

**ЖЕЛТУХИ**

- Печень играет жизненно важную роль в промежуточном обмене веществ, в обезвреживании и выведении токсичных веществ

- **Основные функции печени:**

- **Обмен углеводов:**

Гликогеногенез

Синтез и распад гликогена

- **Обмен жиров:**

Синтез жирных кислот

Синтез и выведение холестерина

Синтез липопротеинов

Кетогенез

Синтез желчных кислот

25-Гидроксилирование витамина D

- **Обмен белков:**

Синтез белков плазмы (включая некоторые факторы коагуляции, но не иммуноглобулины)

Синтез мочевины

- **Обмен гормонов:**

Метаболизм и выведение стероидных гормонов

Метаболизм полипептидных гормонов

- **Лекарства и чужеродные вещества:**

Метаболизм и экскреция

- **Запасание:**

Гликоген

Витамин А

Витамин В12

Железо

- **Метаболизм и экскреция билирубина**

**Синтез и секреция желчи**

# Задачи лабораторной диагностики заболеваний печени

1. Установление факта повреждения клеток печени
2. Оценить степень активности и тяжесть патологического процесса
3. Характеристика функционального состояния клеток печени
4. Нозологическая диагностика болезней печени – установить точную этиологию процесса
5. Мониторинг эффективности проводимой терапии

# Основные биохимические синдромы

1. Цитолитический, синдром уклонения ферментов
2. Холестатический
3. Малой печеночной недостаточности
4. Иммуно-воспалительный
5. Портального шунтирования
6. Опухолевого роста

- Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина.
- Желтуха и иктеричность склер заметны клинически тогда, когда уровень сывороточного билирубина достигает 50 мкмоль/л и выше
- Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани.

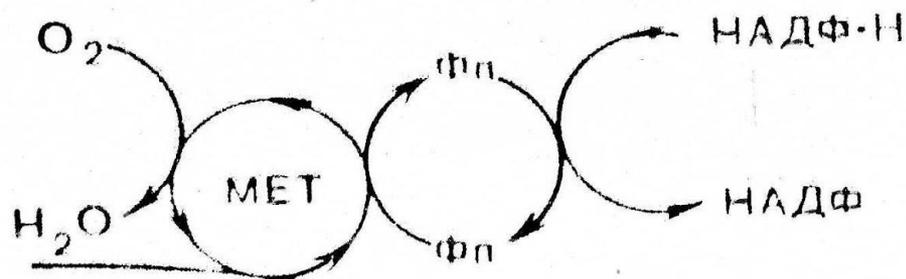
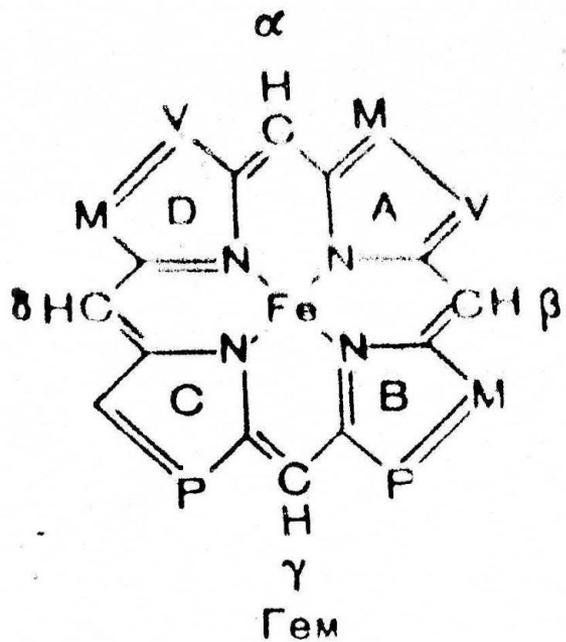
- Накапливаясь в коже и слизистой, билирубин в сочетании с другими пигментами прокрашивает их в светло-желтый цвет с красноватым оттенком. В дальнейшем происходит окисление билирубина в биливердин, и желтуха приобретает зеленоватый оттенок. При длительном существовании желтухи кожные покровы приобретают черновато-бронзовую окраску.

- Выделяется три типа желтух:

- 1. надпеченочная.

