**ТЕМА IV. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕЧЕНИ.**

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

* Общая этиология заболеваний пищеварительной системы
* Нарушение пищеварения в ротовой полости
* Нарушение пищеварения в желудке
* Нарушение пищеварения в кишечнике
* Общая этиология патологии печени
* Цирроз печени, печеночная недостаточность, печеночная кома
* Портальная гипертензия
* Нарушение метаболизма билирубина
* Желчнокаменная болезнь (холецистолитиаз)

К этиологическим факторам заболеваний пищеварительной системы относятся:

- алиментарные факторы (прием сухой и грубой, горячей и холодной, недоброкачественной пищи и т.д.)

- физические факторы (ионизирующие лучи и др.)

- химические факторы (соли тяжелых металлов, яды и др.)

- биологические (возбудители брюшного тифа и дизентерии и др.)

- психические (отрицательные эмоции, стересс и др.)

- социальные (вредные привычки)

- врожденные аномалии пищеварительного тракта (атрезия пищевода, дивертикул в ЖКТ)

- опухоли

- послеоперационные состояния (демпинг-синдром).

***Нарушения аппетита*** могут проявляться в виде:

- анорексии – снижения аппетита

- гиперрексии (булемии, полифагии) – повышения аппетита

- парарексии – извращения аппетита (прием несъедобных веществ, например, мел, песок, уголь и др.).

**Нарушения пищеварения в ротовой полости.**

*Нарушения акта жевания* могут быть связаны с отсутствием зубов, их повреждением (кариес, парадонтит, парадонтоз и др.), с патологией нервно-мышечного аппарата нижней челюсти, челюстных суставов и костей, воспалением слизистой ротовой полости и неба, повреждением язычной мышцы.

Выделяют два типа *нарушений функции слюнных желез* – гипер- и гипосаливация (*см. слайд 8,9*).

Выделяют следующие виды *дисфагии - нарушения акта глотания:* -

- орафарингеальная (при тонзиллитах, аденоидах и т.д.)

- эзофагеальная (дивертикул пищевода, стриктура пищевода, варикозы и т.д.)

- экстраэзофагеальная (сдавление извне опухолью, аневризмой, эзофагеальнотрахеальная фистула и т.д. )

- нейрогенного происхождения (Мyastenia gravis, повреждение n.glossopharyngeus и т.д.)

- психогенного происхождения (стресс, истерия и т.д.)*.*

**Патологии пищевода,** связаны с нарушениями в верхнем и нижнем сфинктерах пищевода**.** Нарушения двигательной функции пищевода наблюдается при ахалазии, гастроэзофагеальном рефлюксе, диффузном спазме пищевода и склеродермии.

*Ахалазия* *(кардиоспазм)* характеризуетс затруднением открытия нижнего сфинктера пищевода в результате его гипертонуса и спазма. Причиной этого является повреждение интрамурального нервного сплетения дистальной части пищевода *(plexus myentericus)*. При этом затрудняется переход пищевого комка в желудок.

*Диффузный спазм пищевода* развивается в результате устранения тормозящего влияния на деятельность гладкомышечной ткани пищевода. При этом наблюдаются повторные интенсивные сокращения гладкой мускулатуры пищевода, развиваются ретростернальная боль и дисфагия.

*Склеродермия* - системное заболевание из группы коллагенозов. При этом заболевании гладкомышечный слой стенки пищевода и его нижнего сфинктера заменяется фиброзной тканью.

*Гастроэзофагеальный рефлюкс* – это обратный заброс содержимого желудка в пищевод. Причиной его развития является снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, что в свою очередь, может быть связано с различными причинами *(см.слайд 12)*.

Осложнением хронической ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) является пищевод Барретта. Он характеризуется *кишечной метаплазией плоского эпителия слизистой оболочки пищевода.* Количество случаев пищевода Барретта постоянно увеличивается. Установлено, что заболевание развивается у ~ 10% пациентов с симптомами ГЭРБ. Чаще пищевод Барретта наблюдается у мужчин в возрасте 40-60 лет с белым цветом кожи. Пристальное внимание к проблеме пищевода Барретта обусловлено тем, что при нем возрастает риск развития аденокарциномы пищевода. Молекулярные исследования при пищеводе Барретта выявили большее сходство его эпителия с атипическим эпителием аденокарциномы, чем с нормальным эпителием пищевода, поэтому пищевод Барретта считают предраковым состоянием.

Диагноз «пищевод Барретта» может быть поставлен только после эндоскопического исследования с биопсией, обычно проводимых по поводу симптомов ГЭРБ. Кроме того, у 0,2-2,0% лиц с пищеводом Барретта ежегодно выявляют *дисплазию эпителия пищевода,* являющуюся преинвазивным поражением. Появление дисплазии прямо коррелирует с длительностью симптомов и увеличением возраста пациента.

**Нарушения пищеварения в желудке (см. слайд 13).**

*Нарушения секреторной функции желудка* могут проявляться в виде гипер- и гипосекреции (*см.слайд 14,15*). К причинам гиперсекреции относятся:

- наследственно обусловленное большое количество секреторных клеток в желудке

- гипертрофия или гиперплазия энтерохромафиноподобных (ЭХП) клеток

- повышение секреции гастрина

- ваготония

- действие различных лекарственных препаратов (аскорбиновая кислота, глюкокортикоиды и т.д.).

Одной из патологий, сопровождающихся гиперсекрецией желудочного сока, является *синдром Золлингера-Эллисона* (гастринома), который характеризуется развитием в поджелудочной железе и других органах опухоли, секретирующей гастрин.

К причинам возникновения *гипосекреции* относятся:

* наследственно низкое количество секреторных клеток в желудке
* гипоплазия ЭХП клеток
* уменьшение секреции гастрина
* уменьшение тонуса блуждающего нерва
* белковое голодание, гиповитаминоз, действие различных лекарственных препаратов

**К *нарушениям двигательной функции желудка*** относятся нарушения мышечного тонуса (гипер-, гипо- и атония), перистальтики и эвакуации желудочного содержимого. Клинически нарушения двигательной и секреторной функции желудка проявляются в форме синдрома раннего насыщения, изжоги, икоты, отрыжки, тошноты, рвоты и демпинг-синдрома.

*Синдром раннего насыщения* возникает в результате повышения тонуса антральной части и понижения двигательной функции желудка.

