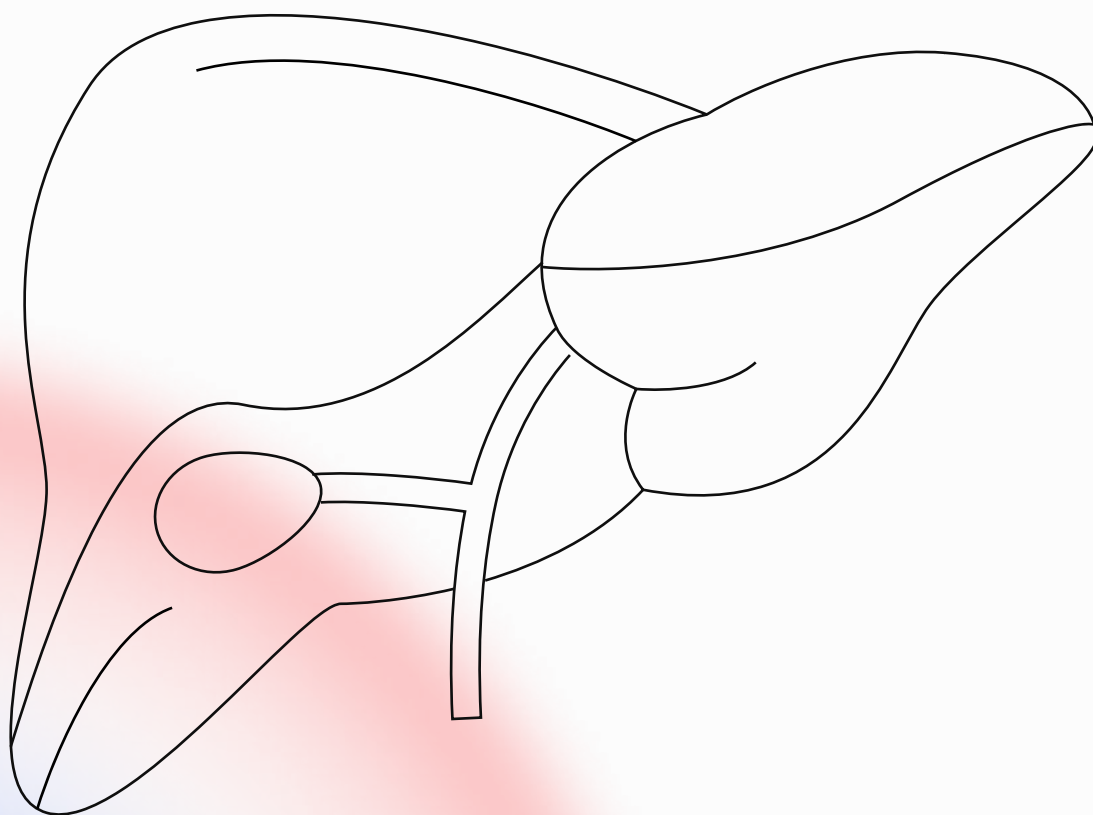


Желтухи



Желтуха (*лат. icterus*) — желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек, обусловленное повышенным содержанием билирубина в тканях, крови и моче.

Желтушность кожи и видимых слизистых оболочек становится заметной, когда содержание общего сывороточного билирубина достигает **51,3 мкмоль/л (3 мг/дл) и выше**.



Речь пойдет о таком веществе, как билирубин.

Основной источник билирубина — гемоглобин.

При разрушении эритроцитов гемоглобин расщепляется на глобин, железосодержащий гемосидерин и не содержащий железа гематоидин. Гематоидин (порфириновое кольцо) превращается в билирубин.

Образующийся билирубин поступает в кровь. Так как он не растворим при физиологическом pH крови, то для транспортировки в крови он связывается с носителем — альбумином (!).

Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина:

- ① Захват из крови гепатоцитами
- ② Связывание билирубина с глюкуроновой кислотой
- ③ Выделение связанного (конъюгированного) билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры.

Перенос билирубина из плазмы в гепатоцит происходит в печеночных синусоидах. Свободный (непрямой, неконъюгированный) билирубин отщепляется от альбумина в цитоплазматической мембране, внутриклеточные протеины гепатоцита захватывают билирубин и ускоряют его перенос в гепатоцит.

Поступив в гепатоцит, непрямой (неконъюгированный) билирубин переносится в мембраны эндоплазматической сети, где связывается с глюкуроновой кислотой под влиянием фермента глюкуронилтрансферазы.

Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что дает возможным переход его в желчь и фильтрацию в почках.

Далее билирубин выделяется из печени в составе желчи.

Печень вырабатывает желчь, она поступает в желчный пузырь и накапливается в нем. Желчный пузырь, сокращаясь, обеспечивает свободное истечение желчи в ДПК при условии расслабления сфинктера Одди.

Билирубин поступает в кишечник и под действием бактериальных дегидрогеназ превращается в мезобилиноген и уробилиногеновые тельца:

- уробилиноген
- и стеркобилиноген

Основное количество уробилиногена из кишечника выделяется с калом в виде стеркобилиногена (60–80 мг в сутки), который на воздухе превращается в стеркобилин, окрашивающий кал в коричневый цвет.

Часть уробилиногена всасывается через стенку кишечника и попадает в воротную вену, затем в печень, где расщепляется. Здоровая печень полностью расщепляет уробилин, поэтому в норме в моче он не определяется.

Часть стеркобилиногена через систему геморроидальных вен попадает в общий кровоток и выводится почками (около 4 мг в сутки), придавая моче нормальный соломенно-желтый цвет.

Вспомним нормы биохимического анализа крови (они пригодятся) и перейдем к патогенезу желтух.

Показатель	Норма
Общий белок	65-85 г/л

Белковые фракции

Альбумины	55-68%
Глобулины	32-45%
Фибриноген	2-4 г/л
Креатинин (♂)	44-110 мкмоль/л
Креатинин (♀)	44-97 мкмоль/л
Мочевина	2,5-8,3 мкмоль/л
Мочевая кислота (♂)	214-458 мкмоль/л
Мочевая кислота (♀)	149-404 мкмоль/л

Пигменты

Общий билирубин	8,5-20,5 мкмоль/л
Прямой билирубин	0-5,1 мкмоль/л (не более 25% от общего)
Непрямой билирубин	до 16,5 мкмоль/л

