# Дифференциальная диагностика желтух

Доцент кафедры инфекционных болезней Романова Е.С.

# Лабораторная диагностика поражения печени

# Диагностика желтух

- клинический анализ крови
- общий анализ мочи
- биохимические показатели
- Иммуноферментный анализ
- молекулярно-биологические методики

#### Лабораторная диагностика

- Функциональные печеночные пробы при ОВГ не специфичны.
- АЛТ, АСТ индикаторный фермент, указывает на симптом цитолиза, активность высока (более 1000 ед/л)
- Ферменты экскреции (ЩФ, гамма-ГТП) повышены незначительно
- Билирубин возрастает через несколько дней после повышения активности АЛТ
- Длительность желтушного периода в большей степени, чем уровень билирубина, служит показателем тяжести течения заболевания

- Наиболее высокая активность АЛТ выявляется в цитоплазме клеток печени, меньшая – почках, в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах.
- Активность фермента в сыворотке крови у женщин несколько ниже, чем у мужчин
- фермент не обладает органной специфичностью, уровень его сывороточной активности не всегда коррелирует с тяжестью поражения (обширностью воспаления) органа.

- АЛТ измеряется в единицах (ед/л.);
- "норма" диапазон средних показателей среди населения
- АЛТ является более специфичным маркером заболеваний печени, чем АСТ. В острых случаях - может превышать нормальные значения в 50-100 раз и более
- При вирусном гепатите активность фермента повышается в ранние сроки в продромальный период (у 50% пациентов за 5 дней, у 90% за 2 дня до клинической манифестации заболевания).
- В динамике активность АЛТ медленно снижается до исходных значений в течение нескольких недель.

- **Подготовка к исследованию:** взятие крови желательно производить натощак.
- Материал для исследования: сыворотка крови. Избегать гемолиза (так как активность фермента в эритроцитах выше, чем в сыворотке крови).
- Исследование проводят в день взятия пробы, т.к. активность фермента падает при комнатной температуре

- Билирубин:
  - образуется при разрушении эритроцитов;
  - преобразуется в клетках печени.

Увеличение уровня <u>свободного (несвязанного) непрямого</u> билирубина

гемолиз

анемии (серповидно-клеточная, В 12)

отравление мухоморами, бензолом, лекарствами

Увеличение уровня <u>несвободного (связанного) прямого</u> <u>билирубина</u>

повреждение гепатоцитов – гепатиты нарушение оттока желчи – холангит, холецистит, Neo

- Щелочная фосфатаза:
  - Содержится
  - в стенках желчных протоков печени, связана с каналикулярной мембраной гепатоцита
  - костях, с/о кишечника, плаценте, почках *Повышение:*
  - Нарушение оттока желчи камни, Neo, ПБЦ
  - В сочетании с АЛТ, билирубином, ГГТП гепатит
  - Инфекционный мононуклеоз (первая неделя)
  - Первичный рак почки
  - Поражение костей остеодистрофия, Neo костей, mts
    Понижение:

гипотиреоз, уменьшение фосфора, анемия

- Гаммаглютамилтранспептидаза:
  - Локализуется на каналикулярной мембране гепатоцита, обращенной в желчный капилляр
  - Может содержаться в почках, поджелудочной железе, кишечнике
  - Участвует в превращении аминокислот и пептидов Повышение:

Токсическое воздействие - прием алкоголя Закупорка желчных протоков, застой (холестаз)

#### Синтетическая функция печени

- Альбумин основной белок, образующийся в печени (12 г/сутки).
- Скорость синтеза, разрушения и распределения определяет концентрацию

#### Снижение:

заболевания печени (хронические)

белковое голодание

заболевания кишечника (нарушение всасывания аминокислот)

заболевания почек, ожоги, кровотечения, Neo (расход, потеря)

### Синтетическая функция печени

#### Белковые фракции:

- α1 и α 2 воспалительные процессы
- β глобулины нарушение липидного обмена, железодефицитная анемия, беременность,
- 🗕 γ глобулины
  - повышение хронический гепатит, цирроз,туберкулез, ИБС
  - *снижение* лечение цитостатиками, облучение, длительные инфекции, нарушение образования иммуноглобулинов

