

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2017

УДК 616.36-002.12-0523.2-079.4(075.8)
ББК 54.13я73
Д50

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 01.12.2016 г., протокол № 3

Авторы: Т. А. Артёмчик, Е. Н. Сергиенко, О. Н. Романова, А. А. Астапов

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. Н. Осирко; канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета Т. А. Пискун

Дифференциальная диагностика синдрома желтухи у детей : учеб.-метод. пособие / Т. А. Артёмчик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2017. – 31 с.

ISBN 978-985-567-710-0.

Представлена клиническая и биохимическая картина, приведен алгоритм диагностики наиболее часто встречаемых инфекционных и неинфекционных заболеваний, сопровождающихся синдромом желтухи у детей.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета по учебной дисциплине «Детские инфекционные болезни».

УДК 616.36-002.12-0523.2-079.4(075.8)
ББК 54.13я73

ISBN 978-985-567-710-0

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспартатаминотрансфераза

ВГ — вирусный гепатит

ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

УДФ — уридин-5-дифосфат

ЦМВ — цитомегаловирус

ЩФ — щелочная фосфатаза

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 7 часов.

Изучение заболеваний, сопровождающихся синдромом желтухи, диктуется необходимостью своевременной диагностики и адекватной терапии при данной нозологической форме, которая характеризуется симптомами поражения печени. Ряд заболеваний имеют схожую клиническую картину, но различаются по этиопатогенезу, эпидемиологии и исходам, поэтому врач первичного звена здравоохранения должен быть знаком с дифференцированным подходом клинико-лабораторной диагностики и лечебной тактикой при синдроме желтухи у ребенка. Это будет способствовать своевременной диагностике заболеваний и раннему началу терапии, что улучшает прогноз при той или иной патологии.

Цель занятия: научиться распознавать инфекционные заболевания, протекающие с синдромом желтухи, а также выделять параллельные синдромы.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- обмен билирубина;
- синдром гепатоспленомегалии при основных инфекционных заболеваниях у детей;
- виды и причины желтух;
- биохимические маркеры синдромов, клинически протекающих с желтухой: синдром цитолиза, синдром холестаза, мезенхимально-воспалительный синдром, недостаточность белково-синтетической функции;
- дифференциально-диагностические маркеры при различных формах желтух.

Студент должен уметь:

- собирать жалобы, анамнез болезни и жизни;
- осуществлять системное клиническое обследование ребенка с синдромом желтухи с целью выявления основных симптомов (печеночных и внепеченочных признаков);
- составить алгоритм обследования пациентов с синдромом желтухи;
- интерпретировать данные лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с клинической картиной заболевания;
- устанавливать предварительный (рабочий) диагноз;
- определять необходимость госпитализации ребенка с желтухой;
- определять лечебную тактику при инфекционных заболеваниях, протекающих с синдромом желтухи.

Требования к исходному уровню знаний. Необходимо повторить материал:

- из анатомии человека — анатомо-морфологическое строение печени;
- биохимии, нормальной и патологической физиологии — обмен билирубина, гепатотропных ферментов и белков;
- микробиологии, вирусологии и иммунологии — характеристику гепатотропных возбудителей;
- патологической анатомии — изменения в печени при хронизации процесса и формировании цирроза;
- пропедевтики детских болезней — методы обследования и оценку клинико-лабораторных параметров;
- медицинской генетики — наследственные (врожденные) заболевания и состояния, протекающие с синдромом желтухи.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Каково строение и функции гепатоцита?
2. Что такое билирубин и его фракции?
3. Как происходит обмен билирубина?
4. Какие ферменты участвуют в обмене билирубина?
5. Как производится пункционная биопсия печени? Какие показания для проведения биопсии?

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение синдрома желтухи.
2. Классификация желтух.
3. Механизм развития гемолитических желтух.
4. Механизм развития конъюгационных желтух.
5. Механизм развития холестатических желтух. Причины внепеченочного и внутрипеченочного холестаза.
6. Механизм развития подпеченочных желтух.