- 2. печеночная.

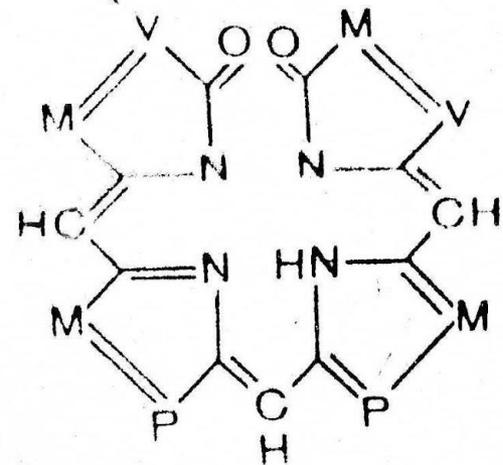
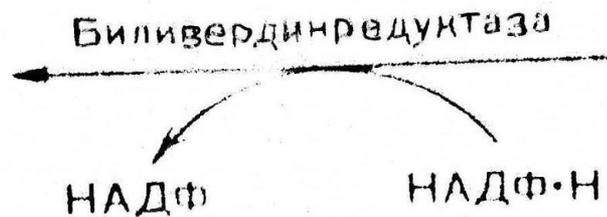
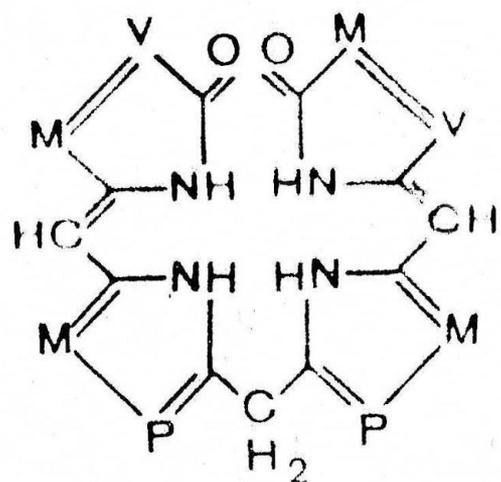
- 3. подпеченочная- холестатическая



Микросомная гемоксигеназа

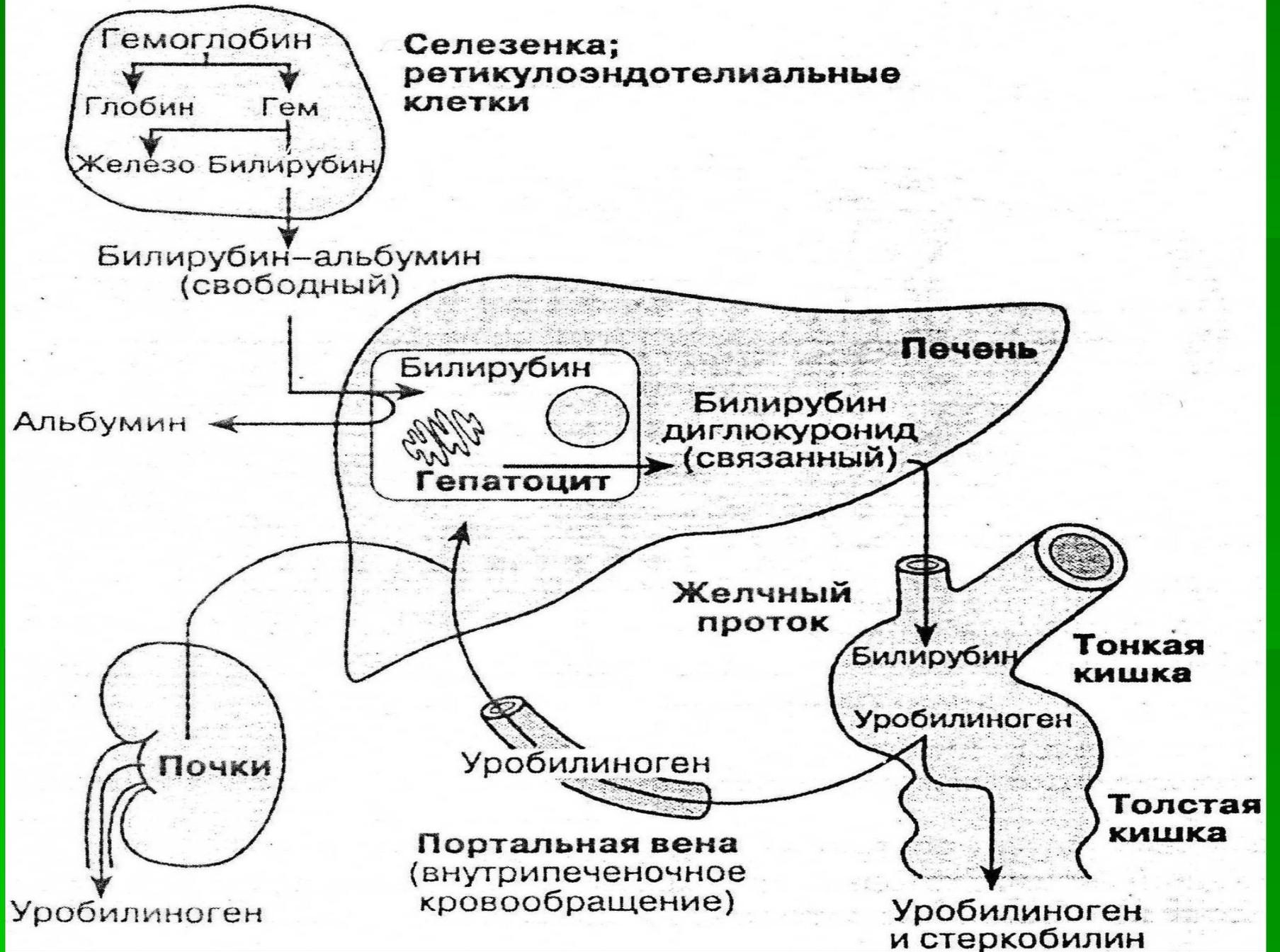
СО (Выводится через легкие)