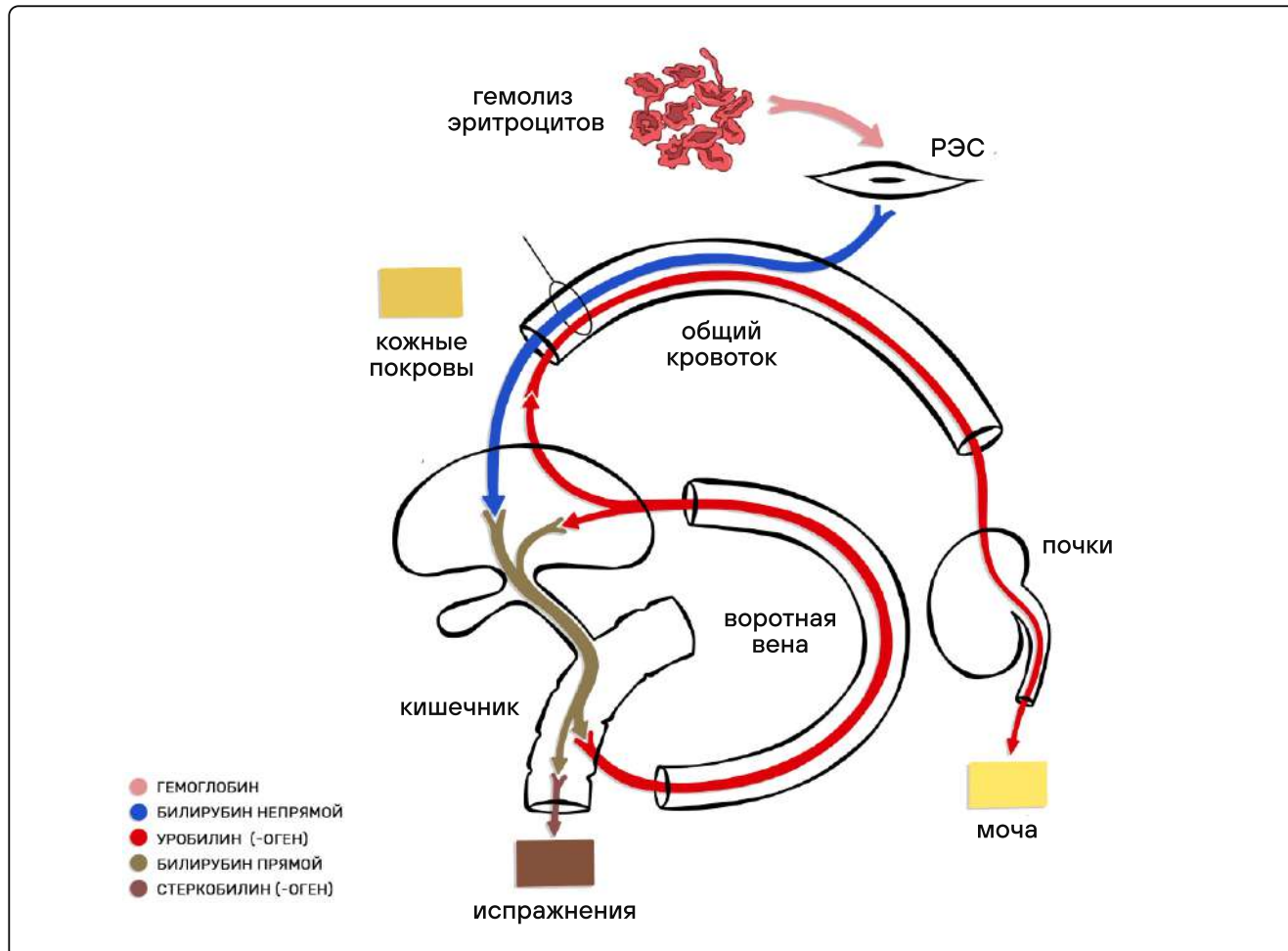
Показатель	Норма
АсАТ	до 40 МЕ или 0,1-0,45 ммоль/(ч*л)
АлАТ	до 30 МЕ или 0,1-0,68 ммоль/(ч*л)
Диастаза крови	12-32 мг/(ч*л)
Диастаза мочи	до 160 мг/(ч*л)
Альфа-амилаза крови	25-220 МЕ
Гамма-глутамилтранспептидаза или ГГТ5 (♂)	до 50 МЕ
Гамма-глутамилтранспептидаза или ГГТ5 (♀)	до 30 МЕ
Щелочная фосфатаза	80-270 МЕ/л 0,5-1,3 ммоль/(ч*л)
Лактатдегидрогеназа	150-450 МЕ
КФК	24-170 ЕД/л
КФК ВВ	отсутствует или следы
КФК МВ	< 4-6%
КФК ММ	> 94-96%

① Надпеченочные

Т.е. причина гипербилирубинемии кроется в периоде, когда гемоглобин из разрушенного эритроцита попал в кровоток, стал частично билирубином, но в таком большом количестве (массивный гемолиз), что печень просто не успела обеспечить достаточного захвата, конъюгации (превращения в прямой билирубин) и выведения билирубина.

В результате, увеличение содержания в крови непрямого билирубина и признаки анемии. Увеличивается поступление желчных пигментов в кишечник, и поэтому повышается их концентрация в кале и в моче. Моча и кал приобретают темный цвет.

Патогенез гемалитической желтухи



Клиника гемолитической желтухи:

- признаки анемии
- кожа бледно-желтого лимонного цвета, слабая пигментация
- темная моча (уробилин), при массивном гемолизе коричневая или черная вследствие гемоглобинурии («цвет мясных помоев»)
- темный кал (стеркобилин).