7. Биохимические синдромы при заболеваниях печени.
8. Клинико-лабораторная характеристика синдрома холестаза.
9. Клинико-лабораторная характеристика синдрома цитолиза.
10. Клинико-лабораторная характеристика мезенхиально-воспалительного синдрома.
11. Клинико-лабораторная характеристика недостаточности белково-синтетической функции печени.
12. Этиология инфекционных заболеваний, протекающих с синдромом желтухи.
13. Синдром желтухи при инфекциях, вызываемых герпесвирусами.
14. Синдром желтухи при кишечном иерсиниозе, псевдотуберкулезе, сальмонеллезе.
15. Синдром желтухи при ВГ А, Е, В, С, D.
16. Синдром желтухи при лептоспирозе (желтушная форма), листериозе.
17. Синдром желтухи при сепсисе.
18. Синдром желтухи при аденовирусной инфекции.
19. Синдром желтухи при паразитарных заболеваниях.
20. Неинфекционные заболевания, протекающие с желтухой (отличительные признаки).
21. Алгоритм диагностики синдрома желтухи.

ОБМЕН БИЛИРУБИНА В ОРГАНИЗМЕ

Основной источник билирубина — гемоглобин. Он превращается в билирубин в клетках ретикулогистиоцитарной системы, главным образом в печени, селезенке, костном мозге при участии ферментов гемоксигеназной системы (рис.).

За сутки распадается примерно 1 % эритроцитов и из их гемоглобина образуется до 300 мг билирубина. Приблизительно 20 % билирубина образуется не из гемоглобина зрелых эритроцитов, а из других гемсодержащих веществ (распадающихся в костном мозге эритробластов, незрелых ретикулоцитов, миоглобина и др.) — этот билирубин называется *шунтовым*, или ранним.

В результате ряда превращений образуется *непрямой* (неконъюгированный, или свободный, т. е. не дающий прямую реакцию с диазореактивом, так как связан с белком альбумином) билирубин, который плохо растворим в воде и транспортируется кровью в печень в комплексе с альбумином.

