняя роль активаторов **кининовой системы (активируют брадикинин)**, вызывают значительные расстройства микроциркуляции, страдает кровообращение и трофика слизистой оболочки желудка.
- Повреждающим фактором в реализации болезни, наряду с высоким кислотно-пептическим фактором, является **гастроудоденальная дисмоторика.**

- Если у здорового человека идет ритмичное поступление желудочного содержимого в ДПК - в 1 минуту 3 сокращения, то у больных язвенной болезнью в ДПК констатируются 15-минутные периоды низкого уровня рН.
- Длительный контакт кислого содержимого со слизистой ведет к язвообразованию.
- «Защелчение» в ДПК может быть связано и с возможной ее дискинезией и со снижением ее защелчивающей функции в связи с нарушением выработки бикарбонатов панкреатического и билиарного секретов.

- Определенное значение в развитии язвенной болезни придается **дуоденогастральному рефлюксу (ДГР) - забросу желчи (желчных кислот) в желудок.**
- Желчь, воздействуя на слизистую желудка, приводит к нарушению слизистого барьера и к повышению кислотно-пептических свойств желудочного сока из-за стимуляции эндокринного аппарата желудка (прежде всего усиливается выработка гастрина).
- Дискинезия ДПК, особенно по гипомоторному типу, понижение тонуса антрального отдела желудка способствуют ДГР, делают его продолжительным и интенсивным.
- Доказано, что ДГР встречается значительно чаще при сочетании язвенной болезни с заболеваниями гепатобилиарной системы, особенно с желчекаменной болезнью.

- В настоящее время есть все основания рассматривать язвенную болезнь как инфекционное заболевание, так как доказана связь между развитием язвенной болезни и **инфицированностью helicobacter pylori.**
- Однако язвенная болезнь - это не классическая инфекция, и одного инфицирования НР недостаточно для ее возникновения.
- **Ряд исследователей полагают, что для развития язвы необходимо по крайней мере сочетание двух факторов: кислото-пептического и НР.**



Патогенетические механизмы язвообразования

Helicobacter pylori

- Helicobacter pylori является грамотрицательной анаэробной палочкой, которая имеет жгутик и способна вырабатывать уреазу.
- При попадании в просвет желудка с заглатываемой слюной или с поверхности гастроскопа, желудочного (дуоденального) зонда НР оказывается в сложной для обитания среде (кислое содержимое желудка).
- Однако благодаря своей уреазной активности бактерии могут существовать в этих условиях. Мочевину, поступающую из кровеносного русла, путем пропотевания через стенку капилляров, уреазы превращает в аммиак и CO_2 , которые и нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока, создавая вокруг бактериальной клетки локальное ощелачивание.

- Жгутики и спиралевидная форма бактерий обеспечивают активное продвижение вперед, и НР в окружении уреазы и аммиака проникает из просвета желудка в слой слизи, где процесс продвижения продолжается. Кроме локального ощелачивания, вокруг бактерий идет снижение вязкости желудочной слизи - муцин разрушается, и НР достигает через защитный слизистый барьер покровно-ямочного эпителия слизистой желудка.
- Происходит адгезия НР на покровно-ямочный эпителий антрального отдела желудка. Часть микробов пенетрирует в собственную пластинку через межэпителиальные контакты. В эпителиальных клетках возникают дистрофические изменения, что снижает их функциональную активность. Интенсивное размножение и колонизация НР на слизистой антрального отдела желудка ведут к повреждению эпителия.

ЖГУТИКИ

колонизация клеток хозяина после проникновения под слизистую оболочку и хемотаксис

УРЕАЗА

- нейтрализация кислоты в желудке;
- повреждение слизистой оболочки желудка аммиаком

ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ

- прикрепление к клеткам хозяина;
- воспаление

БЕЛКИ ПОВЕРХНОСТИ

- прикрепление к клеткам хозяина;