*Изжога (pyrosis)* – возникает в результате обратного заброса желудочного содержимого в пищевод *(см.слайд 19)*.

*Отрыжка (eructatio)* –поступление газов из желудка в пищевод, а оттуда в ротовую полость *(см.слайд 20).*

*Икота (singultus)* – рефлекторный акт, сопровождающийся спазмом диафрагмы, судорожным сокращением желудка и внезапным сильным вдохом на фоне одновременного сужения голосовой щели.

*Тошнота (nausea)* возникает в результате возбуждения рвотного центра, расположенного на дне IVжелудочка. Это неприятное субъективное ощущение, которое часто предшествует рвоте.

*Рвота (vomitus) -*  непроизвольный рефлекторный акт. Может иметь центральное, периферическое и желудочное происхождение *(см.слайд 21)*.

*Демпинг-синдром* – это рефлекторный процесс, возникающий у больных после резекции желудка и в результате ускоренного наполнения тонкого кишечника. Пищевой комок из резецированного желудка ускоренно эвакуируется в тонкий кишечник, двигательная функция кишечника рефлекторно повышается и наблюдается диарея. Дегидратация сопровождается гиповолемией и артериальной гипотонией. При этом синдроме возникают покраснение лица, общая слабость, тахикардия, метеоризм, схваткообразные боли, головные боли, головокружения, дрожь, иногда потеря сознания, коллапс. Сопровождается гиповитаминозом жирорастворимых витаминов и внутреннего фактора Касла *(см.слайд 22)*.

***Нарушения всасывающей функции желудка*** наблюдается при воспалительных, деструктивных изменениях, атонии стенки желудка и т.д***.***

***При нарушении резервуарной функции желудка*** ослабляется перистальтика и эвакуация желудочного содержимого, полость желудка расширяется, а его стенка истончается, вследствие длительной задержки пищевого комка в желудке.

***Нарушения экскреторной функции желудка*** приводит к накоплению в организме токсических веществ (уремический гастрит).

***Нарушения барьерной функции желудка*** может привести кповреждению слизистой оболочки желудка и возникновению ряда заболеваний, например, язвенной болезни желудка.

**Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки** развивается вследствие нарушения баланса между факторами защиты и агрессии слизистой ЖКТ *(см.слайд 23, 24).*

В качестве одного из основных факторов агрессии является *Helicobacter pylori.*

Инфекция Н. pylori — самая частая причина развития хронического гастрита. Заболевание в основном проявляется в форме антрального гастрита с гиперсекрецией соляной кислоты в условиях гипо- гастринемии. У таких пациентов повышен риск развития язвы двенадцатиперстной кишки, а кардиальный отдел вовлекается в процесс очень редко. У многих пациентов гастрит прогрессирует и вовлекает тело и дно желудка (пангастрит). H. pylori адаптировалась к существованию в особой экологической нише, представленной слизью на поверхности желудочного эпителия. Хотя H. pylori может внедряться в слизистую оболочку желудка, это не выявляется при гистологическом исследовании, поэтому роль такой инвазии в развитии заболевания неизвестна. Существуют 4 фактора, обеспечивающие вирулентность H. pylori:

- жгутик, позволяющий бактерии двигаться в густой слизи;

- уреаза, образующая аммиак из эндогенной мочевины и таким образом повышающая в желудке уровень pH локально;

- адгезипы, усиливающие прилипание бактерии к поверхности фовеолярных клеток;

- цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA), который может быть вовлечен в развитие язвы или рака (этот механизм не до конца изучен).

Механизмы, посредством которых H. pylori вызывает гастрит, определены не полностью, однако известно, что инфицирование приводит к увеличению секреции соляной кислоты и нарушению нормальных защитных механизмов в желудке и двенадцатиперстной кишке. Таким образом, хеликобактер-ассоциированный гастрит является результатом нарушения баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и повреждающими эту защиту факторами.

Со временем хронический хеликобактер-ассоции рованный антральный гастрит прогрессирует до пангастрита, который сопровождается мультифокальной атрофией слизистой оболочки (мультифокальный атрофический гастрит), снижением секреции соляной кислоты, кишечной метаплазией и повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, неизвестны, но решающую роль, вероятно, играют взаимодействия между организмом-хозяином и бактерией. Например, некоторые типы полиморфизмов гена, кодирующего синтез провоспалительного цитокина IL-1β, коррелируют с развитием пангастрита после инфицирования H. pylori. Полиморфизм гена TNF и ряда других генов, связанных с воспалительным ответом, также влияет на исход инфекции Н.pylori. Тяжесть заболевания может быть обусловлена генетическими особенностями штаммов H. pylori. Например, ген CagA (маркер патогенности) определяется в 50% всех штаммов H. pylori и в 90% штаммов этого микроорганизма, выделенных в популяциях с высоким риском развития рака желудка.

Возможные осложнения язвенной болезни – кровотечения, перфорация, пенетрация, малигнизация, стеноз (*см. слайд 25*).

**Нарушения пищеварения в кишечнике** могут быть связаны с нарушением секреторной, всасывающей, инкреторной, экскреторной функций кишечника.

*Патология секреторной функции кишечника*связано с нарушением желчеотделения. Недостаточное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку называется гипохолия, а полное прекращение – ахолия. Вследствие нарушения желчеотделения нарушается эмульгация и всасывание жиров в кишечнике, что приводит к стеаторее (выведение непереваренных жиров в составе кала).

*Патология секреторной функции кишечника* может быть связано также с патологией *поджелудоичной железы.* К причинам снижения экскреторной функции поджелудочной железы относятся

- резекция поджелудочной железы, ее некроз, склероз и др.

- закупорка панкреатического протока и патологии, приводящие с внутрипротоковой гипертензии (холедохолитиаз и т.д.)

- нарушения нервно-гуморальной регуляции и др.

Основной патологией поджелудочной железы является панкреатит. Причины и патогенез острого панкреатита представлен на *слайде 27*.

*Патология секреторной функции тонкого кишечника* наблюдается при гипо- и атрофии слизистой оболочки кишечника, язвенно-некротических повреждениях, резекции кишечника и др. При этом развиваются интестинальные энзимопатии.