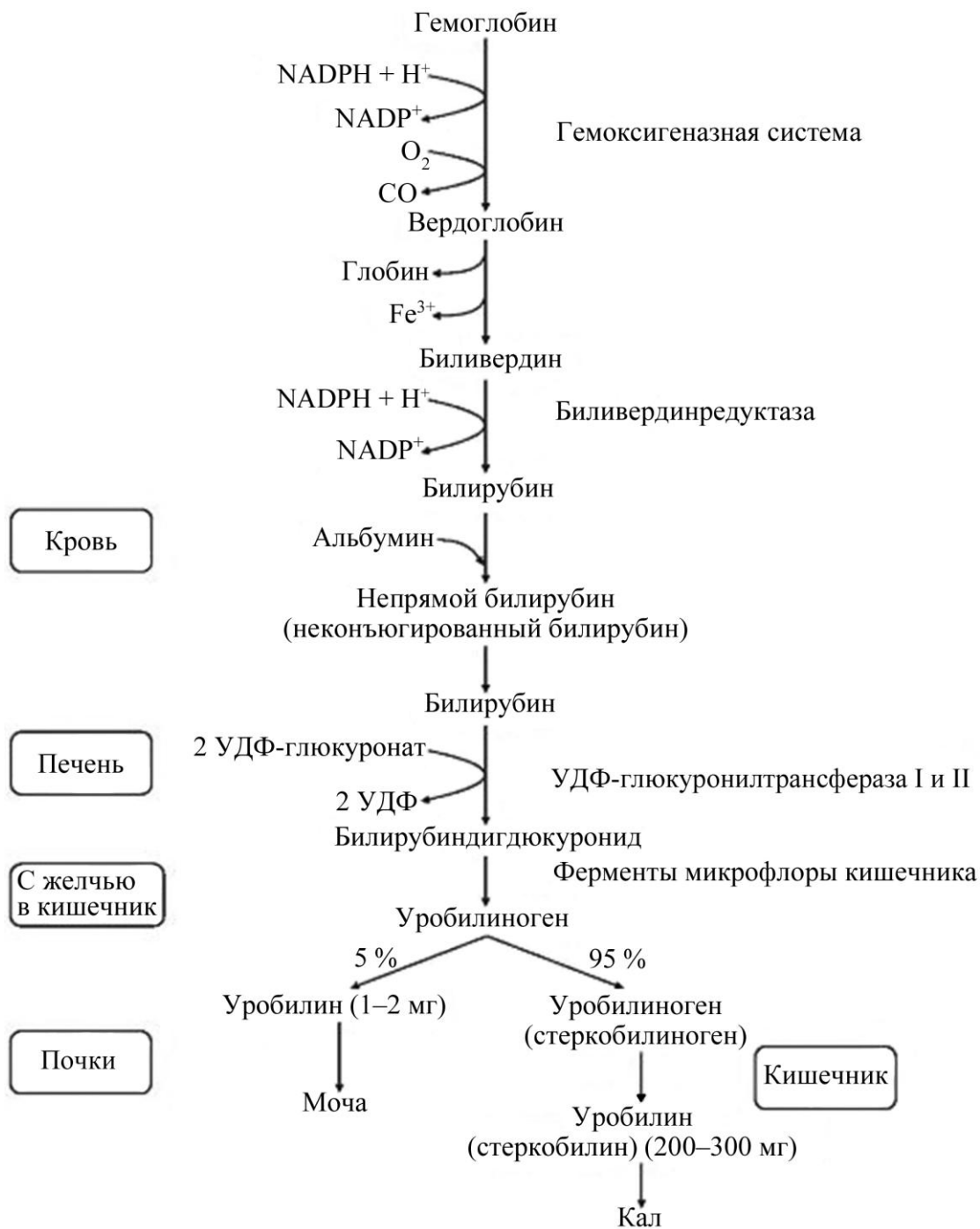


Рис. Катаболизм гема в организме

Билирубин поступает в гепатоциты по принципу облегченной диффузии с помощью белков-переносчиков лигандина и протеина Z. В печени он конъюгирует с глюкуроновой кислотой под действием ферментов эндоплазматического ретикулума УДФ-глюкуронилтрансферазы I, катализирующей синтез билирубинмоногокуронида и УДФ-глюкуронилтрансферазы II, образующей билирубиндиглюкуронид. В результате реакций конъюгации получается *прямой* (конъюгированный, или связанный) билирубин.

Синтез УДФ-глюкуронилтрансфераз индуцируют некоторые лекарственные препараты, например фенobarбитал.

По механизму активного транспорта прямой билирубин в составе желчи поступает в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике ферментами микрофлоры он гидролизуется с образованием билирубина и глюкуроновой кислоты. Билирубин в результате нескольких реакций восстановления превращается в бесцветные тетрапирролы — уробилиногены. В результате окисления они превращаются в уробилин, который выводится из организма в виде стеркобилина (200–300 мг/сут), являясь пигментом кала. Небольшая часть уробилиногенов всасывается из кишечника и с кровью воротной вены транспортируется в печень, отсюда поступает в кровь, затем в почки и, окисляясь в пигмент желтого цвета уробилин, удаляется с мочой (3–4 мг/сут).

Нормальное содержание билирубина в крови: общий — 5,1–21,5 мкмоль/л; непрямой — 4–16 мкмоль/л (80–85 % от общего); прямой — 1–5 мкмоль/л (15–20 % от общего).

Повышение уровня общего билирубина в крови (гипербилирубинемия) свыше 30 мкмоль/л приводит к связыванию его эластическими волокнами кожи и конъюнктивы, что проявляется желтушным окрашиванием. При полном блоке желчных протоков ежедневно происходит повышение уровня билирубина на 30–40 мкмоль/ч (до уровня 150 мкмоль/л, далее скорость снижается).

Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани. Сначала обнаруживается желтое окрашивание склер, несколько позднее — кожных покровов. 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. Итак, осмотр больного позволяет решить вопрос о длительности желтухи.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛТУХ

Желтуха — это клинический синдром, характеризующийся желтушным окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер (в желтый цвет окрашиваются все ткани, экссудаты и транссудаты, не меняют свой цвет только слюна, слезы и желудочный сок), обусловленным повышенным накоплением билирубина в сыворотке крови (гипербилирубинемия), а также других жидкостях и тканях организма.

Выявление желтухи не представляет трудностей, так как это хорошо заметный признак, обращающий на себя внимание не только медицинских работников, но и самого пациента и окружающих его людей. Всегда значительно сложнее выяснить ее причину, потому что желтуха наблюдается при многих заболеваниях, как инфекционных, так и неинфекционных, что требует от врачей проведения дифференциальной диагностики широкого спектра патологий и может приводить к запоздалой постановке диагноза.