Экзотоксины

образующий вакуоли токсин (VacA)
повреждение слизистой оболочки

Экзоферменты

(протеазы, липазы, муциназы)
повреждение слизистой оболочки

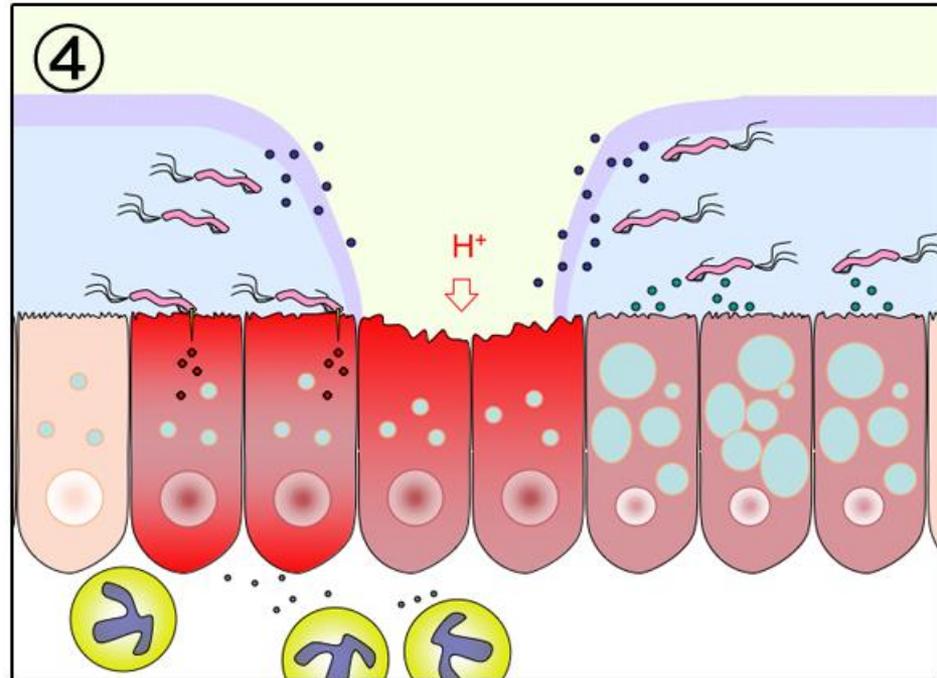
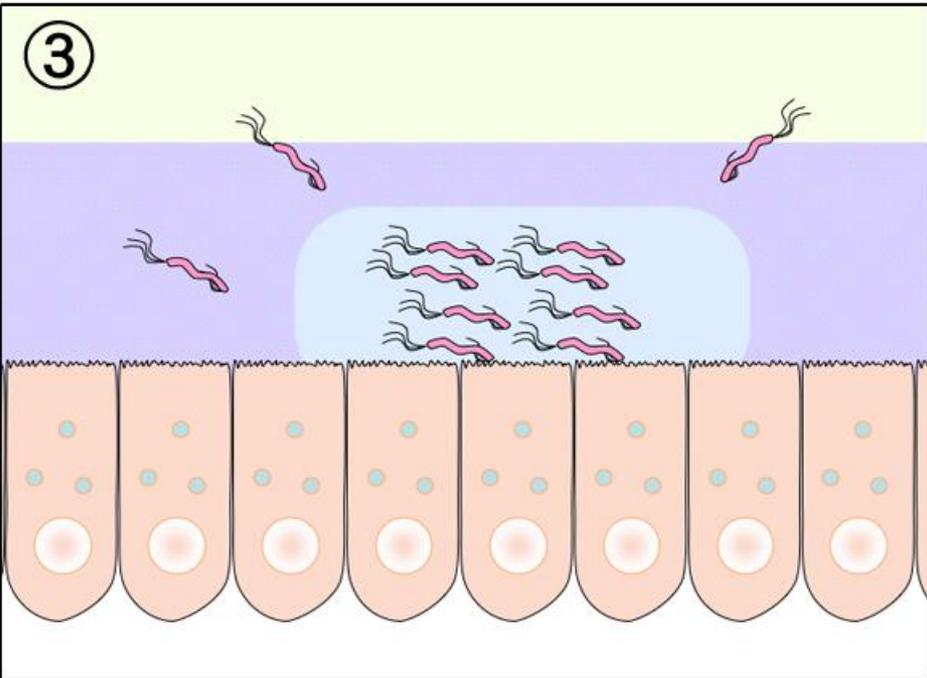
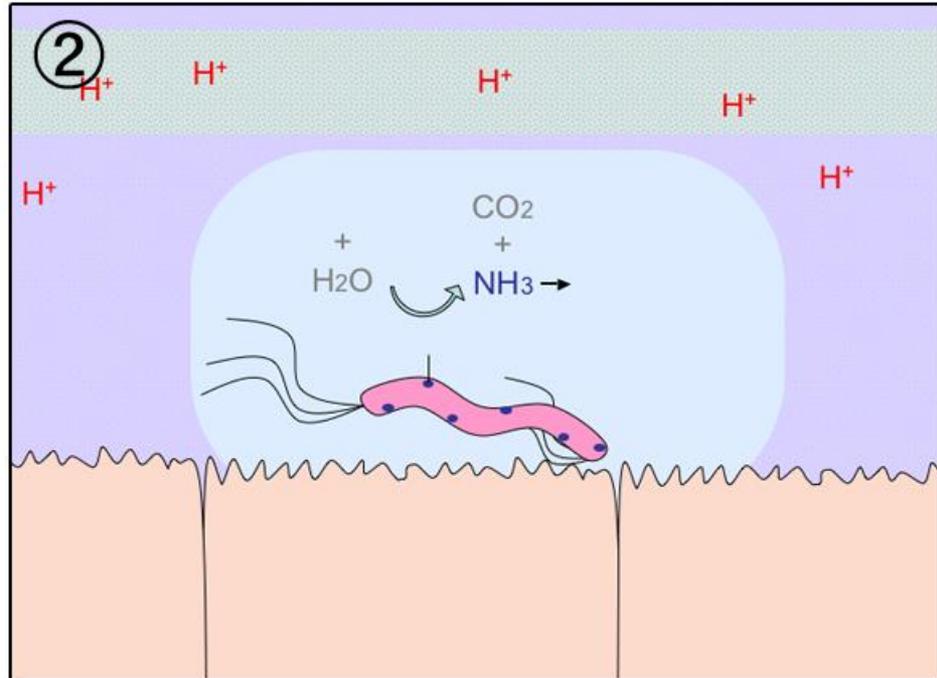
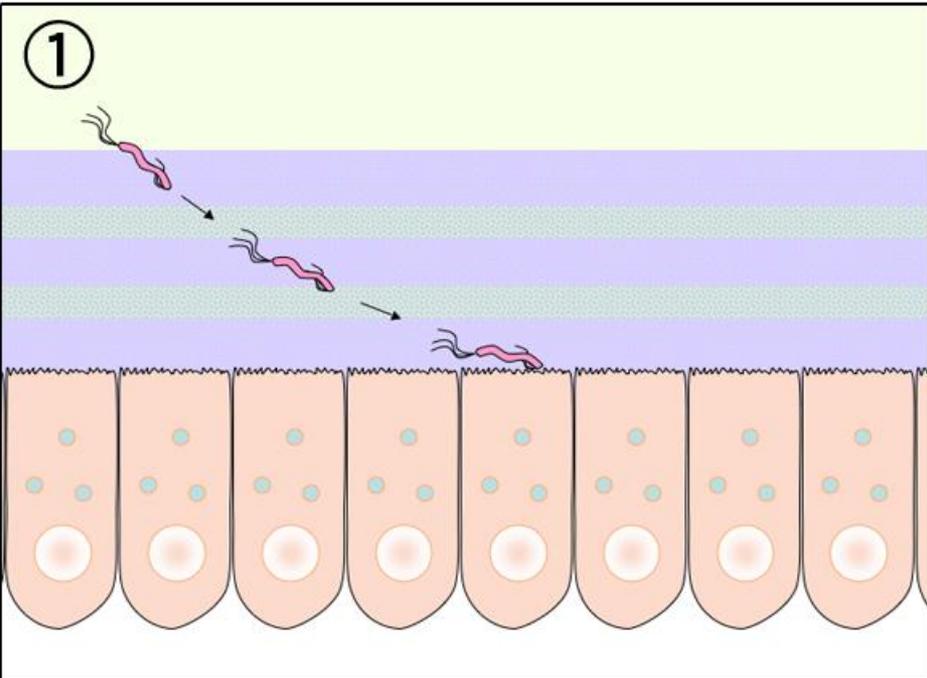
Система секреции