#### Синтетическая функция печени

- Белково-осадочные пробы Тимоловая
  - Повышение:

Поражение клеток печени иммуноопосредованно

#### Синтетическая функция печени

- Протромбиновое время (коагулограмма) печень отвечает за синтез факторов свертывания.
   Удлинение связано с тяжелым поражением печени и/или недостатком витамина К.
- ПТИ не учитывает активность тромбопластина
- МНО международное нормализованное отношение учитывает протромбиновое время больного, контрольной нормальной плазмы, индекс чувствительности тромбопластина

### Лабораторная диагностика

- Тромбоциты самые мелкие клетки крови, ответственные за свертываемость.
- при заболеваниях печени тромбоциты захватываются увеличенной селезенкой (гиперспленизм)
- аутоиммуный процесс с появлением антитромбоцитарных антител.

## Определение

 «Желтуха (греч.-icteris) – жёлтое окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек в результате накопления билирубина в сыворотке крови и последующего его отложения в тканях из-за нарушения динамического равновесия между скоростью его образования и выделения»

Инфекционные болезни: национальное руководство/Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. –
 М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015).

## Ложная желтуха

- Причины накопление в коже каротинов
- ✓ воздействие химических веществ
- избыточное потребление каротинсодержащих продуктов (морковь, апельсины, тыква).
- Признаки желто-оранжевый цвет
- Неравномерное окрашиванием кожи (ладони, носогубный треугольник)
- Отсутствие окрашивания слизистых

### Типы желтух

- Надпеченочная (гемолитическая) -интенсивный распад эритроцитов и чрезмерная выработка непрямого билирубина
- Печеночная (паренхиматозная) поражение паренхимы печени
- Подпеченочная (механическая, обтурационная) частичная или полная непроходимость желчевыводящих путей с нарушением пассажа желчи в кишечник.

# Общие признаки желтух

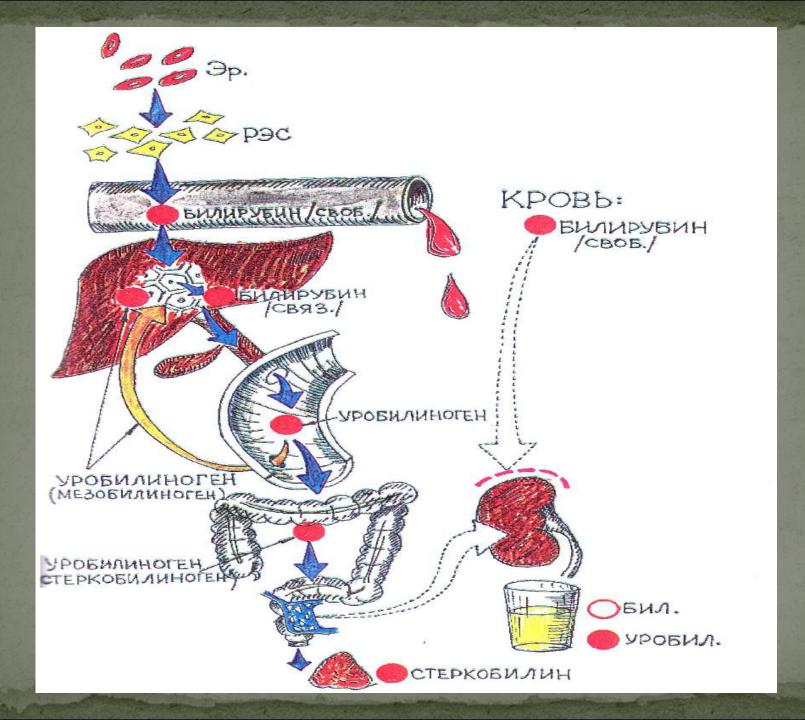
Повышение уровня билирубина
 В норме
 общий билирубин в сыворотке крови
 3,4-20,5 мкмоль/л,
 непрямой (свободный) – до 16,5 мкмоль/л,
 прямой (связанный) – до 5,1 мкмоль/л.