② Подпеченочные

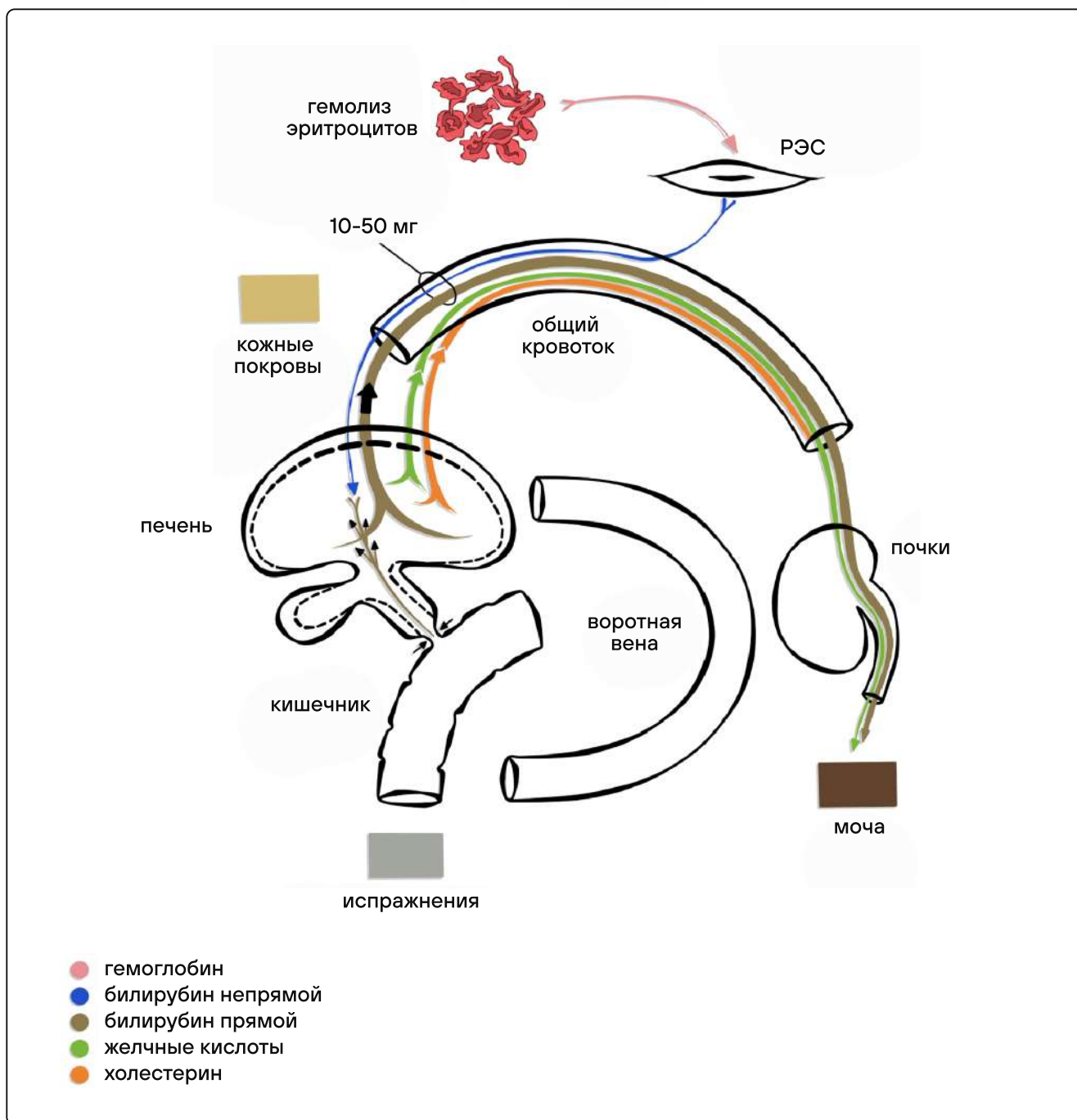
Билирубин в составе желчи из печени вышел, а вот желчь в 12-перстную кишку не попала. Это бывает при механических желтухах, когда протоки закупорены камнями, паразитами, опухолями и т.д.

В результате повышения проницаемости желчного протока или его разрыва продукты желчи попадают в кровь.

Во-первых, кожа и слизистые окрашиваются, потому что их омывает кровь, содержащая прямой билирубин. Из-за этого развивается нестерпимый зуд кожи, т.к. желчные кислоты раздражают нервные окончания. Кровь с билирубином фильтруется почками, поэтому моча приобретает цвет пива.

В кишечник желчь так и не попала, ведь проток был закупорен. Поэтому желчные кислоты не обработали жир в кишечнике – началась стеаторрея (жирный кал), плюс стеркобилин не образовался в кишечнике из билирубина, поэтому кал обесцвеченный.

Так как химус в кишечнике не переваривается, а попросту гниёт, это приводит к дисбактериозу, гипоперистальтике и гиповитаминозу К, приводящему к развитию геморрагического синдрома.



Клиника механической желтухи:

- желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком
- кожный зуд
- темная моча
- обесцвеченный стул, стеаторрея



От печени требовалось выполнить всего 3 функции. И она с ними не справилась.