жгутикоподобная структура
для введение эффекторов
в клетки хозяина

ЭФФЕКТОРЫ (CagA)

- ремоделирование актина;
- индукция интерлейкина-8;
- ингибирование роста клеток хозяина и апоптоза





- Выделяют ульцерогенный штамм НР, который синтезирует цитотоксины, активирующие фосфолипазу, и вероятность изъязвления слизистой оболочки в этих случаях очень велика.
- Идет разрушение защитных белковых компонентов, муцина, что открывает путь НР вглубь слизистой оболочки.
- Аммиак, воздействуя на эндокринные клетки антрального отдела желудка, уменьшает количество D-клеток, вырабатывающих соматостатин.
- Выброс гастрина выходит из-под контроля D-клеток, что приводит к гипергастринемии, повышению массы париетальных клеток и гиперпродукции соляной кислоты.
- Таким образом, инфицирование НР может быть первичным, а повышение секреции соляной кислоты - вторичным звеном в патогенезе язвенной болезни желудка.
- В подслизистом слое формируется воспалительный инфильтрат (состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток), происходит некроз эпителия с образованием язвенного дефекта.

ПОВТОРНЫЙ ЗАТЯЖНОЙ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

ФОРМИРОВАНИЕ ЗАСТОЙНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ В ГИПОТАЛАМУСЕ

АКТИВАЦИЯ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

сужение просвета артериол стенок желудка и кишечника

генерализованная ишемия их

генерация АФК, СР, липидных перекисей

местные патогенные факторы

ДОМИНИРОВАНИЕ ФАКТОРОВ КИСЛОТНО-ЖЕЛЧНО-ПЕПТИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ НАД ФАКТОРАМИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

ГИПЕРПРОДУКЦИЯ КОРТИКОЛИБЕРИНА

гиперкортицизм

подавление образования слизи в желудке

усиление спазма артериол стенок желудка и кишечника

усиление секреции желудочного сока

подавление регенерации в стенках желудка и кишечника

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Воспроизведения язвы желудка в эксперименте

- Повреждение слизистой желудка физическими и химическими раздражителями (горячая вода, ляпис, кислоты, кротонное масло и др.). В стенке желудка развивается острое воспаление и происходит образование язвенных дефектов, которые обычно быстро заживают.
- Нарушение кровообращения в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки (перевязка, эмболия, склерозирование сосудов). Кровоток обычно восстанавливается за счет анастомозов, и образующиеся язвы быстро заживают.
- Длительное введение лекарств, усиливающих желудочную секрецию (атофан, гистамин, пентагастрин, пилокарпин и др.), с последующим образованием язвенного дефекта.
- Хроническое раздражение п. vagus с усилением желудочной секреции и нарушением микроциркуляции в стенке желудка.
- Экспериментальные невроты с дополнительным введением желудочного сока. У собак язвы желудка возникали при сочетании срыва высшей нервной деятельности с ежедневным двух часовым орошением слизистой желудка желудочным соком.