- В ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, селезёнки, лимфатических узлов катаболизм гемоглобина гем распадается на железо и биливердин, под действием биливердинредуктазы -нерастворимый в воде неконъюгированный (непрямой, несвязанный, свободный) билирубин.
- Он образует транспортную форму комплекса билирубин-альбумин
- Не проходит через мембрану почечных клубочков, не определяется в моче

- В печени освободившись от альбумина, соединившись с глюкуроновой кислотой, под воздействием уридинфосфатглюкуронилтрансферазы образуется конъюгированный (прямой, связанный) билирубин, растворимый в воде
- Секреция этой фракции билирубина в составе жёлчи выделяется в кишечник. Под действием кишечных бактерий основная доля билирубина деконъюгируется в стеркобилиноген

- Частично билирубин адсорбируется в кишечнике и повторно экскретируется в желчь.
- Кроме того, небольшая часть связанного билирубина, являющегося водорастворимым, выделяется с мочой в виде уробилиногена.

- катаболизм НВ в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга, селезёнки, лимфатических узлов
- образование транспортной формы комплекса билирубин-альбумин
- поступление билирубина в печень
- образование билирубинглюкуронидов
- секреция билирубина в составе жёлчи в кишечник
- катаболизм билирубина под действием кишечных бактерий
- удаление уробилиногенов с фекалиями
- всасывание уробилиногенов в кровь
- усвоение уробилиногенов печенью
- поступление части уробилиногенов в кровь и выделение почками с мочой
- небольшая часть уробилиногенов секретируется в жёлчь.



### Определение типа желтухи

#### Билирубин

Свободный (непрямой)

Связанный (прямой)

гемолитическая

паренхиматозная

механическая

# Гемолитическая (надпеченочная) желтуха

интенсивный распад эритроцитов чрезмерная выработка непрямого билирубина.

- гиперфункция клеток ретикулоэндотелиальной системы (прежде всего селезенки), при первичном и вторичном гиперспленизме.
- гемолитические яды
- всасывание в кровь продуктов распада обширных гематом

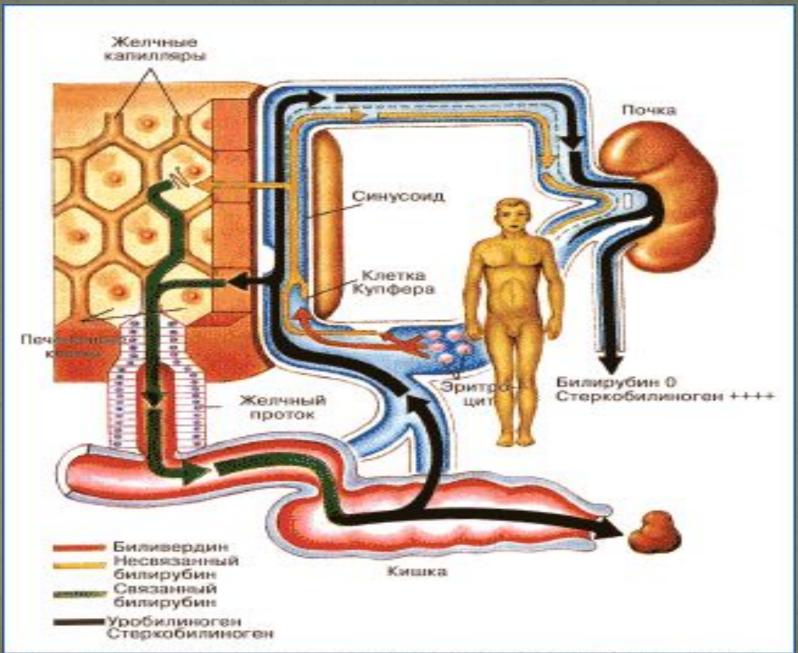


Рисунок 3. Схема патогенеза гемолитической желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