У пациентов с анемией и светлой кожей желтуху обнаруживают раньше, в то время как у смуглых больных она дольше остается незамеченной. Осмотр необходимо проводить в хорошо освещенном помещении, лучше при дневном свете.

В зависимости от первичной локализации патологического процесса, приводящего к развитию желтухи, и механизма возникновения выделяют следующие виды желтух: гемолитическая, печеночная, механическая.

Гемолитическая (надпеченочная) желтуха является следствием ускоренного гемолиза эритроцитов при генетических дефектах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы или белков плазматической мембраны эритроцитов, отравлении сильными окислителями, переливании несовместимых групп крови. При этом образование непрямого билирубина в крови возрастает в 2–3 раза по сравнению с нормой, так как потенциальная способность гепатоцитов связывать билирубин ограничена. В моче и кале повышено содержание уробилина и стеркобилина соответственно.

Различают следующие типы гемолитической желтухи:

– гемолитическая болезнь новорожденных — проявляется уже при рождении ребенка, с первых часов жизни и может быть обусловлена несовместимостью по резус-фактору, реже по системе АВО или другим группам;

– врожденные гемолитические желтухи: Минковского–Шоффара (микросфероцитарная), обусловленные дефектами эритроцитарных ферментов (например, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов) и др.;

– приобретенные гемолитические анемии: при малярии, рассасывающиеся массивные гематомы, интоксикации, отравления и др.

Повышенный гемолиз независимо от его этиологии всегда приводит к характерной клинической триаде: анемия, желтуха с лимонным оттенком, спленомегалия.

Печеночная (паренхиматозная) желтуха обусловлена поражением гепатоцитов и/или печеночных протоков. По ведущему механизму можно выделить несколько вариантов печеночных желтух. Она может быть связана с нарушением захвата, экскреции и регургитации билирубина. Это наблюдается при остром и хроническом гепатитах (печеночно-

клеточная желтуха). В других случаях нарушаются только экскреция билирубина и его регургитация. Подобный тип отмечается при холестатическом гепатите, первичном билиарном циррозе печени, идиопатическом доброкачественном возвратном холестазае, печеночно-клеточных поражениях (холестатическая печеночная желтуха). В основе желтух может лежать нарушение конъюгации и захвата билирубина. Это отмечается при энзимопатической желтухе при синдромах Жильбера, Криглера–Найяра. Печеночная желтуха может быть связана с нарушением экскреции билирубина, например при синдромах Дабина–Джонсона и Ротора.

Механическая (подпеченочная) желтуха — осложнение патологических процессов, нарушающих отток желчи на различных уровнях желчевыводящих протоков (опухоли, заболевания желчевыводящих путей, камни, паразитарные заболевания, структурные аномалии печени и желчных протоков). В крови повышается концентрация непрямого и прямого билирубина, который поступает в мочу, придавая ей коричневый цвет. В моче и кале отсутствуют уробилин и стеркобилин, поэтому кал больных ахолический (бесцветный).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

В дифференциации синдрома желтухи ведущая роль отводится анамнезу, эпидемиологической ситуации, наследственности, клинической картине и результатам лабораторно-инструментального обследования (табл.).

Таблица

Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Виды желтух		
	гемолитическая	паренхиматозная (холестатическая)	механическая
Анамнез	Появление желтухи в детском возрасте, подобные заболевания у родственников	Контакт с токсическими веществами, болезнями желтухой, инфекционными заболеваниями; гемотрансфузии	Приступы болей в правом подреберье, нередко сопровождающиеся желтухой; операции на желчных путях; снижение веса
Тип развития	Быстрое развитие с анемией, иногда с лихорадкой, ознобом	Начало постепенное после периода тошноты и потери аппетита	Быстрое прогрессирование после приступа болей при обтурации камнем; постепенное развитие при новообразовании

