

Ж Е Л Т У Х А

Дифференциальная диагностика

(лекция для студентов 6 курса)

ММА им. И.М. Сеченова

Кафедра госпитальной терапии №1

ЖЕЛТУХА

- Патологическое состояние, проявляющееся желтым цветом кожи, склер и видимых слизистых оболочек.

ЖЕЛТУХА

1. Истинная желтуха
2. Псевдожелтуха

Истинная желтуха

- Окрашивание кожных покровов, слизистых оболочек и склер в желтый цвет вследствие отложения в них желчных пигментов (билирубина) в результате его повышения в крови.

Истинная желтуха

- Желтуха может быть выявлена клинически (субиктеричность склер), если уровень общего билирубина сыворотки превышает 34 мкмоль/л, при естественном освещении.
- При искусственном освещении желтуху легко определить лишь при содержании общего билирубина более 68 мкмоль/л

ПСЕВДОЖЕЛТУХА

Окрашивание тканей

в желтый цвет

вследствие отложения в них

желтых пигментов

небилирубинового происхождения

(каротинодермия).

ПСЕВДОЖЕЛТУХА

- Окрашивание только кожи
- Отсутствие окрашивания склер и слизистых
- Нормальный уровень билирубина

ПСЕВДОЖЕЛТУХА

- Почечная недостаточность (отложение урохрома)
- Гиперкаротинемия (морковь, тыква, манго)
- Лекарства (бета-каротин, хинакрин – акрихин, сантонин, пикриновая кислота)
- Расовые особенности человека

Источники билирубина

- Разрушение эритроцитов – 85%
- Деструкция вызревающих клеток эритроцитарного ряда (костный мозг)
- Метаболизм гем-содержащих протеинов – цитохромы, миоглобин, ферменты (печень) – 15%

БИЛИРУБИН И ЕГО ПУТЬ

ПЛАЗМА

БИЛИРУБИН + альбумин-лигандин
БИЛИРУБИН-ЛИГАНДИН

ГЕПАТОЦИТ

БИЛИРУБИН-ЛИГАНДИН

Глюкуронил-трансфераза и уридин-дифосфатаза
БИЛИРУБИН-МОНОГЛЮКУРОНИД

Глюкуронил-трансфераза
БИЛИРУБИН-ДИГЛЮКУРОНИД

ЖЕЛЧЬ-КИШЕЧНИК

Образование УРОБИЛИНА и СТЕРКОБИЛИНА
Печеночно-кишечная циркуляция уробилина,
выделение его С МОЧОЙ и стеркобилина С КАЛОМ

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ПРЕВРАЩЕНИЯ БИЛИРУБИНА

ГЕМОГЛОБИН-ГЛОБИН + ГЕМ

ГЕМ – оксигенация – БИЛИВЕРДИН

БИЛИВЕРДИН – биливердин-редуктаза – БИЛИРУБИН

БИЛИРУБИН-глюкуронил-трансфераза –
БИЛИРУБИН-ГЛЮКУРОНИД

УРОБИЛИНОГЕН

СТЕРКОБИЛИН

НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

- Общий билирубин крови 20,5 мкмоль/л
- Непрямой билирубин крови - 75% от общего
- Прямой билирубин крови – 25% от общего
- Отсутствие билирубина в моче
- Положительный анализ мочи на уробилин
- Окрашивание стула стеркобилином

Патогенетические причины желтухи

- Избыточная продукция билирубина
- Неполюноценный захват билирубина в гепатоците – глюкуропирование
- Нарушение выведения билирубина в желчные пути
- Затруднение транспорта билирубина по желчным протокам (внутрипеченочным, внепеченочным)

Классификация истинной желтухи

I. НАДПЕЧЕНОЧНАЯ

II. ПЕЧЕНОЧНАЯ

1. энзимопатическая

- с непрямым билирубином

- с прямым билирубином

2. печеночно-клеточная

3. холестатическая

III. ПОДПЕЧЕНОЧНАЯ

Симптомы гемолитической желтухи

1. Повышение уровня непрямого билирубина
2. Повышение уровня ретикулоцитов
3. Повышение уровня стеркобилина
4. Укорочение времени жизни эритроцитов

ДИАГНОСТИКА НАДПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХИ

- Повышение непрямого – глюкуронированного билирубина в крови
- Отсутствие билирубина в моче
- Значительное повышение стеркобилина в кале

ПРИЧИНЫ НАДПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХИ

1. **Повышенный гемолиз эритроцитов крови**
2. **Распад эритроцитов в гематомах** — плевра, легкое, брюшная полость, малый таз
3. **Шунтовая билирубинемия** (неэффективный эритропоэз)
4. **Нарушение введения билирубина в гепатоцит**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ГЕМОЛИЗЕ

1. Установление факта гемолиза

(ретикулоциты, гипербилирубинемия, повышение уровня стеркобилина, укорочение времени жизни эритроцитов)

2. Исключение иммунного гемолиза

(пробы Кумбса – прямая и непрямая)