### Гемолитическая желтуха

- Желтуха слабая, кожного зуда нет.
- Бледность слизистых оболочек на фоне желтухи
- Печень в норме, селезенка увеличена
- Моча нормальной окраски. Реакция мочи на билирубин отрицательная
- Кал окрашен
- Кровь анемия, ретикулоцитоз, СОЭ несколько увеличена
- Печеночные пробы в нормы
- Уровень сывороточного железа крови повышен

# Врожденные пигментные гепатозы

- Хроническая или перемежающаяся желтуха
- без изменения функции печени
- без признаков гемолиза и холестаза

## Синдром Жильбера



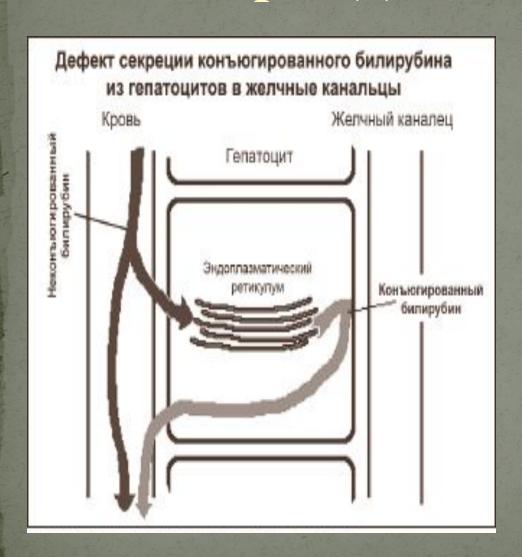
### Синдром Жильбера

- Мужчины: женщины 3-4:1
- Желтуха, ксантелазмы век, периодичность симптомов
- Усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема лекарственных препаратов, после голодания, рвоты.
- Чувствительность к холоду «гусиная кожа»
- Тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астеновегетативные расстройства

# Синдром Жильбера. Диагностика.

- Семейный характер.
- АлАТ, АсАТ норма
- Гипербилирубинемия, преобладает свободная фракция.
- Маркеры гепатитов отсутствуют.
- Наблюдение амбулаторное.

#### Синдром Дабина-Джонсона



Несостоятельность АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (канальцев), в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь

#### Синдром Дабина — Джонсона

- Мужчины 20-30 лет
- Постоянная желтуха без зуда или (редко) с небольшим зудом
- Боли в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных колик
- Выраженные диспептические явления, плохой аппетит
- Утомляемость
- Субфебрилитет
- Гепатомегалия
- Возможна спленомегалия.

## Синдром Дабина — Джонсона Диагностика

- в крови конъюгированный и неконъюгированный билирубин, гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л
- в моче билирубинурия.
- При холецистографии тень желчного пузыря отсутствует.
- Повторное повышение уровня красителя при бромсульфалеиновой пробе.
- Маркеры гепатита отрицательные
- «Шоколадная печень» нарушение секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина.

# Гемолитическая желтуха инфекционной этиологии

- МАЛЯРИЯ Лихорадка, озноб, гемолиз
- Диагностика эпидемиологический анамнез, мазок периферической крови и толстая капля для выявления паразитов.
- Госпитализация в инфекционный стационар
- СЕПТИЦЕМИЯ, вызванная C. Perfringens Лихорадка, быстрое развитие желтухи, анемия, розовый цвет сыворотки крови, темный цвет мочи
- Диагностика развитие состояния после аборта или родов.
- Срочная госпитализация в хирургический стационар

#### Паренхиматозная желтуха

Нарушение метаболизма, транспорта и захвата билирубина в гепатоцитах и желчных протоках (цитолитический синдром).

Задержка желчи в мельчайших внутрипеченочных протоках (внутрипеченочный холестаз).

Повышение содержания желчных пигментов в крови.

Преобладание прямого билирубина с выделением с мочой, окрашивая ее в темный цвет.

В кишечник попадает меньшее, чем обычно, количество желчных пигментов, поэтому в большинстве случаев кал светлый.