*Энзимопатии* могут быть врожденные и приобретенные. Врожденные возникают при недостаточности дисахаридазы, лактазы, сахаразы, изомальтазы, энтерокиназы и др. ферментов. В качестве примера врожденных энзимопатий можно привести глютеновую энтеропатию (целиакия). Целиакия развивается только у генетически предрасположенных людей. В странах, населенных в основном представителями европеоидной расы, распространенность целиакии составляет 0,5-1,0%.При этом вследствие образования антител против глютена повреждается кишечный эпителий, что приводит к нарушению переваривания и всасывания глютена, входящего в состав зерновых культур (пшеница, рожь и т.д.).

*Приобретенная энзимопатия* возникает после перенесенной кишечной патологии, которая приводит к недостаточности одного или нескольких ферментов. Такие заболевания сопровождаются *синдромом мальдигестии* (нарушением полостного пищеварения). Выделяют желудочную, кишечную и панкреатическую формы синдрома мальдигестии (*см.слайд 28*).

При *малъабсорбции* (нарушении мембранного пищеварения)*,* которая чаще всего проявляется хронической диареей, нарушается всасывание жиров, жиро- и водорастворимых витаминов, белков, углеводов, электролитов, минералов и воды *(см.слайд 29)*. *Хроническая мальабсорбция* может сопровождаться потерей массы тела, метеоризмом, анорексией и даже кахексией. Признаком мальабсорбции является *стеаторея —* выделение с каловыми массами большого количества жиров и обильный, пенистый, сального вида, желтый или светло-бурый стул. В США самыми частыми причинами синдрома хронической мальабсорбции являются недостаточность поджелудочной железы, целиакия и болезнь Крона. Важная причина мальабсорбции и диареи — болезнь «трансплантат против хозяина» с поражением тонкой кишки, развивающаяся после пересадки аллогенного костного мозга.

Мальабсорбция развивается, когда нарушается хотя бы один из 4 процессов всасывания питательных веществ: (1) *пищеварение в просвете кишки,* при котором белки, углеводы и жиры расщепляются на молекулы, пригодные для всасывания; (2) *терминальное пищеварение,* при котором на щеточной каемке клеток слизистой оболочки тонкой кишки происходит гидролиз углеводов и пептидов под действием дисахаридаз и пептидаз соответственно; (3) *трансэпителиалышй транспорт,* при котором питательные вещества, жидкость и электролиты проходят через эпителиоциты тонкой кишки, при этом дополнительно трансформируясь; (4) *лимфатический транспорт* абсорбированных липидов.

При многих заболеваниях, сопровождаемых мальабсорбцией, обычно нарушены несколько процессов, поэтому синдром мальабсорбции независимо от причины его развития протекает сходно. Общие проявления этого синдрома: *диарея* (вследствие нарушения всасывания питательных веществ и чрезмерной секреции), *метеоризм, боль в животе* и *потеря массы тела.* Недостаточное всасывание витаминов и минералов может привести к дефициту пиридоксина, фолатов или витамина В12, а в дальнейшем — к анемии и воспалению слизистой оболочки. Дефицит витамина К может стать причиной кровотечения, дефицит кальция, магния или витамина D приводит к остеопении и тетании, а дефицит витамина А или B12 может вызвать периферическую нейропатию. Также возможны различные нарушения со стороны эндокринной системы и кожи.

*Диарея —* увеличение объема каловых масс, в т.ч. за счет жидкости, и частоты дефекации. Обычно о диарее говорят, когда каловые массы превышают 200 г/сут. В тяжелых случаях объем стула достигает 14 л/сут, что без восполнения объема жидкости в организме может привести к летальному исходу. Болезненную кровавую диарею малого объема называют *дизентерией* (в России этот термин является синонимом острой кишечной инфекции, вызванной шигеллами.

Выделяют 4 основных типа диареи (*см.слайд 31*):

**-** *гиперсекреторная диарея* характеризуется изотоническим стулом и продолжается при прекращении приема пищи. Этот вид диареи наблюдается при повышении ВИП (вазоинтестинального пептида) – болезни Вернера-Моррисона (ВИП-ома, панкреатическая холера);

**-** *гиперосмотическая диарея,* развивающаяся, в частности, при лактазной недостаточности, возникает в результате повышения осмотического давления, вызванного неабсорбированными веществами в просвете кишки. В этом случае осмолярность каловых масс более чем на 50 мОсм больше плазмы крови. Осмотическая диарея прекращается при прекращении приема пищи. Такой тип диареи развивается при синдроме мальабсорбции;

- *гипер- и гипокинетическая диарея* возникает в результате раздражения слизистой оболочки кишечника нейрогенными, гормональными и фармакологическими стимуляторами, может наблюдаться при склеродермии;

**-** *воспалительная диарея* развивается на фоне воспаления кишечника, характеризуется гнойным кровянистым стулом.

Другим видом нарушения двигательной функции кишечника являются *запоры.* Выделяют следующие его виды *(см. слайд 32)*:

- спастический – возникает в результате тонического сокращения гладкой мускулатуры кишечника, встречается при ваготонии, психозах, отравлениях свинцом.

- атонический – возникает в результате понижения тонуса мускулатуры кишечника (при недостаточности витамина В1, болезни Гиршпрунга – врожденный аганглиоз прямой и сигмовидной кишки, гиподинамии и т.д.).

- механический – при завороте, инвагинациях, опухолях и т.д.

- ректальный – при трещинах прямой кишки, геморрое и других патологических процессах в области прямой кишки.

*Кишечная непроходимость (ileus) (см.слайд 33)* возникает при препятствии продвижению каловых масс в кишечнике. Различают врожденную и приобретенную виды кишечной непроходимости. По патогенезу различают механическую (обтурационную, странгуляционную) и динамическую (спастическую, паралитическую) виды кишечной непроходимости *(см.слайд 33)*.

Одним из осложнений кишечной непроходимости является *кишечная аутоинтоксикация*, которая развивается вследствие образования большого количества токсических веществ, которые полностью не обезвреживаются печенью. В возникновении кишечной аутоинтоксикации основную роль играет повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушение барьерной функции печени и секреторной функции почек.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ**

**ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

По этиологии различают несколько видов патологий печени.

1***. Инфекционное поражение печени***: вирусы, простейшие, гельминты, бактерии, грибы.