Fe (Реутилизируется)



Биливердин IX α

- M = CH<sub>3</sub>
- V = -CH=CH<sub>2</sub>
- P = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH
- Фп = флавопротеид



# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

## ■ Надпеченочная желтуха.

Желтуха умеренная, сывороточный билирубин редко превышает 90 ммоль/л, неконъюгированный. Нет изменений в окраске мочи.

1. Сывороточный гаптоглобин (снижен при гемолизе).
2. Прямой тест Кумбса.
3. Консультация гематолога (исследование костного мозга, тест для исключения ночной пароксизмальной гемоглобинурии).

## ■ Печеночная желтуха.

1. Вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, антитела к вирусу гепатита А, С, D и другие исследования для обеспечения этиологической диагностики гепатитов).
2. Реакция Паул-Буннеля при подозрении на инфекционный мононуклеоз.
3. Антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинуклеарные антитела, если вирусные маркеры отрицательные и имеются симптомы аутоиммунного гепатита или первичного билиарного цирроза печени.
4. Биопсия печени, если диагноз остается неясным в результате проведенных неинвазивных исследований и предполагается хроническое активное заболевание печени.
5. Если отсутствуют вирусные маркеры и аутоантитела, необходимо исследовать сывороточное железо, железосвязывающую способность крови, ферритин (гемахроматоз), медь сыворотки, церрулоплазмин и 24-часовую экскрецию меди (болезнь Вильсона-Коновалова).

# Лекарственные повреждения печени.

- Список лекарств, которые вызывают повреждения печени, довольно значительный, но лекарственно индуцированные желтухи встречаются нечасто. Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеночных ферментов. Гепатотоксический эффект различается на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того или иного препарата, и дозозависимый, связанный с идиосинক্রазией.
- Лекарственное повреждение печени подозревается, когда изменяются лабораторные показатели или появляется желтуха в пределах 3-го месяца от начала приема нового препарата. Эозинофилия крови не является характерной, в то же время увеличение эозинофилов в биоптате печени может отражать лекарственно индуцированные повреждения.

# Наследственные нарушения метаболизма билирубина.

- Известны четыре заболевания, при которых желтуха вызывается наследственными нарушениями метаболизма билирубина и синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора. Их характеристики представлены в табл.