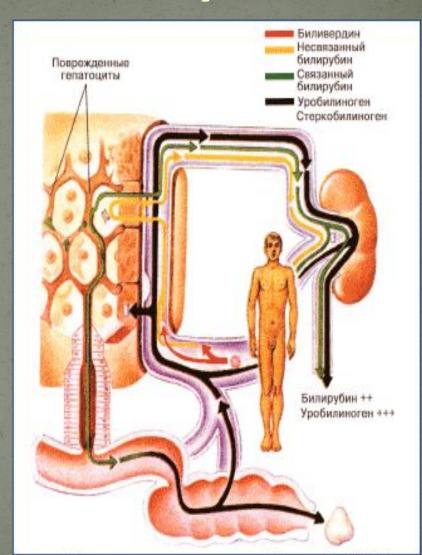


Рисунок 1. Схема патогенеза паренхиматозной желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

## Паренхиматозная желтуха

- Желтуха с признаками первичного поражения печени (вирусные гепатиты)
- Желтуха с признаками системного поражения
- Желтуха после употребления каких-либо лекарственных препаратов, БАД, алкоголя (токсические гепатиты)

### Вирусные гепатиты

- Эпидемиологический анамнез
- Продромальный период анорексия, тошнота или рвота, полиартриты, редко – лихорадка.
- Повышение общего билирубина (связанного), активность АлАТ, АсАТ более 10 раз выше нормы, ЩФ и ГГТП в пределах нормы или с небольшим повышением.
- Клинический анализ крови: лейкоциты норма или понижено, лимфоцитоз, могут быть атипические мононуклеары
- Маркеры вирусных гепатитов: анти HAV JgM, HBsAg, анти HBcor JgM, анти HCV, анти HEV JgM

## Токсические гепатиты алкогольной этиологии

- Лихорадка
- общая слабость, утомляемость
- боли в правом подреберье, боли в суставах.
- Желтуха кожи и слизистых оболочек появляется рано,
- кровоточивость из носа, десен и кишечника, мелкие кровоизлияния на коже.
- Изменения психического состояния больного (от эйфории до сонливости, сопора и комы).

## Токсические гепатиты лекарственной этиологии

- Утомляемость, раздражительность,
- снижение аппетита
- повышение температуры до субфебрильных цифр.
- Беспокоит тошнота, горечь во рту
- вздутие живота и неустойчивый стул
- Постепенно увеличивается печень, болезненна
- зуд кожи

## Диагностика токсических гепатитов

- Кровь нормо- или макроцитарная анемия, умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение СОЭ до 40–60 мм/ч.
- Моча протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия
- Активность ЩФ в 3–20 раз выше нормы, ГГПТ в 20–30 раз выше нормы
- Общий билирубин повышение в 20–50 раз с преобладанием прямой фракции.
- Активность АлАТ, АсАТ повышение (5–10 норм).
- Соотношение AcAT/AлAT = >1

# Желтуха с признаками системного поражения

 Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция

лихорадка, гепатолиенальный синдром, полиаденопатия, поражение рото — и носоглотки,

гематологический синдром (умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, атипичные мононуклеары, увеличение СОЭ) Активность АлАТ умеренная

• Желтая лихорадка. ГЛПС

Желтуха с лихорадкой и геморрагическим синдромом, поражение почек

## Желтуха с признаками системного поражения

Иерсиниоз (желтушная или генерализованная форма)

Лихорадка, полиартрит, экзантемы.

Кровь – лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, эозинофилия, лимфопения, увеличение СОЭ.

#### Лептоспироз

Яркая желтуха на фоне лихорадки, одновременное поражение почек, геморрагический синдром, боли в икроножных мышцах. Возможна пневмония, менингит.

Кровь - нейтрофильный лейкоцитоз.

## Желтуха с признаками системного поражения

#### Амебиаз

Симптомы интоксикации без признаков колита. Гепатомегалия. Нарушение функций печени незначительное.

В анамнезе пребывание в жарких странах, эпизод колита.