- ① Она должна была обеспечить **захват непрямого билирубина из крови**
- ② Также связать этот билирубин с **глюкуроновой кислотой**, чтобы он был не таким токсичным и не убивал нейроны ЦНС. А теперь задумайтесь ещё о последствиях гемолитической желтухи, ведь там сплошной непрямой билирубин. Недостаточность конъюгационной функции может встречаться при синдроме Жильбера и гепатитах вирусной этиологии
- ③ Она должна была **вывести этот билирубин в составе желчи с калом (стеркобилин)** и немного вернуть в воротную вену в качестве **уробилина**, который потом полностью расщепляет, поэтому он бы в моче не определялся. Причина нарушения захвата и экскреции обширна – от аутоиммунного поражения гепатоцита до алкоголизма.

Что вместо этого?

Циркуляция билирубина в кровотоке. Или прямого или непрямого, смотря что из этих трех пунктов печень не делает. Соответственно, кал обесцвеченный, потому что нет **стеркобилиногена**, моча слабо окрашена, потому что небольшое количество стеркобилиногена в норме окрашивает ее (*см. пигментный обмен*). Кожа желтая, потому что билирубин продолжает кружить в крови.

Выделяют несколько стадий развития печеночной желтухи (*см.дальше*)

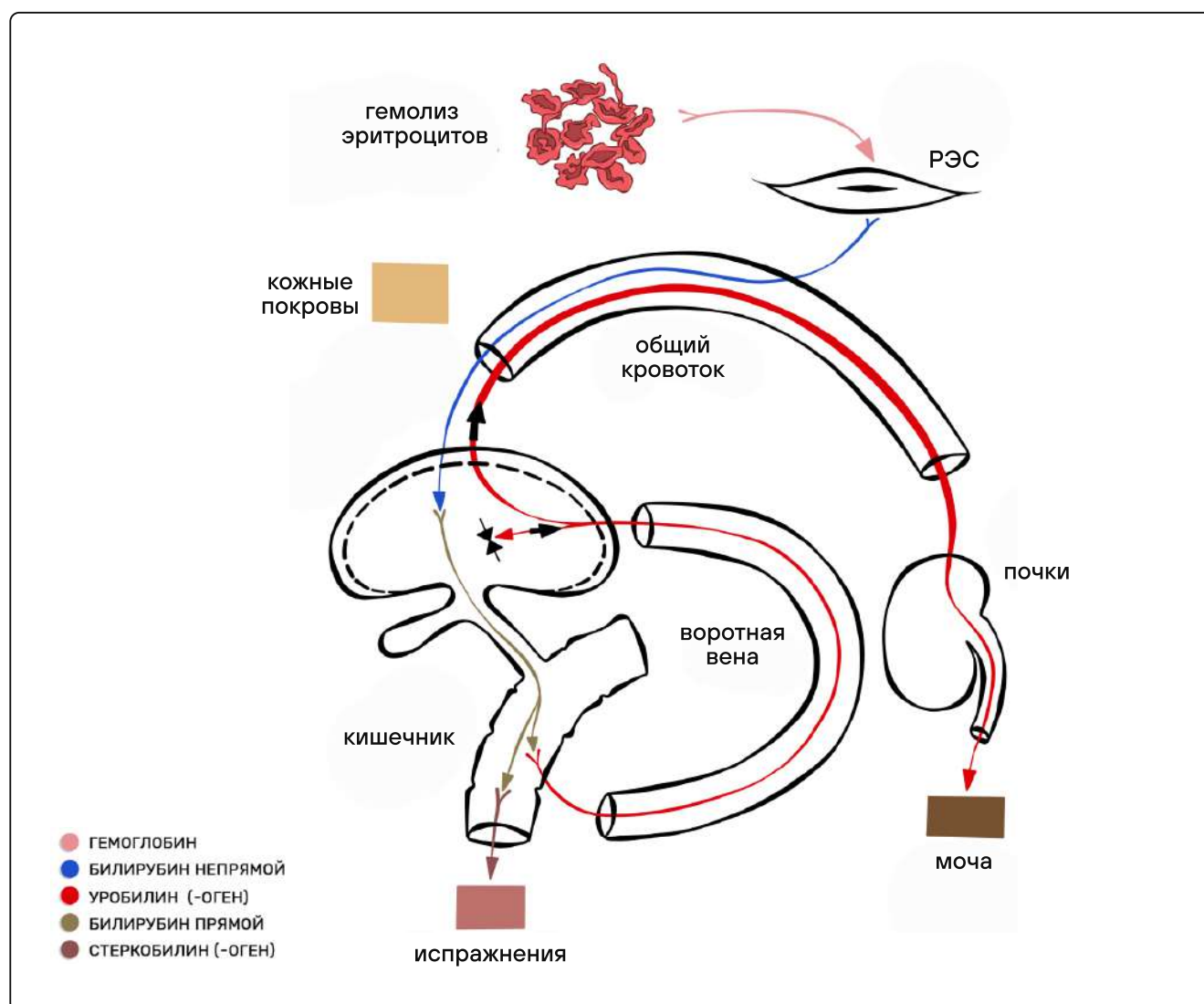
Первая стадия – преджелтушная

10

Теряется способность печеночных клеток к ферментативному разрушению уробилиногена, который доставляется к печени по воротной вене.