Синдром	Дефект	Клинические проявления
<b>Жильбера</b>	Сниженная конъюгация, может быть сниженное поглощение билирубина (аутосомно-доминантный)	Легкая флюктуирующая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином. Биопсия нормальная. Продолжительность жизни нормальная
<b>Криглера-Найяра</b>	<p>Тип 1 (аутосомно-рецессивный) — отсутствие конъюгирующего фермента.</p> <p>Тип 2 (аутосомно-доминантный) — частичная недостаточность конъюгирующего фермента.</p>	<p>Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином. Билирубиновая энцефалопатия. Ранняя смерть. Частичная реакция на фототерапию.</p> <p>Тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная свободным билирубином. Хорошо поддается фототерапии и лечению фенобарбиталом. Больные часто доживают до зрелого возраста</p>
<b>Дабина-Джонса</b>	Сниженная экскреция билирубина печенью (аутосомно-рецессивный)	Легкая флюктуирующая гипербилирубинемия, обусловленная конъюгированным билирубином. Отложение меланина в печени. Билирубинурия. Повышенное отношение копропорфиринов I/III в моче. Нормальная продолжительность жизни
<b>Ротора</b>	Неизвестен (аутосомно-рецессивный)	Сходны с наблюдаемыми при с. Дабина-Джонса, но пигментация печени отсутствует

# Постпеченочная желтуха.

- Выраженность желтухи зависит от степени нарушения оттока желчи. Увеличивается содержание в крови конъюгированного билирубина и за счет этой фракции идет нарастание общего билирубина в крови. В моче присутствуют желчные пигменты: моча темная. Уробилина, стеркобилина в кале нет: кал обесцвечен.
- Проводят определение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. При длительной обтурации может развиваться синдром цитолиза гепатоцитов: активность АЛТ возрастет. Определение амилазы в крови и моче позволит исключить карциному поджелудочной железы.
- Необходимы дополнительные инструментальные исследования ЖКТ и желчных путей.

# Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Паренхиматозная	Обтурационная	Гемолитическая
<b>Анамнез</b>	Контакт с токсическими веществами, злоупотребление алкоголем, контакт с больными желтухой, инфекционными заболеваниями (мононуклеоз)	Приступы болей в правом подреберье, нередко сопровождающиеся желтухой, операции на желчных путях, резкое падение веса	Появление желтухи в детском возрасте, подобные заболевания у родственников, усиление желтухи после пребывания на холоде
<b>Окраска кожи</b>	Оранжевая, желтая	Зеленый оттенок желтухи, желто-серый	Бледно-желтая с лимонным оттенком
<b>Интенсивность желтухи</b>	Умеренно выраженная	От умеренно выраженной до резкой	Небольшая
<b>Кожный зуд</b>	Неустойчивый	Устойчивый	Отсутствует
<b>Размер печени</b>	Увеличены, нормальны, уменьшены	Увеличены	Нормальный, могут быть умеренно увеличены
<b>Цвет мочи</b>	Темный (наличие связанного билирубина)	Темный (наличие связанного билирубина)	Нормальный. Может быть при высокой уробилирубинурии
<b>Содержание уробилина в моче</b>	Может отсутствовать короткий период, в дальнейшем чрезмерно или умеренно повышен	Отсутствует при полной закупорке	Резко повышен
<b>Цвет кала</b>	Бледный (снижен стеркобилин, повышено количество жира)	Бледный (нет стеркобилина, повышено количество жира)	Нормальный или темный (повышено содержание стеркобилина)

Показатели	Паренхиматозная	Обтурационная	Гемолитическая
Функциональные пробы печени	Повышено содержание связанного и свободного билирубина. Активность щелочной фосфатазы иногда повышена, повышение активности трансаминаз. Тимоловая проба повышена. Повышен коэффициент «железо/медь» сыворотки	Высокое содержание связанного билирубина в крови. Повышение активности щелочной фосфатазы. Тимоловая проба в норме	Повышенное содержание свободного билирубина в крови, тимоловая проба в норме, активность щелочной фосфатазы не изменена
Специальные тесты	Биопсия печени, лапароскопия. Радиоизотопное исследование с бенгальским розовым или коллоидным золотом	Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта и желчных путей. Лапароскопия. Биопсия печени. Чрезкожная внутripеченочная холангиография. Сканирование печени. Гепатография. Определение скрытой крови в кале, определение амилазы в крови и моче	Реакция Кумбса. Определение резистентности эритроцитов. Выявление тепловых и холодных антител в сыворотке. Определение гаптоглобина. Электрофорез гемоглобина