3. Цитология эритроцита

(эритроцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз, мишеневидные клетки)

4. Физиологические свойства эритроцита (осмотическая резистентность, кислотный тест)

5. Биохимические исследования (электрофорез гемоглобинов)

ПРИЗНАКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЖЕЛТУХИ

- Повышение прямого – глюкуронированного билирубина в крови
- Наличие билирубина в моче
- Повышенное выделение уробилина с мочой
- Нормальное содержание стеркобилина в кале

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЖЕЛТУХИ

1. Энзимопатическая
2. Печеночноклеточная
3. Холестатическая

БОЛЕЗНЬ ЖИЛЬБЕРА

- Болеют преимущественно молодые мужчины
- Семейный анамнез
- Кратковременность и повторяемость желтухи
- Отсутствие значимых изменений в биохимической гепатограмме
- Положительный результат пробы с голоданием и никотиновой кислотой
- Эффект приема фенобарбитала и зиксарина
- Данные биопсии печени

Болезнь Жильбера-Мойлентрахта

Клиника

- Эпизоды желтухи (неконъюгированной гипербилирубинемии)
- Семейный анамнез (легкая желтушность у членов семьи больного)
- Не сопровождается какой-либо патологией печени
- Желтуха усиливается при голодании, физических перегрузках, оперативных вмешательствах, употреблении алкоголя, инфекционных заболеваниях
- Общая слабость
- Подавленность
- Трудность концентрации внимания
- Больных беспокоят тошнота, чувство переполнения желудка, тяжесть в эпигастрии, боли в правом подреберье, запоры или диспепсии
- Почти у половины больных обнаруживается скрытый гемолиз (группа риска по холелитиазу!)

Проба с голоданием при болезни Жильбера-Мойленграхта

- В течение 48 часов больной получает питание энергетической ценностью 400 ккал/сутки
- В день начала пробы утром натощак и спустя 2 суток определяют билирубин сыворотки крови
- При подъеме его на 50-100% проба считается положительной

Синдром Криглера-Найяра тип I

- Патогенез заболевания заключается в отсутствии или резком снижении активности уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФГТ)
- Значительно повышается сывороточный уровень неконъюгированного жирорастворимого билирубина (в 10 раз)
- Прогноз заболевания очень плохой, больные редко живут больше 18 месяцев

Синдром Криглера-Найяра тип II

- Врожденная семейная негемолитическая желтуха, уридин-дифосфат-глюкорониотрансферазы (УДФГТ) присутствует, активность фермента значительно снижена
- Эффект от применения фототерапии и индукторов микросомальных ферментов хороший
- Больные доживают до 50 и более лет, но в отдаленном периоде, особенно при запоздалом лечении, нередки случаи глухоты, нейромышечных и личностных отклонений, гипоплазии зубов

Синдром Дабина - Джонса

- Семейное нарушение выведения конъюгированного билирубина в желчные ходы (недостаточность транспорта конъюгированного билирубина внутрь из гепатоцита)
- Отложение пигмента в печеночных клетках
- Умеренное увеличение печени («шоколадная печень»)
- Нет нарушения глюкуронирования
- Билирубин попадает в кровь, его уровень в крови повышается, затем он усиленно выводится через почки
- Заболевание может дебютировать в любом возрасте (разная пенетрантность гена)
- Нередко проявляется после приема гормональных проиовозачаточных препаратов или при беременности

Синдром Ротора

- Идиопатическая семейная доброкачественная гипербилирубинемия с адекватным повышением конъюгированного и неконъюгированного билирубина
- Патогенез заключается в нарушенном захвате неконъюгированного билирубина гепатоцитами, изменении его глюкоронирования и выведении с последующим рефлюксом билирубина в кровь
- Клинически синдром проявляется хронической желтухой (или субиктеричностью) кожи и слизистых. При этом ее интенсивность флюктуирует
- Увеличения размеров печени и селезенки не отмечается
- Гистологическая картина печени при световой микроскопии не изменена, при электронной микроскопии – митохондрии различных размеров, в фаголизосомах – пигментные тельца в виде решетчатобразных включений

Холестаза -

- уменьшение поступления в 12пк желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения

- По этиологическому принципу холестаза подразделяется на внутрипеченочный (гепатоцеллюлярный) и внепеченочный

Холестатический синдром

- Кожный зуд
- Желтуха
- Пигментация кожи (выдубленная)
- Ксантомы на ладонях, подошвах, на разгибательной поверхности локтей, колен, над сухожилиями лодыжек, запястий, на ягодицах
- Ксантелазмы
- Расчесы на коже
- Ахолия
- Симптомы мальабсорбции
- Потемнение мочи
- Гипербилирубинемия - - прямая фракция
- Повышение щелочной фосфатазы (печеночная фракция)
- Повышение гаммаглутамилтранспептидазы
- Гиперхолестеринемия
- Гипертриглицеридемия
- Повышение концентрации желчных кислот

Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) – наиболее полезный маркер для дифференциальной диагностики холестатической желтухи (при которой причиной повышения билирубина является обструктивный процесс) от острого поражения клеток печени