#### Лейшманиоз

Увеличение печени и селезенки, лихорадка, возникшие у лиц, прибывших из стран Средиземноморья Юго-Восточной Азии Восточной Африки Америки в интервале от 3х недель до 8 месяцев

Диагноз- в течение 2—8 недель анемия, тромбоцитопения, обнаружение паразита в мазках крови или пунктатах костного мозга.

## Желтуха с признаками системного поражения

#### • Острый фасциолез.

Лихорадка, увеличение и болезненность печени, эозинофилия, возникшие через 1-8 недель после употребления в пищу водяного кресс-салата

Диагностика – выявление незрелых яиц в испражнениях или пробах желчи.

#### Токсокароз

Рецидивирующая субфебрильная лихорадка, увеличение печени, легочный синдром, полиаденопатия, кожные проявления, эозинофилия.

Диагностика: эпидемиологический анамнез (контакт с собакой, землёй), определение специфических антител Ig G к антигену *T.canis* 

### Механическая желтуха

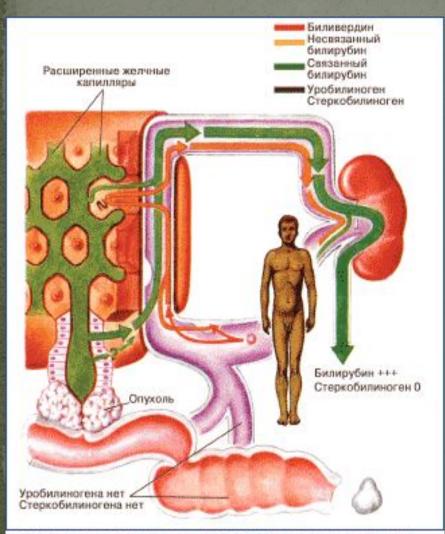


Рисунок 2. Схема патогенеза подпеченочной желтухи (по F.H. Netter, 2001; С.Д. Подымовой, 2005)

Непроходимость желчевыводящих путей с нарушением пассажа желчи в кишечник.

уменьшается ток желчи по канальцам, печеночная экскреция воды и/или органических анионов.

Давление проксимально от места обструкции повышается, компоненты желчи из межклеточных пространств попадают непосредственно в кровь.

Желчь накапливается в гепатоцитах и желчевыводящих путях, а желчные кислоты, липиды, билирубин — в крови.

В плазме крови повышается содержание прямого билирубина.

Он выделяется с мочой и окрашивает ее в темно-коричневый цвет (цвет пива).

В кишечнике желчи нет, кал обесцвечен. Образование уробилиногена в кишечнике не происходит, поэтому он отсутствует и в моче

## Механическая желтуха. Причины

- Конкременты общего желчного протока
- Рак, киста, абсцесс в головке поджелудочной железы
- Стеноз, опухоль большого сосочка или желчных протоков (метастазы), их посттравматические стриктуры (после операций, колики с отхождением камней)
- Инфекция (паразиты).

## Механическая желтуха

- Желтуха, ахоличный кал
- 🥒 Зуд кожи
- Боли в животе
- Лихорадка и ознобы
- Нарушение всасывания жиров
- Стеаторея
- Похудение
- гиповитаминозы A, D, E, K,
- ксантомы, гиперпигментация кожи,
- холелитиаз

## Механическая желтуха

- высокое содержание связанного билирубина,
- повышение активности щелочной фосфатазы,
- холестерина.
- повышение АЛТ незначительное, не более 10 норм.
- Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.
- Осадочные пробы отрицательные
- УЗИ расширение холедоха, внутрипеченочных протоков
- ЯМРТ, КТ
- Холангиография

## Диагностический алгоритм

- 1. Оценить наличие синдрома желтухи причина окрашивания кожи в желтый цвет
- 2. Определить тип желтухи с учетом жалоб больного, анамнестических данных и показателей лабораторного обследования больного.
- 3. Дифференциальная диагностика желтухи, согласно типу
  - эпиданамнез,
  - патогномоничные клинические признаки
  - Лабораторные исследования
  - Инструментальные методы

## Благодарю за внимание!