# Лабораторные показатели при желтухе

показатели	надпеченочная	печеночная	холестатическая
билирубин	50-150 Мм/л	50-350	100-750
АЛТ	норма	> 8-300 N	> 1-12 N
ЩФ	норма	> 1-2,5 N	> 3 N
ГГТП	норма	> 1-5 N	> 4- 25 N
Альбумин	норма	20-50 г/л	30-50 г/л
ПВ	норма	> 1-3 N	> 1-3 N
гемолиз	+	-	-

# ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исследование крови.
- Печеночные ферменты (АсАТ, а также АлАТ, щелочная фосфатаза) являются надежными критериями в оценке цитолитического и холестатического синдромов.
- Повышение содержания гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы отражает поражение печени, тогда как избирательное повышение последней может быть связано только с патологией костной ткани.
- Сывороточный альбумин, коагуляция и протромбиновое время являются лучшими маркерами, отражающими синтетическую функцию печени, но уровень сывороточного альбумина может быть также связан с перераспределением жидкости в организме (например, при отеке, диарее).

- Содержание билирубина в крови может быть повышено при нормальном уровне трансаминаз у больных в терминальной стадии цирроза печени, когда в печени осталось слишком мало функционирующей паренхимы и гепатоцитов, обеспечивающих продукцию ферментов. У этих больных имеется также низкий уровень альбумина, холестерина, протромбина и других факторов свертывания крови.
- Изолированная гипербилирубинемия встречается редко, и если она имеет место, то необходимо иметь в виду:
  - гемолиз;
  - синдром Жильбера, Криглера-Найяра.

- **Исследование мочи**

- Для оценки типа желтухи моча исследуется менее часто, чем кровь. Билирубин в моче отсутствует при надпеченочной желтухе (моча светлая, обычная). Уробилин в моче отсутствует при полном холестазе. Билирубин в моче присутствует при подпеченочной и внутрипеченочной желтухе, если уровень конъюгированной фракции в крови достигает 15 ммоль/л и более.

# Желтухи новорожденных

«Физиологическая» желтуха- обусловлена незрелостью конъюгирующих ферментов печени, происходящим в норме послеродовым гемолизом и кишечно-печеночной циркуляцией билирубина. Превращение билирубина в уробилиноген в кишечнике невозможно, пока не произойдет колонизация кишечника бактериями.

## Усиливает физиологическую желтуху:

- Гипоксия
- Дегидратация
- Недоношенность
- Родовая травма
- Чаше не  $>100$  мкмоль/л

# Патологические желтухи новорожденных

Причины желтухи, не конъюгированного билирубина:

- Гемолиз (несовместимость по Rh и ABO; дефекты ферментов эритроцитов- дефицит глюкозо-6-дегидрогеназы и пируваткиназы).
- Синдром Криглера-Найяра
- Гипотиреоз
- Желтуха, связанная с грудным молоком.  
Доброкачественная, вероятно за счет вмешательства свободных ЖК в процесс конъюгации билирубина.

>350 мкмоль/л- риск развития ядерной желтухи.

Риск нарастает при сниженном количестве альбумина

## Гипербилирубинемия с конъюгированным билирубином:

- неонатальный гепатит (внутриутробное инфицирование ЦМВ, краснухой, токсоплазмой, врожденный сифилис)
- Метаболические нарушения (дефицит  $\alpha$ -антитрипсина, галактоземия, муковисцидоз)
- аномалия билиарной системы (атрезия протоков, кисты холедоха)

Патологическая желтуха может быть до 1,5-3 месяцев. Проявляется сразу или на 1-е сутки, может быть в конце 1-ой недели. Показания к заменному переливанию: прирост  $>5$  мкмоль/л в час, резкое снижение гемокрита, гемоглобина. Клинически-судорожный синдром.



**Будьте здоровы!!!**