Показатели	Виды желтух		
	гемолитическая	паренхиматозная (холестатическая)	механическая
Окраска кожи	Бледно-желтая с лимонным оттенком	Оранжевая, желтая	Зеленый оттенок желтухи, желто-серый
Интенсивность желтухи	Небольшая	Умеренно выраженная	Умеренно или резко выраженная
Кожный зуд	Отсутствует	Неустойчивый	Устойчивый
Тяжесть в области печени	Нет	Часто в ранней стадии болезни	Редко, исключая острый холецистит
Размер печени	Нормальный, может быть умеренное увеличение	Печень увеличена, нормальная или уменьшена при печеночной энцефалопатии	Нормальный или увеличена
Боли в правом подреберье	Нет	Редко	Часто
Размеры селезенки	Увеличена	Часто увеличена	Чаще не увеличена
Цвет мочи	Нормальный	Темный (наличие связанного билирубина)	Темный (наличие связанного билирубина)
Содержание уробилина в моче	Резко повышен	Может отсутствовать короткий период, в дальнейшем чрезмерно или умеренно повышен	Отсутствует
Цвет кала	Нормальный или темный (повышено содержание стеркобилина)	Белый или серый (снижен стеркобилин, повышено количество жира)	Ахоличный (нет стеркобилина, повышено количество жира)
Функциональные пробы печени	Повышенное содержание свободного билирубина; осадочные пробы отрицательные; активность щелочной фосфатазы не изменена	Повышено содержание связанного и свободного билирубина; повышение активности трансаминаз в 5 раз и более; осадочные пробы положительны	Высокое содержание связанного билирубина в крови; повышение активности ЩФ и холестерина; осадочные пробы отрицательные
Специальные тесты	Положительные тесты гемолиза и реакция Кумбса; осмотическая резистентность эритроцитов снижена; выявление тепловых и холодных антител в сыворотке	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (с доплером); эластография печени; биопсия печени; лапароскопия	Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта и желчных путей; лапароскопия; биопсия печени; фиброгастроудоденоскопия

ДРУГИЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Холестаз — синдром, характеризующийся нарушением или полным прекращением выделения в кишечник компонентов желчи, накоплением их в протоках и попаданием в кровь. Проявляется клинико-биохимическими изменениями, синдромами холемии и ахолии.

Биохимические маркеры холестаза: повышение в крови прямого билирубина, холестерина, а также повышение активности экскреторных ферментов (ЩФ, ГГТП), выявление желчных пигментов в крови.

Раздражение чувствительных нервных окончаний кожи желчными кислотами приводит к *кожному зуду*. Появление желчных кислот в моче приводит к уменьшению поверхностного натяжения и ее вспениванию.

Ахолия — синдром, обусловленный нарушением поступления желчи в кишечник при обтурации желчевыводящих путей. При этом наблюдается расстройство кишечного пищеварения. Из-за отсутствия в кишечнике желчных кислот не активируется липаза, не эмульгируются жиры, не образуются растворимые комплексы желчных кислот с жирными кислотами, в связи с чем 60–70 % жиров не переваривается, не всасывается и удаляется из организма вместе с калом (*стеаторея*). Нарушается проникновение ферментов в химус и переваривание белков, что приводит к *креаторее*. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (ретинола, токоферола, филлохинона), приводящее к развитию *авитаминозов*. Без филлохинона (витамин К₁) не образуется протромбин, *снижается свертывание крови*, что обуславливает повышенную кровоточивость. Утрачивается бактерицидное действие желчи, что приводит к *дисбактериозу*. Отсутствие желчных кислот приводит к нарушению моторики кишечника и появляется *запор*. Однако нередко в связи с усилением гнилостных и бродильных процессов в кишечнике и снижением бактерицидных свойств желчи появляется *диарея*. Кал *обесцвечен*, так как не образуется стеркобилин.

В зависимости от уровня поражения гепатобилиарной системы выделяют заболевания, проявляющиеся внепеченочным и внутрипеченочным холестазом, дифференциальная диагностика между которыми основана на сочетании трех признаков: стойкости ахолии кала, уровня ГГТП крови и ультразвуковой визуализации желчного пузыря натощак.

Внепеченочный холестаз характеризуется постоянным характером ахолии стула, повышением сывороточного уровня фермента ГГТП, а также отсутствием визуализации желчного пузыря при ультразвуковом исследовании натощак. Причинами развития синдрома в детском возрасте может быть: атрезия внепеченочных желчных протоков, киста общего желчного протока, «желчные пробки» и/или камни общего желчевыводящего протока.