- Наложение лигатуры на привратник с сохранением его проходимости (метод Шейя). При этом в желудке крыс через 1-2 сут появлялись эрозии и иногда язвы вследствие сдавления со судов и раздражающего воздействия лигатуры на п. vagus, что вызывало значительное нарушение кровообращения.
- Введение гастрцитотоксической сыворотки, полученной путем иммунизации животных-доноров гомогенатом ткани желудка. Например, кролика иммунизируют тканью желудка собаки и полученную сыворотку, содержащую противожелудочные антитела, вводят внутривенно интактной собаке-реципиенту. Антитела взаимодействуют с тканью желудка животного-реципиента и вызывают повреждение этой ткани в результате реакции антиген - антитело.
- Описанные методы экспериментального моделирования язв вызывают в основном острые язвенные дефекты. По механизму возникновения и особенностям течения (обычно быстро заживают) они принципиально отличаются от язвенной болезни, больше воспроизводя картину симптоматических язв человека. Однако частично удастся моделировать отдельные проявления этого заболевания, что ориентирует в разрабатываемой противоязвенной терапии.

Патогенез язвы двенадцатиперстной кишки

- Патогенез язвы двенадцатиперстной кишки сложнее, чем язвы желудка.
- Бактерии НР избирательно заселяют только метаплазированный эпителий и не поражают нормальную слизистую ДПК.
- Длительный заброс в луковицу ДПК кислого желудочного содержимого создает благоприятные условия для развития желудочной метаплазии ее эпителия.
- Метаплазия позволяет НР внедряться в клетки слизистой оболочки луковицы ДПК, делая их менее устойчивыми к повреждению соляной кислотой, пепсином, желчью.
- Риск развития дуоденальной язвы при выраженном антральном гастрите и проксимальном дуодените, ассоциированных с НР, превышает контрольные в 50 раз, а при нормальной слизистой он практически равен нулю.
- Факторами, способствующими развитию болезни, являются курение, наследственная предрасположенность, принадлежность к мужскому **полу**, группа крови **0(1)**.

В печени происходит:

- **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 и синтез креатина;**
- **синтез гликогена из моносахаридов и неуглеводных продуктов;**
- **окисление жирных кислот, образование кетоновых тел;**
- **депонирование и обмен многих витаминов (А, РР, В, D, К), депонирование ионов железа, меди, цинка, марганца, молибдена и др.;**
- **синтез подавляющего большинства ферментов, обеспечивающих все метаболические процессы;**
- **регуляция равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови, образование гепарина;**
- **разрушение некоторых микроорганизмов, бактериальных и других токсинов;**
- **депонирование плазмы крови и форменных элементов, регуляция системы крови;**
- **кровообразование у плода.**

При истинной печеночно-клеточной недостаточности развиваются следующие синдромы:

- **синдром нарушенного питания**
(ухудшение аппетита, тошнота, боли в животе, неустойчивый стул, похудание, появление анемии). В основе этого синдрома лежат нарушения обменных процессов;

- **синдром лихорадки** (до 38" и даже до 40°C) с ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево.
- Этот синдром связан с некрозами гепатоцитов, поступлением токсических продуктов в кровь, бактериемией (возможно поступление микроорганизмов в кровь из кишечника);

- **синдром желтухи**- массивный некроз часто сопровождается нарастанием желтухи;
- **синдром эндокринных расстройств**.
Наблюдаются снижение либидо, атрофия яичек, бесплодие, гинекомастия, атрофия молочных желез, матки, нарушение менструального цикла, что обусловлено накоплением эстрогенов или уменьшением их инактивации, нарушением функций гипофиза, накоплением в организме вазоактивных веществ. Возможно развитие сахарного диабета и вторичного альдостеронизма;

- **синдром нарушенной гемодинамики** - накопление гистаминоподобных и других вазоактивных веществ приводит к диффузной вазодилатации (компенсаторное повышение сердечного выброса в сочетании с гипотензией).
- Снижение синтеза альбуминов и падение онкотического давления, а также развитие вторичного гиперальдостеронизма обуславливают **отечно-асцитический синдром;**

Специфический печеночный запах

(fedor hepaticis) связан с выделением метилмеркаптана.

Это вещество образуется из метионина, который накапливается в связи с нарушением в печени процессов деметилирования и может содержаться в выдыхаемом воздухе;

- **«печеночные знаки»** - **телеангиоэктазии** (главным образом на ладонях);
- **синдром геморрагического диатеза** - снижение синтеза факторов свертывания крови и частые кровотечения.

- **Печеночную недостаточность** характеризуют следующие лабораторные показатели:
- в сыворотке крови уменьшается содержание альбумина (чрезвычайно важный показатель!) и факторов свертывания,
- нарастает содержание билирубина, отмечается накопление фенола, аммиака и повышение активности аминотрансфераз.

- Значительная часть ферментов синтезируется в печени, и там же происходит их распад.
- В зависимости от механизма их поступления в кровь выделяют три группы ферментов:
 - секреторные,
 - индикаторные,
 - экскреторные

- **Секреторные ферменты**

формируются в гепатоцитах и в физиологических условиях выделяются в кровь.

- Примером являются факторы свертывания крови (про- и антикоагулянты), холинэстераза, церулоплазмин.