2. ***Токсическое поражение печени***: действие гепатотоксических веществ, к которым относятся: полициклические ароматические углеводороды, хлор- и фосфорорганические пестициды, этанол и его суррогаты, фенолы, соединения фосфора, соли тяжелых металлов, четыреххлористый углерод, токсины растительного происхождения (токсины бледной поганки и др.), многие гепатотоксические лекарственные препараты: средства для наркоза (хлороформ), снотворные (хлоралгидрат), психотропные (аминазин), ненаркотические анальгетики (индометацин, парацетамол), антибиотики (тетрациклин, эритромицин и др.), противотуберкулезные препараты и т.д.

3. ***Физические воздействия***: радиация, механические повреждения.

4. ***Алиментарные факторы***: повышение потребления животных жиров, дефицит липотропных факторов и белков.

5. ***Нарушение печеночного кровотока***: локальные (тромбоз печеночной артерии, воротной вены, цирроз печени) и системное ( хроническая застойная сердечная недостаточность).

6. ***Эндокринные расстройства***, сопровождающиеся нарушением обмена веществ (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.).

7. ***Опухоли*** (первичные и метастазы).

8. ***Врожденные дефекты***: аномалии развития печени (каверноматоз воротной вены и др.), нарушение метаболизма (гликогенозы), наследственные ферментопатии.

9. ***Аутоиммунные процессы*** в печени.

Самыми частыми типами клеточной и тканевой реакции печени на повреждение являются:

-повреждение гепатоцитов и внутриклеточные накопления;

- некроз и апоптоз гепатоцитов;

- воспаление;

- регенерация;

- фиброз.

Клинически многочисленные болезни печени проявляются разными синдромами. Прежде чем приступить к обсуждению болезней печени, остановимся на некоторых синдромах: печеночной недостаточности, циррозе печени, портальной гипертензии и нарушениях обмена билирубина, приводящих к желтухе и холестазу.

**Цирроз печени (ЦП)** – хроническое прогрессирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся диффузным разрастанием соединительной ткани в паренхиме, патологической узловой регенерацией, уменьшением количества функционально полноценных гепатоцитов, а также перестройкой структуры паренхимы и сосудистой сети *(см.слайд 36)*.

Наиболее частые причины цирроза печени во всем мире — злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты и неалкогольный стеатогепатит. К другим причинам относят болезни желчевыводящих путей и перегрузку железом. Цирроз как терминальная стадия хронических заболеваний печени характеризуется тремя основными признаками:

- формированием фиброзных септ в виде тонких тяжей и широких рубцов, связывающих портальные тракты между собой и с центральными венами. Фиброз — это динамический процесс накопления и ремоделирования коллагена и ключевой признак прогрессирующего повреждения печени;

- формированием ложных долек (регенераторных узлов), содержащих гепатоциты, окруженных фиброзной тканью. Диаметр долек варьирует от небольшого (< 0,3 см — мелкоузловой цирроз печени) до крупного (несколько сантиметров — крупноузловой цирроз печени). Формирование ложных долек является результатом циклической смены процессов регенерации гепатоцитов и рубцевания;

- нарушением строения ткани печени. Повреждение паренхимы с последующим фиброзом носит диффузный характер и вовлекает всю ткань печени. Очаговое повреждение с последующим рубцеванием не приводит ни к циррозу печени, ни к диффузной узловой трансформации без фиброза.

*Патогенез* развития ЦП *см. слайд 37*.Ключевые патогенетические процессы при циррозе печени — гибель гепатоцитов, накопление компонентов ВКМ (внеклеточного матрикса) и ремоделирование сосудов. В нормальной печени промежуточные коллагены (типов I и III) сконцентрированы преимущественно в области портальных трактов и вокруг центральных вен, а тонкие тяжи коллагена типа IV расположены в пространствах Диссе. При циррозе печени, напротив, коллагены типов I и III депонируются в пространствах Диссе, приводя к формированию фиброзных септ. Повреждение паренхимы и рубцевание нарушают сосудистую структуру печени с формированием в фиброзных септах новых сосудистых каналов, соединяющих между собой сосуды портальной зоны (ветви печеночной артерии и воротной вены) с центральными венами. Это приводит к шунтированию крови в обход печеночной паренхимы. Накопление коллагена в пространствах Диссе сопровождается исчезновением фе- нестров в эндотелии синусоидов (капилляризацией синусоидой), что нарушает обмен веществ между плазмой крови и гепатоцитами.

Основной механизм развития фиброза — пролиферация звездчатых клеток печени и превращение их в клетки, активно синтезирующие компоненты соединительной ткани. Клетки других типов, например фибробласты и фиброциты портальных трактов и клетки, образовавшиеся в результате эпителиальномезенхимального перехода, также могут синтезировать коллаген.

По мере усиления повреждения печени и прогрессирования фиброза функционирующие гепатоциты начинают регенерировать и пролиферировать в виде узлов сферической формы, окруженных фиброзными септами. В итоге в печени образуются многочисленные ложные дольки и выраженный фиброз, которые приводят к значительному снижению кровоснабжения гепатоцитов и нарушению их экскреторной функции. Формирование барьера между паренхимой печени и портальными трактами также может приводить к обструкции желчевыводящих путей и развитию желтухи.

*Клинические признаки.* Почти в 40% наблюдений цирроз печени протекает бессимптомно вплоть до терминальной стадии. Симптомы заболевания неспецифичны: отсутствие аппетита, снижение массы тела, слабость и признаки печеночной недостаточности (в запущенных случаях). Печеночная недостаточность может проявиться минимально выраженной или развернутой клинической картиной, а прогрессирование может быть ускорено дополнительной метаболической перегрузкой печени, связанной с генерализованной инфекцией или желудочно-кишечным кровотечением. Снижение кровотока в легких приводит к значительному снижению насыщения крови кислородом (гепатопульмональному синдрому), что усугубляет состояние пациента. Основными причинами летального исхода у большинства пациентов с циррозом печени являются: 1) прогрессирующая печеночная недостаточность; 2) осложнения, связанные с портальной гипертензией; 3) развитие ГЦК. В редких случаях после прекращения повреждающего воздействия на печень может произойти рассасывание фиброзной ткани и как бы обратное развитие цирроза, однако даже в этих случаях портальная гипертензия сохраняется и остается риск развития ГЦК.

**ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Наиболее тяжелым проявлением болезни печени является печеночная недостаточность. Она может возникать в результате внезапного и массивного разрушения клеток печени (молниеносная печеночная недостаточность), но чаще является терминальной стадией прогрессирующего хронического повреждения печени. При этом в терминальную стадию переходят болезни печени с бессимптомным разрушением гепатоцитов и с периодически повторяющимся повреждением паренхимы органа. В случае серьезного нарушения функции печени к печеночной недостаточности часто приводят интеркуррен- тные заболевания. Независимо от причины печеночная недостаточность возникает лишь тогда, когда утрачены 80-90% функциональной активности печени. После потери печенью способности обеспечивать гомеостаз жизнь пациента может спасти только трансплантация органа. Без трансплантации летальность при печеночной недостаточности достигает 80%.

Повреждения, вызывающие печеночную недостаточность, подразделяют на 3 категории:

1. Острое повреждение печени. Такое состояние, сопровождающееся энцефалопатией, приводит к острой печеночной недостаточности. Если энцефалопатия развивается в течение 2 нед с момента появления желтухи, говорят о молниеносной печеночной недостаточности. Если энцефалопатия возникает через 3 мес после появления желтухи — о субмолниеиосной печеночной недостаточности. К острой печеночной недостаточности приводит массивный некроз печени, развившийся чаще всего в результате воздействия лекарственных средств или токсинов. Случайный или осознанный прием ацетаминофена (парацетамола) является в США причиной острой печеночной недостаточности почти в 50% случаев. Галотан, антимикобактериальные препараты (рифампицин, изониазид), антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы, промышленные химикаты (например, четыреххлористый углерод), а также ядовитые грибы (бледная поганка) являются причинами острой печеночной недостаточности еще в 14% наблюдений (суммарно). Вирус гепатита A (HAV) вызывает острую печеночную недостаточность в 4% наблюдений, а вирус гепатита В (HBV) — в 8%. 15% случаев острой печеночной недостаточности связаны с аутоиммунным гепатитом и гепатитом неясной этиологии. Вирус гепатита С (HCV) крайне редко приводит к массивному некрозу печени. Некроз гепатоцитов может происходить в результате прямого токсического повреждения (например, под воздействием парацетамола или яда грибов), однако чаще он является результатом сочетания токсического воздействия и иммуноопосредованного разрушения гепатоцитов (например, при вирусных гепатитах).

2. Хроническая болезнь печени. Это самая частая причина печеночной недостаточности и одновременно исход персистирующего хронического гепатита, заканчивающегося циррозом печени.

3. Нарушение функции печени без некроза гепатоцитов. Иногда некроза гепатоцитов нет, однако они не способны осуществлять свою метаболическую функцию (например, при отравлении тетрациклином или острой жировой дистрофии во время беременности).

*Клинические признаки (см.слайд 38) .* Симптомы печеночной недостаточности практически не зависят от ее причины и являются результатом неспособности гепатоцитов поддерживать гомеостаз. Самый частый симптом — желтуха. Серьезными проявлениями печеночной недостаточности являются гипоальбуминемия, предшествующая периферическим отекам, и гипераммони- емия, играющая важную роль в нарушении функции головного мозга. Характерен исходящий от тела пациента затхлый или сладковато-кислый запах (печеночный запах). Он обусловлен образованием меркаптанов, выделяемых бактериями желудочно-кишечного тракта при разложении серосодержащей аминокислоты метионина, а также шунтированием крови из воротной вены в системный кровоток (портокавальпый анастомоз). Нарушение метаболизма эстрогенов с последующей гиперэстрогенемией является предположительной причиной развития на коже пальмарной эритемы, в результате локальной вазодилатации (симптом печеночных ладоней) и паукообразной ангиомы. В центре каждой ангиомы есть пульсирующая расширенная артериола, от которой радиально отходят небольшие сосуды. У мужчин гиперэстрогенемия ведет к развитию гипогонадизма и гинекомастии.

Печеночная недостаточность является жизнеугрожающим состоянием, т.к. при выраженном нарушении функции печени возможно развитие энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Дыхательная недостаточность в сочетании с пневмонией и почечная недостаточность в сочетании с сепсисом уносят жизни многих пациентов с печеночной недостаточностью. В результате нарушения синтеза в печени некоторых факторов свертывания развивается коагулопатия, которая может приводить к массивным желудочно-кишечным кровотечениям. Последующее расщепление и всасывание крови в кишечнике ведет к еще большей метаболической перегрузке печени, усугубляющей печеночную недостаточность. Часто происходит стремительное ухудшение состояния пациента, и в течение нескольких недель или месяцев наступает летальный исход. Немногие больные, выжившие после острой печеночной недостаточности, могут рассчитывать на восстановление функции печени путем регенерации гепатоцитов (восстановление функции возможно только в том случае, если в печени отсутствует выраженный фиброз). Как указывалось ранее, спасительной операцией может стать трансплантация печени.

Три осложнения печеночной недостаточности заслуживают отдельного обсуждения в связи с сопровождающей их высокой летальностью, а именно:

- печеночная энцефалопатия проявляется разнообразными расстройствами сознания — от едва уловимых нарушений поведения до выраженной спутанности сознания и ступора и в дальнейшем до глубокой комы и смерти. Эти изменения при острой печеночной недостаточности могут прогрессировать в течение нескольких часов или дней, но у лиц в терминальной стадии хронической болезни печени они развиваются медленно. Другими неврологическими симптомами могут быть: ригидность мышц, гипервозбудимость и характерный тремор рук (астериксис, «порхающий тремор» — неритмичные быстрые сгибательно-разгибательные движения верхних конечностей, лучше всего проявляющиеся, когда руки вытянуты вперед и разогнуты в локтевых суставах). Печеночная энцефалопатия возникает из-за нарушений передачи нервных импульсов в центральной нервной системе и нервно-мышечной передачи и связана с высоким содержанием в крови и центральной нервной системе аммиака, который нарушает работу нейронов и способствует развитию отека головного мозга. В большинстве случаев печеночная энцефалопатия сопровождается лишь незначительными морфологическими изменениями головного мозга, например набуханием астроцитов. Энцефалопатия обратима, если удается улучшить функцию печени;