Внутрипеченочный холестаз характеризуется непостоянным характером ахолии стула и визуализацией желчного пузыря при ультразвуковом исследовании. При этом сывороточный уровень ГГТП может быть как повышенным, так и в пределах нормы. Причиной развития внутрипеченочного холестаза может быть: семейный внутрипеченочный холестаз; метаболические нарушения (дефицит альфа-1-антитрипсина, галактоземия, фруктоземия, тирозинемия, митохондриальная недостаточность, неонатальный гемохроматоз); инфекционные заболевания (вирусные, бактериальные, вызванные простейшими); эндокринные нарушения; хромосомные нарушения; холестаз, связанный с полным парентеральным питанием, токсическим действием лекарственных препаратов и др. (синдром Алажиля, перинатальный склерозирующий холангит, идиопатический неонатальный гепатит).

Синдром цитолиза связан с повреждением печеночной клетки и повышением проницаемости клеточных мембран. Он может быть обусловлен прямым цитопатическим действием микроорганизма, когда клетка повреждается в процессе его репликации (как, например, при ВГ А), или явиться результатом иммуноопосредованных механизмов (как при ВГ В), при этом происходит дезорганизация структуры клеточных мембран, что ведет к повышению проницаемости как мембран гепатоцитов, так и внутриклеточных органелл. Характеризуется печеночно-клеточной интоксикацией и повышением в сыворотке крови активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ.

Мезенхимально-воспалительный синдром (синдром поликлональной гаммапатии) связан с поражением купферовских клеток, скоплением серозного экссудата в пространстве Диссе, пролиферацией лимфоидных клеток по портальным трактам. Проявляется гепато- и/или спленомегалией, неспецифической интоксикацией, тяжестью или болью в правом подреберье. В сыворотке крови регистрируется повышение общего белка, глобулинов, β - и γ -глобулинов, IgA, IgG, IgM, увеличение тимоловой пробы.

Недостаточность белково-синтетической функции печени проявляется геморрагическим синдромом и отечно-асцитическим синдромом. В сыворотке крови определяется снижение общего белка, альбумина, протромбинового комплекса, холестерина, фибриногена А, холинэстеразы.

ЖЕЛТУХИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Вирусные инфекции. Наиболее часто желтуха наблюдается при вирусных гепатитах.

Вирусный гепатит А (ВГ А) — острая циклическая инфекция с преимущественно фекально-оральным механизмом заражения, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Возбуди-

тель (вирус гепатита А) — РНК-содержащий энтеровирус 72-го типа. Болезнь чаще встречается в виде вспышек в коллективах. ВГ А свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период.

Инкубационный период составляет от 2 до 7 недель.

Преджелтушный (продромальный) период составляет от 3 до 7 дней. Наиболее характерными его вариантами течения являются гриппоподобный или смешанный в сочетании с диспепсическими симптомами. В этот период отмечается повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, боли в животе. Пациенты предъявляют жалобы на чувство тяжести в правом подреберье.

Активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови повышается за 5–7 дней. До появления желтухи моча становится темной (цвета пива), обесцвечивается кал, появляется субиктеричность склер.

Желтушный период длится обычно 7–15 дней. Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает, температура нормализуется, дольше всего сохраняется слабость и снижение аппетита, сохраняется чувство тяжести в правом подреберье и кожный зуд. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию.

В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже — нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз.

Свойственно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиза, внутripеченочного холестаза, поликлональной гаммапатии (мезенхимально-воспалительного синдрома) и недостаточности белково-синтетической функции печени (при тяжелых формах заболевания).

Гипербилирубинемия обычно умеренна и непродолжительна (уровень билирубина не превышает 90 мкмоль/л). На 2-й неделе желтухи, как правило, отмечается снижение уровня билирубина с последующей его полной нормализацией. Закономерно повышение активности АлАТ и АсАТ, коэффициент де Ритиса (отношение показателя АсАТ к АлАТ) в 5 и более раз завышен по сравнению с верхней границей нормы.

Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать как уровень билирубина, особенно его свободной фракции, так и выраженность интоксикации.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита. Из функциональных печеночных проб быстрее других нормализуется билирубин в сыворотке крови, несколько позднее — показатели АлАТ и АсАТ.