- **Индикаторные ферменты**, локализируются в цитоплазме различных клеток, выполняют внутриклеточные функции (межуточный обмен) - это *аминотрансферазы, глутаматдегидрогеназа* и др.
- Активность аминотрансфераз обнаруживается не только в печени, но и в других органах; повышение ее неспецифично для заболеваний печени и наблюдается при инфаркте миокарда, остром панкреатите, миокардите, миозитах, некоторых заболеваниях нервной системы, ранениях, операциях.
- Однако среди ферментов есть и печеночно-специфичные, активность которых выявляется только в печени, например **орнитин-карбамилтрансфераза, глутаматдегидрогеназа.**

- **Экскреторные ферменты,** образуясь в различных органах и частично в печени, в норме экскретируются из печеночных клеток с желчью и в небольших количествах присутствуют в сыворотке крови (**щелочная фосфатаза** и др.).

Выделяют три группы ферментных маркеров:

- маркеры цитолиза и печеночно-клеточных некрозов;
- маркеры холестаза;
- маркеры нарушения синтетической функции печени.

Маркеры цитолиза и печеночно-клеточных некрозов.

- Наибольшее диагностическое значение имеет определение в сыворотке крови активности аминотрансфераз - аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ).
- Отношение АсАТ/АлАТ - позволяет в известной степени судить о тяжести поражения печени.
- **Например**, в норме этот коэффициент равен 1,33, а при остром вирусном гепатите он становится ниже 1.
- При развитии печеночно-клеточной недостаточности активность аминотрансфераз падает и может резко снизиться в терминальной ее стадии.
- **Однако для правильной оценки необходимы наблюдения за активностью аминотрансфераз в динамике.**

- **Маркеры холестаза** - экскреторные ферменты, которые образуются в различных органах и частично в печени, но экскретируются в физиологических условиях только с желчью.
- Это лейцинаминопептидаза, глюкуронидаза, γ -глутамилтранспептидаза, 5-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза (ЩФ).
- При патологических состояниях нарушается экскреция этих ферментов в желчь и нарастает их концентрация в сыворотке крови.

- **Маркеры нарушения синтетической функции печени** - нарушение соотношения белковых фракций крови, уровня прокоагулянтов и т. п.
- При выраженных заболеваниях печени в сыворотке крови часто наблюдается снижение общего уровня холестерина, причем как свободных, так и эстерифицированных его фракций.
- Это объясняется нарушением синтеза холестерина, его эфиров, а также апопротеина.

- Напротив, при холестазае , как при внутрипеченочном, так и внепеченочном, когда нарастает метаболизм липопротеинов, уровень и общего, и свободного холестерина в плазме крови повышается.

- *В повышении уровня холестерина в сыворотке крови при холестазах участвуют следующие факторы:*
- заброс холестерина из желчи в кровоток,
- повышенное образование его в печени, снижение активности ЛХАТ (лецитинхолестеролацилтрансфераза)
- регургитация содержащегося в желчи лецитина, что способствует переходу в плазму тканевого холестерина.

- При диффузных болезнях печени отмечается значительное повышение содержания γ -глобулинов, что связано не только с общей реакцией ретикулоэндотелиальной ткани, но и с плазмоцитарной инфильтрацией. Увеличение фракции γ -глобулинов носит поликлональный характер (поликлональная гаммапатия).

- Нарушения в обменных процессах, в том числе и в липидном обмене, проявляются при тяжелых и продолжительных заболеваниях печени.
- При острых повреждениях, например при острых вирусных гепатитах легкой и средней степени тяжести, очень редко наблюдаются клинические проявления нарушений обмена белков, жиров и углеводов.
- В случае острого гепатита могут наблюдаться нарушения процессов коагуляции, развитие асцита, а также гипераммониемия и энцефалопатия

Патогенез печеночной энцефалопатии

- Патогенез печеночной энцефалопатии обусловлен резким снижением обезвреживающей функции печени.
- Это приводит к накоплению в крови токсических продуктов метаболизма - азотистых соединений, таких как
 - аммиак,
 - короткоцепочечные жирные кислоты (масляная, валериановая),
 - фенолы,
 - меркаптаны,
 - ароматические аминокислоты.

- *Механизм токсического действия*
аммиака связан с нарушением энергетического обмена мозга, а короткоцепочечные **жирные кислоты** тормозят передачу нервного возбуждения в ганглиях за счет взаимодействия с мембранными липидами нервных клеток.

- У больных циррозом печени возникают нарушения **кисотно-щелочного** равновесия,
- выявляется **метаболический ацидоз**, связанный с накоплением в крови **пировиноградной, молочной кислот и трикарбоновых кислот** цикла Кребса.
- В связи с ацидозом повышается **проницаемость клеточных мембран** и в мозг усиленно поступают токсические вещества.
- Развивается **отек мозга**.
- При этом возникает компенсаторная гипервентиляция для выведения углекислого газа и развивается **респираторный алкалоз**.
- Возникает гипокапния, резко **снижается мозговой кровоток**, и тормозятся процессы биологического окисления, так как уменьшается потребление мозгом кислорода и глюкозы.

- Повышение проницаемости клеточных мембран способствует тому, что электролиты передвигаются по градиенту концентрации: во внеклеточное пространство выходит калий, а внутрь клетки поступают натрий и **ионы водорода**, что и способствует внутриклеточному ацидозу.
- Во внеклеточном пространстве возникает гипокалиемический метаболический алкалоз.
- Аммиак переходит из среды с высокими показателями pH в среду с более низкими показателями, что и ведет к проникновению его внутрь клеток мозга, усиливая токсический эффект.