- гепаторенальный синдром — это форма почечной недостаточности, развивающаяся у лиц с тяжелой хронической болезнью печени без морфологических и функциональных нарушений со стороны почек. Основные функциональные нарушения — задержка в организме натрия, нарушение выведения жидкости, а также снижение почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации. Частота гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени и асцитом достигает 8% в год. В развитии синдрома играют роль несколько факторов, в т.ч. снижение почечной перфузии в результате системной вазодилатации, активация почечной симпатической нервной системы с последующим сужением приносящих артериол, а также повышение синтеза вазоконстрикторных медиаторов в почках с последующим снижением клубочковой фильтрации. Ранним признаком гепаторенального синдрома является снижение объема выделяемой мочи, сопровождающееся повышением концентрации остаточного азота и креатинина в крови. Быстрое развитие этого синдрома обычно связано с воздействием стрессорного фактора, например инфекции, желудочно-кишечного кровотечения или обширного хирургического вмешательства. Прогноз заболевания неблагоприятен: выживаемость в среднем составляет 2 нед при острой форме и 6 мес — при бессимптомной. Терапией выбора является трансплантация печени;

- гепатопульмональиый синдром характеризуется клинической триадой: хронической болезнью печени, расширением внутрилегочных сосудов и гипоксемией. Возможные причины гипоксемии: вентиляционно-перфузионное несоответствие (преобладающая причина) в результате нестабильности кровотока в сосудах легких при стабильной вентиляции альвеол; ограничение диффузии кислорода (диффузионно-перфузионный дефект), возникающее из-за недостаточного для газообмена времени в области аэрогематического барьера в связи с высокой скоростью кровотока в расширенных сосудах легких; шунтирование крови из легочных артерий в легочные вены. В патогенезе данного синдрома участвуют многочисленные вазоактивные медиаторы, однако ключевая роль отводится оксиду азота, который в больших количествах вырабатывают легкие. Клинически гепатопульмональный синдром проявляется снижением насыщения кислородом артериальной крови и прогрессирующей одышкой при переходе из горизонтального положения в вертикальное, также могут быть телеангиэктазии. В качестве симптоматического лечения часто помогает оксигенотерапия, но единственным эффективным методом лечения является трансплантация печени.

**ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Причины, приводящие к повышению сопротивления портальных сосудов току крови, можно разделить на предпеченочные, внутрипеченочные и постпеченочные.

Основными предпеченочиыми причинами являются тромбоз воротной вены, сужение ее просвета ниже места разделения на левую и правую ветви, а также массивная спленомегалия с резким увеличением оттока крови по селезеночной вене. Важнейшие постпеченочиые причины — тяжелая правожелудочковая недостаточность, констриктивный перикардит и обструкция печеночных вен.

Главная внутрипеченочная причина — цирроз печени, вызывающий портальную гипертензию. Редкими внутрипеченочными причинами являются шистосомоз, тяжелый жировой гепатоз, диффузные фиброзирующие гранулематозы (например, саркоидоз), а также заболевания, при которых нарушается портальная микроциркуляция (например, регенеративная узловая гиперплазия).

Патофизиологические основы развития портальной гипертензии сложны и включают *(см.слайд 40)*:

- высокое сопротивление портальному кровотоку на уровне сшьусоидов. Связано с сокращением гладкомышечных клеток и миофибробластов сосудистой стенки, а также с нарушением кровотока, вызванным рубцеванием и образованием ложных долек. Эндотелиоциты синусоидов вносят свой вклад в развитие внутрипеченочной вазоконстрикции, связанной с портальной гипертензией, путем снижения синтеза оксида азота и выделения эндотелина-1, ангиотензино- гена и эйкозаноидов. Ремоделирование синусоидов и формирование в фиброзных септах анастомозов между системами печеночной артерии и воротной вены вносят свой вклад в развитие портальной гипертензии за счет увеличения давления в системе воротной вены, вызванного шунтированием артериальной крови под высоким давлением. Кроме того, ремоделирование синусоидов и внутрипеченочное шунтирование препятствуют обмену веществ между кровью в синусоидах и гепатоцитами;

- увеличение портального кровотока за счет гипер- динамической циркуляции крови. Последняя вызвана расширением артерий (прежде всего артерий внутренних органов). Усиленный кровоток в артериях внутренних органов, в свою очередь, ведет к увеличению оттока крови в систему воротной вены. За расширение артерий внутренних органов ответственны многочисленные медиаторы, например простагландин 12 и TNF, однако основная роль в этом процессе отводится оксиду азота. Считается, что повышение концентрации бактериальной ДНК в крови, всасываемой из просвета кишки, обусловленное снижением функции системы мононуклеарных фагоцитов и шунтированием крови из портальной циркуляции в системную, когда кровь минует основную массу клеток Купфера в печени, стимулирует выработку оксида азота. Правильность этой гипотезы была доказана с помощью экспериментальных моделей портальной гипертензии, когда использование антибиотиков оказывало благоприятный эффект на течение заболевания.

Основные клинические проявления портальной гипертензии при циррозе печени: 1) асцит; 2) портокавальные анастомозы; 3) спленомегалия; 4) печеночная энцефалопатия.

*Асцит* *(см.слайд 41)* — накопление в брюшной полости избыточного количества жидкости. В 85% наблюдений причиной асцита является цирроз печени. Обычно асцит можно выявить только после того, как в брюшной полости накопилось более 500 мл жидкости. Асцитическая жидкость в большинстве случаев имеет характер серозной и содержит менее 3 г/дл белка (в основном альбумина), при этом разница сывороточного альбумина и асцитического альбумина >1,1 г/дл. Концентрация в асцитической жидкости таких веществ, как глюкоза, натрий и калий, соответствует их концентрации в крови. Также в жидкости могут быть немногочисленные мезотелиальные клетки и мононуклеарные лейкоциты. Наличие нейтрофилов свидетельствует о присоединении вторичной инфекции, тогда как наличие эритроцитов указывает на возможную диссеминацию злокачественной опухоли органов брюшной полости. Длительно существующий асцит может сопровождаться развитием гидроторакса, чаще правостороннего, за счет интенсивной фильтрации асцитической жидкости через трансдиафрагмальные лимфатические сосуды.