Содержание уробилиногена в крови повышается. Происходит также «утечка» через поврежденную клеточную мембрану гепатоцитов в кровь трансаминаз (АЛат и АСаТ).

Патогенез паренхиматозной желтухи I стадия

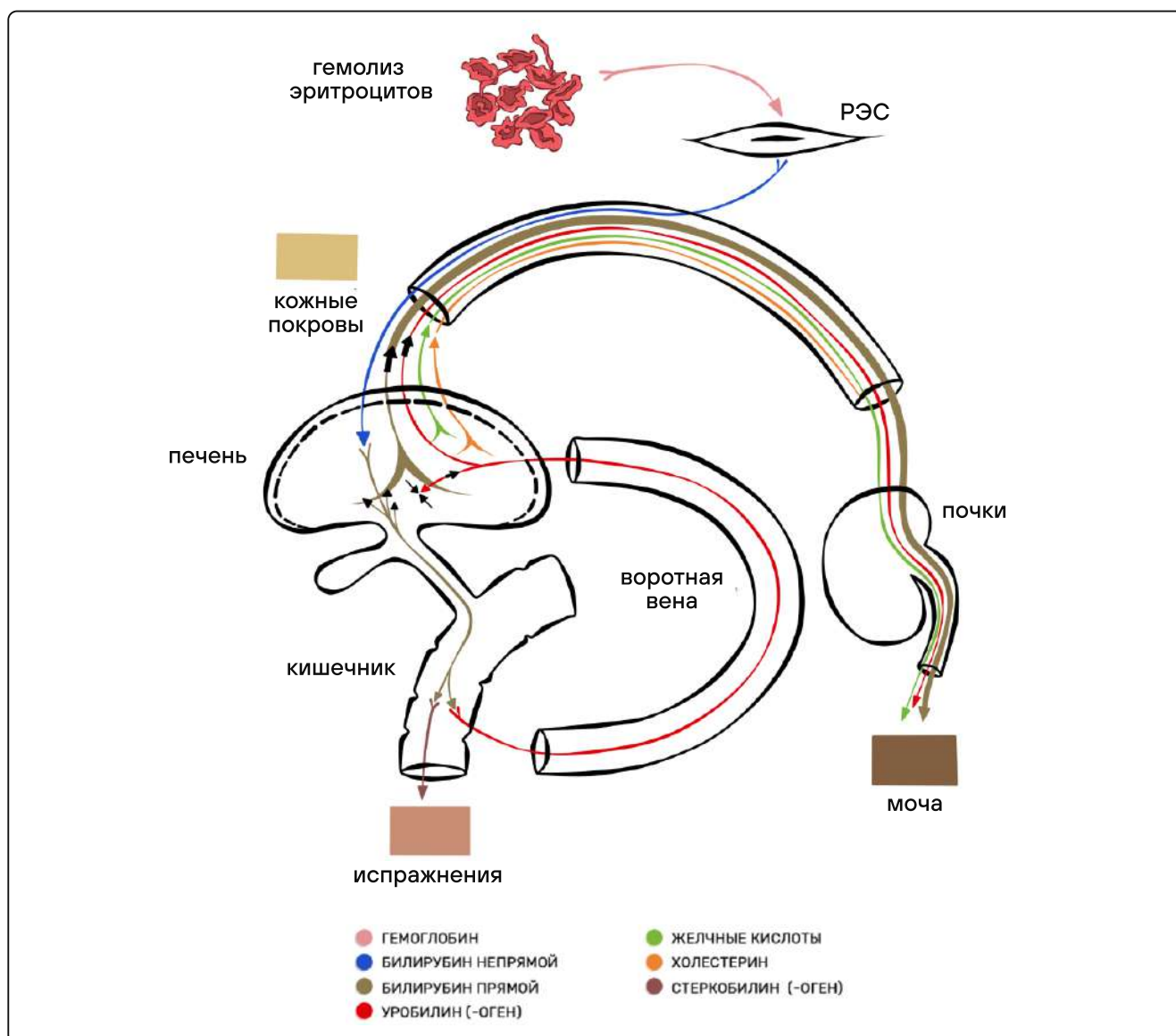


Вторая стадия – желтушная

11

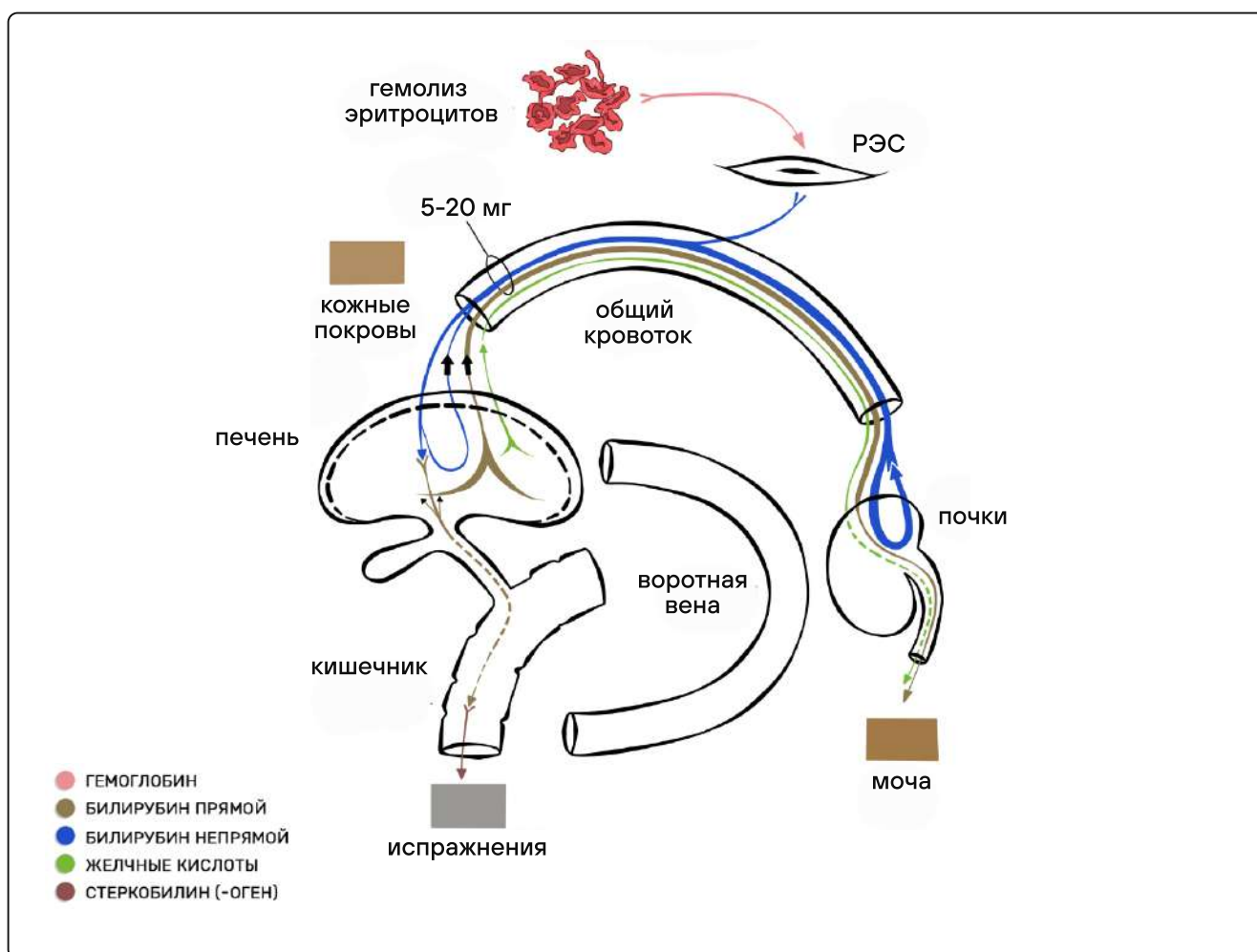
Происходит нарастающее снижение интенсивности образования **прямого билирубина** из **непрямого**. Одновременно с этим поврежденные гепатоциты начинают выделять синтезируемую ими желчь не только в желчные, но и в кровеносные капилляры. Именно это обстоятельство обуславливает появление **прямого билирубина** в крови и моче. Отмечается появление в крови **желчных кислот (холемия)**. Уменьшается поступление желчи в кишечник и, следовательно, снижается содержание **стеркобилиногена** в крови и кале.