- **При недостатке желчи нормальные процессы брожения в толстой кишке заменяются процессами гниения, в результате чего образуется большое количество путресцина, кадаверина, индола, скатола, которые при наличии шунтов и нарушений функций печени не обезвреживаются, а попадают в кровь, вызывая тяжелую интоксикацию.**

- В патогенезе печеночной энцефалопатии играют роль и **массивные некрозы печени**, в результате которых в кровь поступает большое количество гистаминоподобных веществ, накапливается избыток аминокислот, нарушается нормальный синтез белка и **возникает дисбаланс аминокислот в сыворотке** крови - повышается концентрация фенилаланина, тирозина, метионина, триптофана и понижается концентрация таких аминокислот, как валин, лейцин, изолейцин.
- Нарушения в обмене аминокислот ведут к **синтезу ложных нейромедиаторов**, прерывающих передачу возбуждения в синапсах ЦНС.

В патогенезе печеночной энцефалопатии, кроме того, играют роль

- гипогликемия,
- нарушения водно-электролитного обмена,
- газового состава артериальной крови с развитием гипоксемии,
- гемодинамические расстройства,
- а также почечная недостаточность, связанная с нарушением кровоснабжения почек и эндотоксинемией.

Различают четыре стадий печеночной энцефалопатии

- **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).
- ЭЭГ, 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 (асте-риксис), оглушенность. Больные могут стать неопрятными, фамильярными. Часто повышается температура тела, появляется печеночный запах изо рта.
- На ЭЭГ обнаруживаются незначительные начальные изменения.

Стадия III - ступор

- Пациенты пребывают в длительном сне, прерываемом редкими пробуждениями. В неврологическом статусе отмечаются ригидность мускулатуры, маскообразное лицо, замедление произвольных движений, грубые нарушения речи (дизартрия), гиперрефлексия, клонус коленной чашечки и др.
- На ЭЭГ выявляются глубокие нарушения, форма кривой приближается к изолинии.

Стадия IV - кома.

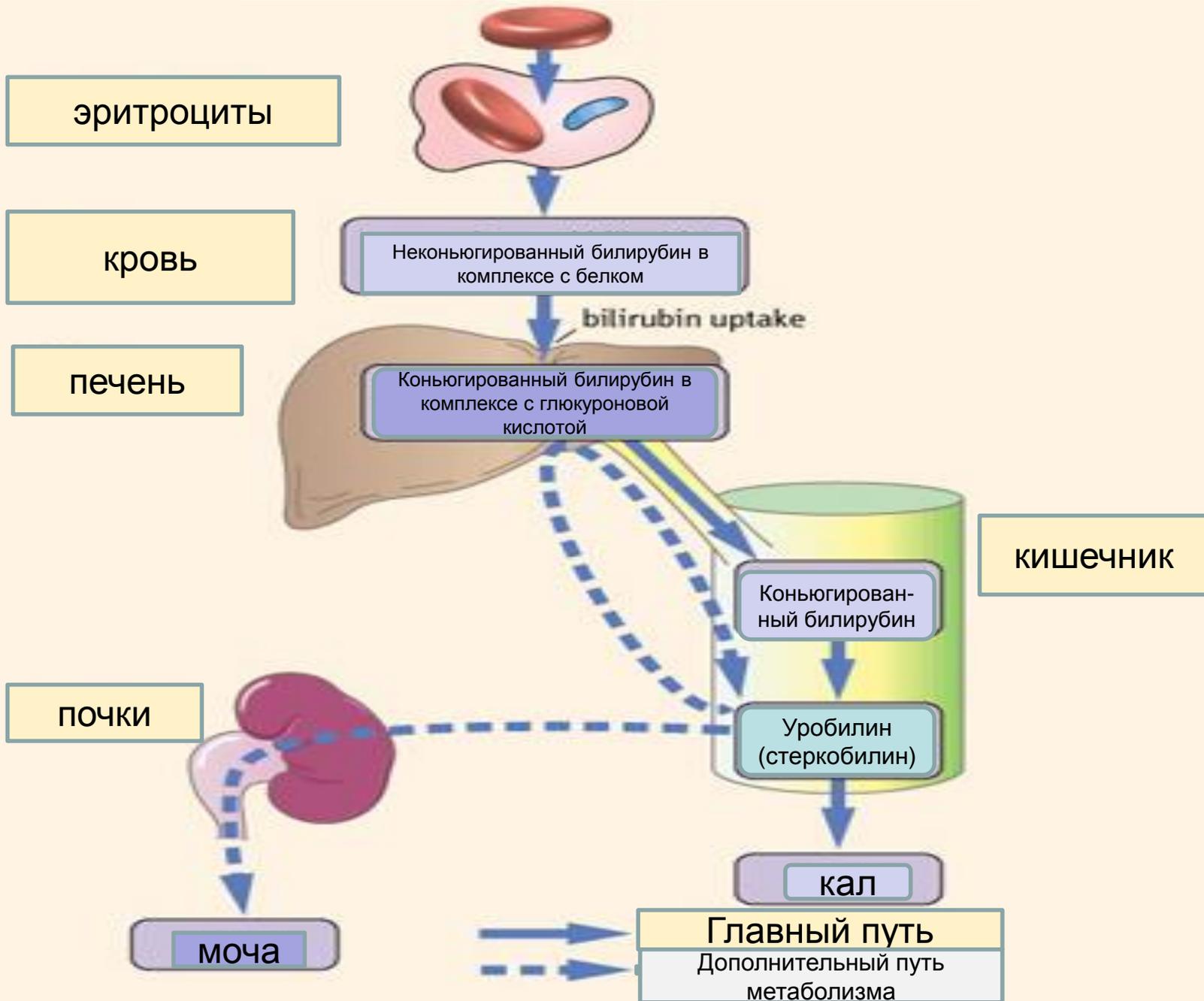
- Стадия IV - кома. Теряется сознание, отсутствует реакция на болевой раздражитель, в начальной фазе отмечаются патологические рефлексy. В дальнейшем зрачки расширяются, рефлексy угасают, падает АД, может появиться дыхание Куссмауля или Чейна - Стокса и наступает смерть.
- Патогенетические факторы, обуславливающие развитие печеночной энцефалопатии и комы, идентичны.