Патогенез асцита сложен, в него вовлечены следующие механизмы:

- повышение давления в синусоидах. Ведет к изменению направления действия сил Старлинга и выходу жидкости в пространства Диссе, откуда она удаляется через лимфатические сосуды печени. Выходу жидкости способствует также ги- поальбуминемия;

- фильтрация лимфы, образовавшейся в печени, в брюшную полость. В норме через грудной лимфатический проток за сутки проходит 800- 1000 мл лимфы. При циррозе печени по ее лимфатическим сосудам за сутки может оттекать до 20 л лимфы, что значительно больше дренажной способности грудного лимфатического протока. Лимфа, образовавшаяся в печени, насыщена белками и содержит мало триглицеридов, что объясняет присутствие белка в асцитической жидкости;

- расширение сосудов внутренних органов и гипер- динамическая циркуляция. Эти изменения были описаны ранее, когда речь шла о патофизиологических основах портальной гипертензии. Расширение артерий внутренних органов ведет к снижению артериального давления. По мере прогрессирования вазодилатации увеличение сердечного ритма и сердечного выброса уже не может компенсировать снижение давления. Это приводит к активации механизмов вазокон- стрикции, включая РААС и увеличение выделения антидиуретического гормона. Сочетание портальной гипертензии, вазодилатации и задержки в организме натрия и воды ведет к увеличению перфузионного давления в капиллярах межуточной ткани и выходу жидкости в брюшную полость.

*Портокавальные анастомозы.* По мере повышения давления в системе воротной вены кровь из нее начинает поступать в системный кровоток, минуя печень, по расширенным сосудистым анастомозам и по вновь образованным сосудам. В тех участках, где вены большого круга кровообращения связаны посредством капилляров с системой воротной вены, формируются портокавальные анастомозы: вены вокруг и внутри стенки прямой кишки (их расширение приводит к появлению геморроидальных узлов), вены пищеводно-желудочного соединения (варикозно расширяются), вены ретроперитонеального пространства и серповидной связки печени (с вовлечением около- пупочных и других коллатералей брюшной стенки). Геморроидальные узлы иногда могут быть источником кровотечений, но они редко угрожают жизни. Большее клиническое значение имеют варикозно расширенные вены пищеводно-желудочного соединения, наблюдаемые у ~ 40% лиц с выраженным циррозом печени и являющиеся причиной массивной кровавой рвоты, которая в 50% случаев приводит к летальному исходу. Летальность при каждом эпизоде кровотечения достигает 30%. Важным симптомом портальной гипертензии является расширение подкожных вен на передней брюшной стенке от пупка до нижнего края ребер (признак «голова Медузы»).

*Спленомегалия.* Длительный застой крови в системе воротной вены может вести к застойной спленоме- галии. Степень увеличения селезенки вариабельна, масса может достигать 1 кг, однако этот показатель не обязательно коррелирует с другими признаками портальной гипертензии. Массивная спленомегалия может вторично вести к патологии системы крови, характерной для гиперспленизма, например тромбоцитопении и даже панцитопении.

**Жировая дистрофия печени** *(см.слайд 44)*. Печень участвует в окислении жирных кислот, синтезе холестерина, фосфолипидов и липопротеинов, неоглюкогенезе. Таким образом, играет важную роль в жировом обмене. При патологиях печени синтез липопротеинов из органических кислот и нейтральных жиров нарушается. В крови содержание кетоновых тел повышается, содержание холестерина уменьшается и развивается жировая дистрофия печени. К причинам развития жировой дистрофии относятся: избыточное поступление жиров, повышение синтеза триглицеридов из жирных кислот, уменьшение синтеза фосфолипидов, ослабление окисления жирных кислот и липолиза (наблюдается при алкогольной жировой дистрофии печени), нарушение транспорта жиров из печени в результате дефицита синтеза липокаина в поджелудочной железе.

**ЖЕЛТУХА И ХОЛЕСТАЗ.**

Метаболизм билирубина в организме в норме *см.слайд 45*.

Самыми частыми причинами развития желтухи являются избыточная продукция билирубина, гепатит и препятствие оттоку желчи. Желчь выполняет несколько функций: 1) эмульгирует липиды пищи в просвете кишки за счет поверхностно-активного действия солей желчных кислот; 2) выводит билирубин, избытки холестерина, ксенобиотики и другие вредные продукты, которые из-за нерастворимости в воде не могут быть выведены с мочой. Нарушение образования желчи клинически проявляется желтым окрашиванием кожи (желтуха) и склер (иктеричностъ) из-за задержки в организме билирубина, а также холестазом, вызванным задержкой не только билирубина, но и других веществ, выводимых с желчью. Для понимания патофизиологии желтухи необходимо сначала рассмотреть механизмы образования и метаболизма желчи. Метаболизм билирубина в печени представлен четырьмя взаимосвязанными процессами: 1) захватом его из циркулирующей крови; 2) внутриклеточным накоплением; 3) связыванием с глюкуроновой кислотой; 4) выведением с желчью.

*Патофизиология желтухи.* В организме может увеличиваться содержание как неконъюгированного, так и конъюгированного (в виде глюкуронидов) билирубина. Эти формы билирубина имеют существенные патофизиологические отличия.

Неконъюгнрованный билирубин нерастворим в воде при физиологических значениях pH и может находиться в крови только в виде прочного соединения с альбумином плазмы. Такая форма билирубина не выводится с мочой даже в тех случаях, когда концентрация его в крови очень высока. В норме лишь очень небольшое количество неконъюгированного билирубина присутствует в плазме в не связанном с альбумином виде. Такой не связанный с альбумином билирубин может проникать в ткани, особенно в ткань головного мозга грудных детей, оказывая токсическое воздействие. Концентрация несвязанного билирубина может возрастать при тяжелых заболеваниях системы крови или в тех случаях, когда лекарственные средства, связывающие альбумин, вытесняют билирубин из соединения с белком. Например, гемолитическая болезнь новорожденных ведет к накоплению в ткани головного мозга неконъюгированного билирубина, способного серьезно повредить головной мозг. Такое повреждение называют ядериой желтухой или билирубиновой энцефалопатией. Напротив, конъюгированный билирубин растворим в воде, нетоксичен и в очень малой степени связывается с альбумином. Из-за хорошей растворимости и плохого связывания с альбумином избыток конъюгированного билирубина может быть выведен с мочой. При длительно повышенной концентрации конъюгированного билирубина часть его (называемая дельта-фракцией билирубина) может ковалентно связываться с альбумином.