Патогенез паренхиматозной желтухи II стадия

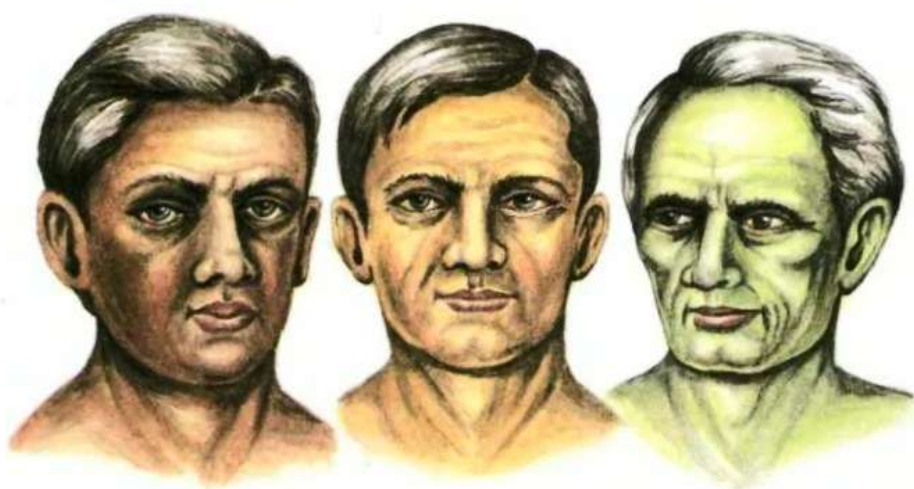


Может иметь два исхода. При бурном прогрессировании процесса гепатоциты полностью утрачивают способность захватывать из крови и трансформировать непрямой билирубин в прямой. По этой причине уровень непрямого билирубина в крови начинает возрастать, а содержание прямого билирубина снижается. Поскольку последний в кишечник практически не поступает, из крови исчезает уробилиноген. В испражнениях и моче отсутствует стеркобилиноген. Процесс может закончиться развитием печеночной комы и смертью больного. В том случае, если патологический процесс ослабевает и больной начинает выздоравливать, все изменения желчного обмена возвращаются к уровню первой стадии и постепенно исчезают.

Патогенез паренхиматозной желтухи III стадия



	Гемолитическая	Паренхиматозная	Механическая
Общий билирубин	Норма/увеличен	Увеличен	Увеличен
Неконъюгированный билирубин	Увеличен	Норма/ увеличен (синдром Жильбера)	Увеличен
Конъюгированный билирубин	Норма	Увеличен	Увеличен
Уробилиноген	Увеличен	Норма/ увеличен (если печень его не расщепляет)	Отсутствует
Цвет мочи	Оранжево-жёлтый	Слабо окрашена	Тёмный (пенистая, цвета пива)
Цвет стула	Тёмный	Обесцвеченный	-//-
Щелочная фосфатаза	Норма	Увеличена	Увеличена
Алат АСаТ	Норма	Увеличены	Норма



механическая паренхиматозная гемолитическая

Молодая девушка 27 лет поступила в клинику с температурой $39,4^{\circ}$, рвотой, болями в животе. При осмотре отмечается желтушное окрашивание кожи, на коже петехии, печень значительно увеличена, плотная, болезненная при пальпации. Селезенка увеличена. В сыворотке крови содержание общего билирубина 170 мкмоль/л, прямой билирубин – 15 мкмоль/л, содержание мочевины 1,5 ммоль/л. Моча темная, пенистая, обнаруживаются желчные кислоты в крови, кал светлый. **Определите тип желтухи.**

Ответ: паренхиматозная желтуха, 2 стадия, так как:

- ☐ увеличение содержания общего билирубина – 170 мкмоль/л (н-8,8-20,5 мкмоль/л);
- ☐ увеличение содержания прямого билирубина – 15 мкмоль/л (н - 0-5,1 мкмоль/л) НЕ гемолитическая желтуха;
- ☐ **появление желчных пигментов (холемия)** указывает на паренхиматозную желтуху.