Виды печеночной комы (по механизму развития)

- Печеночноклеточная
- Шунтовая (стеноз, тромбоз портальной вены)
- Смешанная

- **Желтуха** (icterus) - симптомокомплекс, характеризующийся желтой окраской кожи, склер, более глубоко расположенных тканей и сопровождающийся повышенной концентрацией желчных компонентов в сыворотке крови и в некоторых биологических жидкостях.
- Желтуху определяют по потемнению мочи (в связи с присутствием желчных пигментов) или желтому окрашиванию кожи или склер.

Метаболизм билирубина



- Желтуха связана с заболеваниями печени и желчных путей или с усиленным разрушением (гемолизом) эритроцитов.
- Видимая желтуха появляется при гипербилирубинемии более 35 мкмоль/л.

- Для развития синдрома желтухи основными являются следующие факторы:
- избыточное накопление билирубина в гепатоцитах (**гемолитическая желтуха**);
- нарушение захвата и транспорта билирубина в гепатоцитах (**печеночная или паренхиматозная желтуха**);
- дефект каналикулярной экскреции билирубина в желчь или обструкция основных желчных протоков, препятствующая его поступлению в тонкую кишку(**механическая желтуха**).

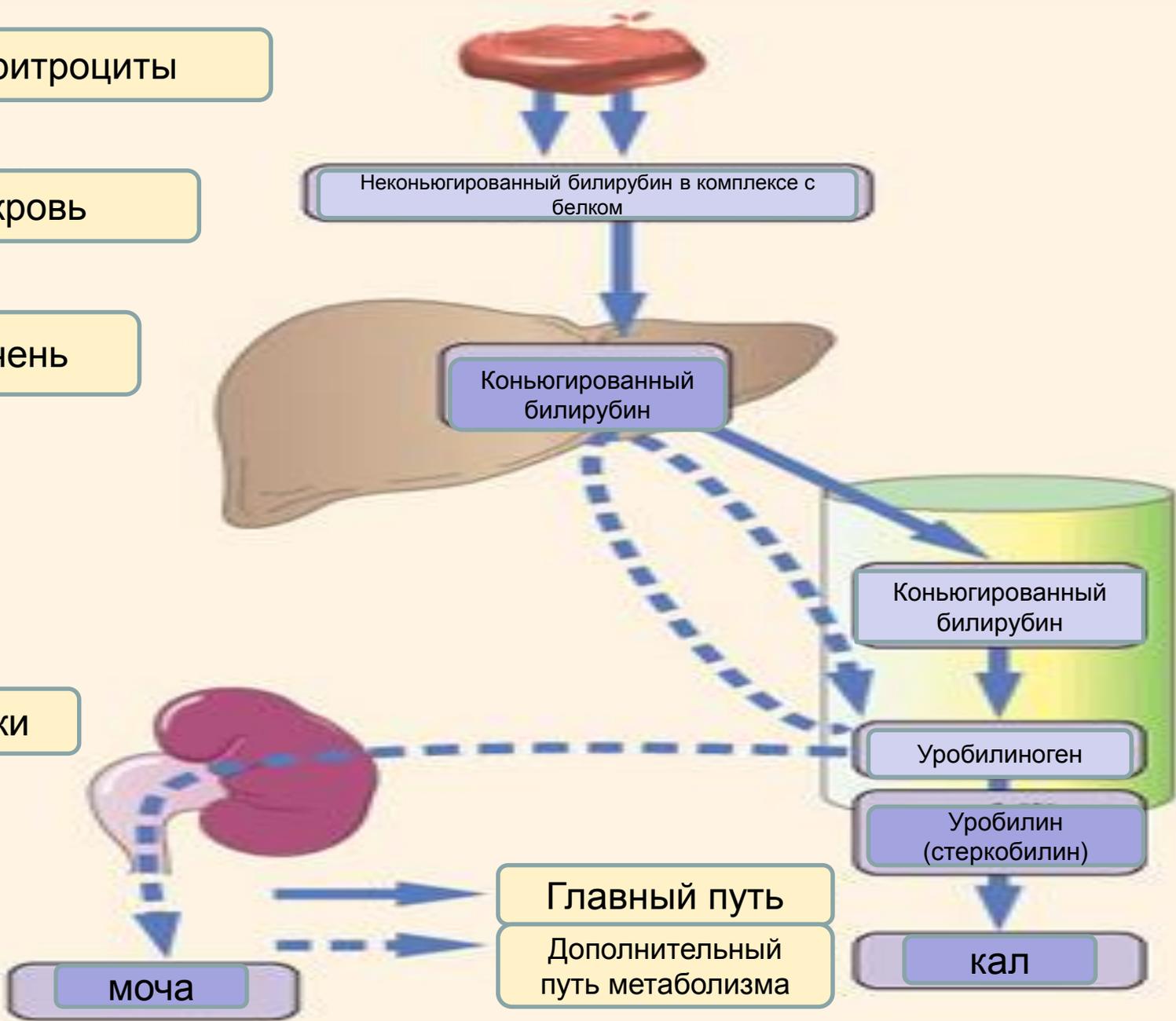
Надпеченочная (гемолитическая) желтуха

эритроциты

кровь

печень

почки



КИШЕЧНИК

Главный путь
Дополнительный путь метаболизма

моча

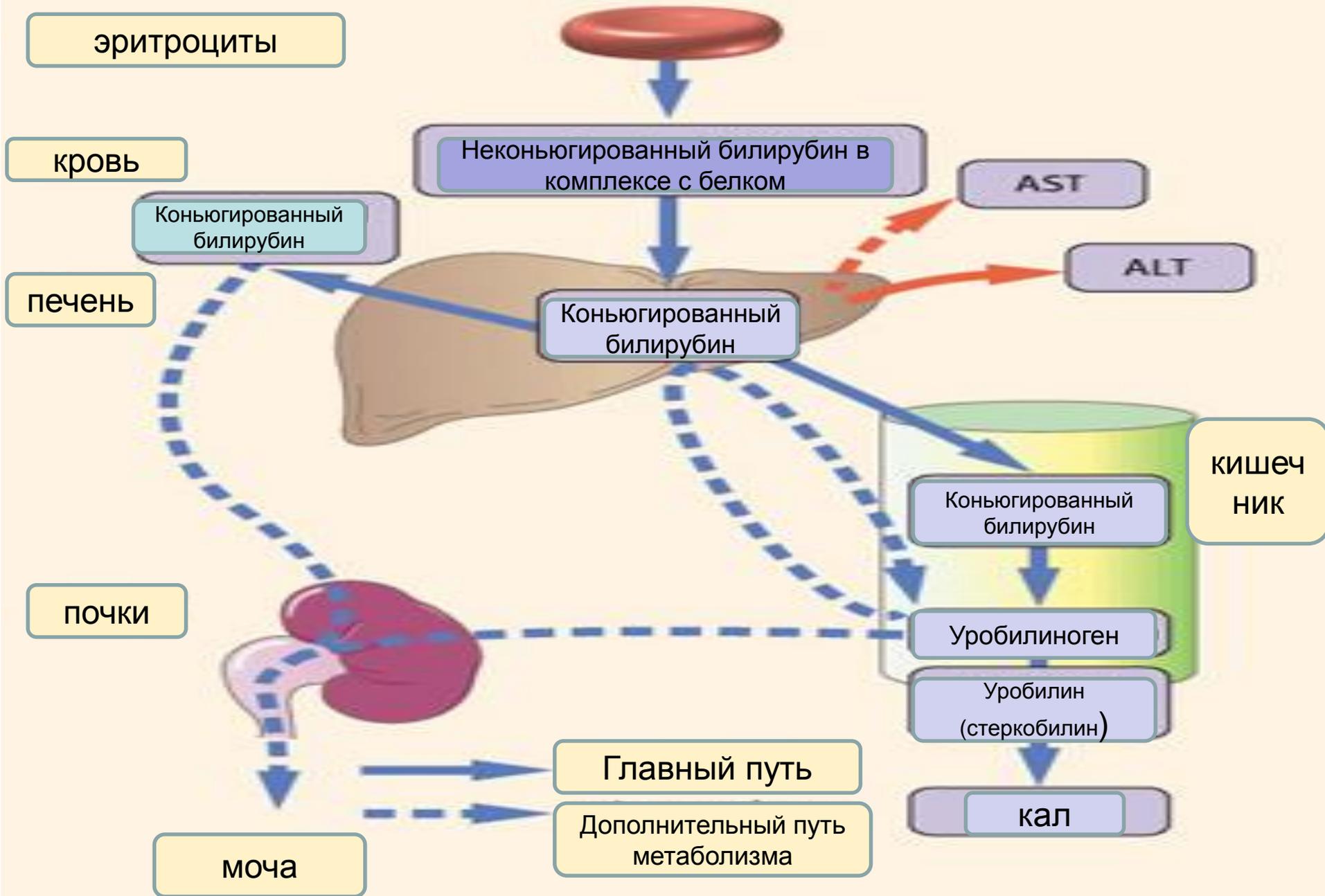
Конъюгированный билирубин

Уробилиноген

Уробилин (стеркобилин)

кал

Печеночная желтуха



Подпеченочная желтуха (механическая)

эритроциты

кровь

Конъюгированный билирубин

Неконъюгированный билирубин в комплексе с белком

γ GT

ALP

Конъюгированный билирубин

кишечник

почки

моча

Главный путь

Дополнительный путь