Концентрация билирубина в плазме крови взрослого человека варьирует от 0,3 до 1,2 мг/дл, а скорость образования билирубина равна скорости его захвата печенью, конъюгации и выведения с желчью. Желтуха начинает проявляться клинически, когда концентрация билирубина в плазме крови больше 2,0-2,5 мг/дл. К серьезным последствиям приводит повышение до 30-40 мг/дл. Желтуха развивается, когда баланс между образованием и выведением билирубина нарушается за счет одного или нескольких процессов: 1) увеличения образования внепеченочного билирубина; 2) снижения захвата билирубина печенью; 3) нарушения конъюгации билирубина; 4) снижения экскреции билирубина гепатоцитами; 5) нарушения оттока желчи. Первые три из перечисленных процессов приводят к развитию неконъюгационной гипербилирубинемии, а два остальных — преимущественно к конъюгационной. Несмотря на то что гипербилирубинемия может одновременно развиваться по нескольким механизмам, обычно один из них доминирует. Таким образом, знание того, какая фракция билирубина преобладает, помогает определить причину гипербилирубинемии.

Этиопатогенетически различают следующие ***виды желтух*** – надпеченочная (гемолитическая), печеночная (паренхиматозная – наследственная и приобретенная) и подпеченочная (механическая) *(см.слайд 46).*

Результатом специфического нарушения метаболизма билирубина гепатоцитами являются два состояния: физиологическая желтуха новорожденных и наследственная гипербилирубинемия.

*Физиологическая желтуха новорожденных*. Из-за того что механизмы связывания и выведения билирубина созревают через ~ 2 нед после рождения, почти у каждого новорожденного развивается транзиторная умеренная неконъюгационная гипербилирубинемия, называемая физиологической желтухой новорожден- ных или неонатальной желтухой. Она может усилиться при грудном вскармливании из-за содержащихся в грудном молоке билирубин-деконъюгирующих ферментов. Однако длительно существующая желтуха новорожденных является патологией.

*Наследственные гипербилирубинемии (см.слайд 47).*

При *синдроме* *Криглера-Найяра I* типа отсутствует печеночный фермент глюкоронилтрансфераза, поэтому в бесцветной желчи содержатся лишь следы неконъюгированного билирубина. При световой и электронной микроскопии печень выглядит морфологически нормальной, однако концентрация неконъюгированного билирубина в плазме может быть очень высокой, что приводит к развитию выраженной желтухи. Без трансплантации печени все заболевшие умирают от ядериой желтухи в течение 18 мес после рождения.

*Синдром Криглера-Найяра II типа* — это менее тяжелое и нефатальное заболевание, при котором активность фермента глюкоронилтрансферазы значительно снижена, что приводит к образованию лишь моноглюкуронидов билирубина. Единственным клиническим проявлением синдрома Криглера-Найяра II типа будет интенсивный желтый цвет кожи. Лечение фенобарбиталом, вызывающим гипертрофию эндоплазматической сети гепатоцитов, может стимулировать процесс глюкуро- низации билирубина.

*Синдром Жильбера* — это относительно частое наследственное заболевание, проявляющееся умеренной преходящей гипербилирубинемией при отсутствии гемолиза и заболеваний печени. При этом синдроме активность фермента глюкоронилтрансферазы составляет ~ 30% нормы, что выше активности фермента при синдроме Криглера-Найяра. В большинстве наблюдений синдром Жильбера ассоциируется с мутацией гена глюкоронилтрансферазы. Умеренная гипербилирубинемия может оставаться нераспознанной в течение многих лет и не приводить к функциональным нарушениям. Обычно манифестация синдрома в подростковом возрасте и у взрослых связана со стрессом, вызванным, например, интеркуррентным заболеванием, интенсивной физической нагрузкой или голоданием. Синдром Жильбера не имеет клинического значения, за исключением тревоги и беспокойства, которые вполне обоснованно испытывают лица, им страдающие. Однако следует отметить, что при синдроме Жильбера могут усиливаться побочные эффекты лекарственных средств, в метаболизме которых участвует фермент глюкоронилтрансфераза.

*Синдром Дабина-Джонсона* — аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся хронической конъюгационной гипербилирубинемией, не имеющей клинического значения. Причина этого синдрома — дефект выведения гепатоцитами глюкуронидов билирубина через мембрану канальца. Молекулярную основу синдрома составляет отсутствие канальцевого белка множественной лекарственной устойивости 2-го типа, ответственного за транспорт глюкуронидов билирубина и связанных с ним органических анионов в желчь. Печень при синдроме Дабина-Джонсона имеет темный цвет из-за содержащихся в цитоплазме гепатоцитов крупных пигментных гранул. При электронной микроскопии установлено, что пигмент находится в лизосомах и, вероятно, состоит из полимерных соединений метаболитов адреналина. В остальном печень абсолютно нормальна. Хроническая или рецидивирующая желтуха меняющейся интенсивности — единственный симптом заболевания.

*Синдром Ротора* — редкая форма бессимптомной конъюгационной гипербилирубинемии, обусловленная множественными дефектами систем захвата и выведения билирубиновых пигментов гепатоцитами. Молекулярная основа синдрома неизвестна, морфологические изменения в печени отсутствуют. Как и в случае синдрома Дабина-Джонсона, единственным симптомом является желтуха.

**Холестаз -** это патологическое состояние, вызванное нарушением образования и оттока желчи и приводящее к накоплению желчных пигментов в паренхиме печени. Причиной холестаза может быть внутрипеченочная или внепеченочная обструкция желчных путей либо нарушение выведения желчи гепатоцитами. Холестаз может проявляться желтухой, зудом, кожными ксантомами (локальными скоплениями холестерина) или симптомами, связанными с нарушением всасывания в тонкой кишке, включая дефицит питательных веществ и жирорастворимых витаминов А, D или К. Типичным лабораторным признаком холестаза является повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы и у-глутамилтранспептидазы — ферментов, расположенных на апикальной мембране гепатоцитов и эпителиоцитов желчных протоков. Лабораторно-клинически холестаз проявляется *механической желтухой*.

Дифференциальнодиагностические критерии различных видов желтух представлены на *слайде 48.*

**ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**.

Причины и предрасполагающие факторы, которые могут привести к развитию желчнокаменной болезни:

- сгущение желчи

- увеличение содержания желчных кислот в составе желчи

- увеличение содержания холестерина в составе желчи

- холецистит и холангит.

*См.слайд 49.*

Симптомы и осложнения желчнокаменной болезни представлены *на слайде 50*

По составу различают: холестериновые (80% всех случаев), пигментные и кальциевые камни *(см. слайд 51,52).*