- **Значительное повышение ЩФ** (в 3 раза больше нормы) указывает на внепеченочную обструкцию
- **Менее выраженное увеличение ЩФ** может сопровождать любое поражение клеток печени без обструкции желчных путей

Основным источником ЩФ являются клетки, выстилающие желчные протоки, она может также высвобождаться из остеобластов, тонкой кишки и плаценты

При наличии желтухи и патологии печени источник ЩФ очевиден

Заболевания печени и состояния, сопровождающиеся синдромом внутрипеченочного холестаза

Нарушение образования желчи

-  Острый вирусный гепатит
-  Алкогольная болезнь печени
-  Лекарственное поражение печени

Нарушение тока желчи

-  Первичный билиарный цирроз
-  Первичный склерозирующий холангит
-  Структурные аномалии билиарного дерева у детей

ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЖЕЛТУХИ

- Любой патологический процесс в печени (с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев) может сопровождаться холестазом (гепатоцеллюлярным или канальцевым)

Первичный билиарный цирроз печени

- Воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков иммунной природы
- Постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки
- Дуктопения, персистирующий холестаз с развитием печеночной недостаточности

Первичный билиарный цирроз печени

- Женщины старше 40 лет (90%)
- Кожный зуд (80%)
- Желтуха (66%)
- Утомляемость (77%)
- Гепатомегалия
- Признаки портальной гипертензии:
расширение селезеночной и портальной вен,
варикозное расширение вен пищевода

Первичный билиарный цирроз печени (лабораторные исследования)

- Значительное повышение активности ЩФ , ГГТП
- Умеренное (в 3-5 раз) повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ)
- Повышение билирубина различной степени выраженности
- Значительное повышение уровня общего холестерина
- Повышение иммуноглобулинов класса М
- Специфическим тестом является обнаружение антимитохондриальных антител (АМА – М2, М4, М8) в сыворотке крови

ПРИЗНАКИ ПОДПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

1. Повышение прямого (глюкуронированного) билирубина в крови
2. Повышение выделение билирубина с мочой
3. Обесцвеченный кал (нет стеркобилина)
4. Отсутствие уробилина в моче
5. Кожный зуд
6. Повышение в крови ЩФ и холестерина

ПРИЧИНЫ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

- рак желудка и дуоденум
- язвенная деформация 12-перстной кишки

БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- рак головки
- острый панкреатит
- хронический индуративный панкреатит

ПРИЧИНЫ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Болезни желчных путей:

-  Холедохолитиаз
-  Острый холецистит
-  Рак большого дуоденального соска
-  Рак холедоха
-  Рак и аденома печеночного протока
-  Рак желчного пузыря
-  Склерозирующий папиллит
-  Склерозирующий холангит
-  Стриктуры протоков

Инструментальные методы и паллиативные хирургические пособия при механической желтухе

-  УЗИ
-  Гастродуоденоскопия
-  Ретроградная панкреато-холангиография
-  Чрескожная чреспеченочная холангиография
-  Ангиография
 1. компьютерная томография
 2. лапароскопия
-  Дренирование желчного пузыря
-  Эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Клинические различия опухолевой и камневой подпеченочной желтухи

Симптомы	Камневая желтуха	Опухолевая желтуха
Темп развития	Быстрый	Постепенный
Триада: боль, желтуха, лихорадка	Характерна	Нехарактерно
Опухолевая интоксикация: слабость, похудание, анемия, СОЭ	Нет	Обычно есть
Симптом Курвуазье	Редко	Часто
Кровь в кале	нет	Часто есть

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ЖЕЛТУХОЙ

1. Осмотреть склеры и видимые слизистые при дневном свете
2. Собрать детальный анамнез и тщательно осмотреть пациента
3. Обследовать крови на содержание билирубина и его фракций
4. Обследовать мочу на билирубин и уробилин
5. Обследовать кал на стеркобилин
6. Произвести необходимые дополнительные обследования

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ С КОНЪЮГИРОВАННЫМ БИЛИРУБИНОМ

1. Нарушение печечно-клеточной экскреции

- А. Наследственные – синдромы Ротора, Дабин-Джонсона, внутрипеченочный возвратный, холестаза, холестатическая желтуха беременных
- Б. Приобретенные - гепатоцеллюлярные болезни (гепатит, цирроз, гепатома), лекарственные гепатит, алкогольная болезнь печени, сепсис, постоперационное состояние, парентенральное питание

2. Экстрабилиарная обструкция

– камни, стриктуры, инфекции, паразитозы, опухоли, склерозирование протоков

ПРИЧИНЫ НЕПРЯМОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ

Гемолиз

1. Внесосудистый (распад эритроцитов в массивных гематомах и внутриполостных кровотечениях, гиперспленизм, шунтовые билирубинемии)
2. Внутрисосудистый (гемоглобинопатии)

Энзимопатии

Неполное поглощение печенью

1. Синдром Жильбера-Мойленграфта

Уменьшение конъюгации

1. Синдром Криглера-Наяра