Для раннего выявления инфекции используется определение антигена ВГ А (Ag ВГ А) в фекалиях. Анти-ВГ А IgM появляются в крови еще в периоде инкубации, за 3–5 дней до возникновения первых симптомов, и продолжают циркулировать на всем протяжении клинического периода болезни и позже в течение 4–6 месяцев. Обнаружение анти-ВГ А IgM однозначно свидетельствует об инфицировании вирусом ВГ А и используется для диагностики заболевания и выявления источников инфекции в очагах. Анти-ВГ А класса IgG появляются в крови больных с 3–4-й недели заболевания и свидетельствуют об окончании активного инфекционного процесса, титр их нарастает и достигает максимума через 3–6 месяцев. Анти-ВГ А IgG могут сохраняться длительно (в течение многих лет).

Вирусный гепатит E (ВГ E). Механизм передачи — фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному. ВГ E встречается чаще в виде эпидемий и вспышек, но описана и спорадическая заболеваемость. Наиболее часто инфекция регистрируется в азиатских странах (Туркмения, Афганистан, Индия). Восприимчивость к ВГ E всеобщая, однако заболевание регистрируется чаще всего в возрастной группе 15–29 лет.

В целом клиническая симптоматика ВГ E схожа с таковой при ВГ А, но имеет более высокую частоту среднетяжелых и тяжелых форм.

Инкубационный период в среднем составляет около 40 дней (от 2 до 8 недель).

Преджелтушный период. Заболевание начинается постепенно, отмечаются слабость, снижение аппетита, иногда тошнота, рвота в течение нескольких дней, боли в правом подреберье и эпигастральной области, которые могут достигать значительной интенсивности и в ряде случаев являются ведущим симптомом заболевания. Повышение температуры наблюдается редко. После выявления желтухи самочувствие не улучшается. Одним из ведущих симптомов заболевания являются боли в правом подреберье.

Желтушный период. Желтушность кожи нарастает в течение 2–3, иногда 10 дней, достигая значительной интенсивности. Характерна гепатомегалия, а у 25 % больных — спленомегалия. Желтуха сохраняется в течение 1–3 недель, в среднем 14 дней.

Особым симптомом при ВГ E является гемоглобинурия, указывающая на наличие гемолиза эритроцитов. Гемоглобинурия отмечается у пациентов с тяжелой формой и при развитии печеночной недостаточности. Еще одно грозное осложнение течения болезни — геморрагический синдром, проявляющийся желудочно-кишечным, маточным и другими кровотечениями. ВГ E наиболее тяжело протекает у беременных женщин и довольно часто заканчивается летальным исходом (15–20 %).

Лабораторными маркерами заболевания являются антитела к вирусу гепатита В анти-ВГ В IgM и анти-ВГ В IgG.

Вирусный гепатит В (ВГ В). Возбудитель — вирус гепатита В (ДНК-содержащий вирус). Основными источниками инфекции при ВГ В являются лица с бессимптомными и/или клинически выраженными острыми и хроническими формами болезни. Основным механизмом передачи инфекции — гемоконтактный. Пути передачи: половой, вертикальный и парентеральный.

Инкубационный период: минимальный — 6 недель, максимальный — 6 месяцев, в среднем — 60–120 дней.

Преджелтушный период. Заболевание начинается постепенно. Больные жалуются на снижение аппетита вплоть до анорексии, слабость, тошноту, часто бывает рвота, запоры, сменяющиеся поносами. Нередко беспокоит чувство тяжести, иногда боли в эпигастрии, в правом подреберье. У 20–30 % пациентов наблюдаются артралгии, зуд кожи и различные сыпи. Может иметь место акродерматит и другие внепеченочные проявления: полиартрит, гломерулонефрит, апластическая анемия. К концу prodroma может выявляться гепато- и спленомегалия, повышается активность индикаторных ферментов (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови. В периферической крови у большинства пациентов наблюдается лейкопения без существенных изменений в лейкоцитарной формуле.

Желтушный период, как правило, длителен, характеризуется выраженностью и стойкостью клинических симптомов болезни, которые нередко имеют тенденцию к нарастанию. Желтуха достигает своего максимума ко 2–3-й неделе заболевания. Сохраняются жалобы на слабость, анорексию, тошноту, рвоту (выраженность их зависит от тяжести болезни). Размеры печени увеличены, отмечается болезненность ее при пальпации.

В периферической крови в остром периоде обнаруживаются лейкопения, реже — нормальное число лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз. Иногда обнаруживают плазматическую и моноцитарную реакцию. В остром периоде СОЭ уменьшается до 2–4 мм/ч, в периоде уменьшения желтухи может увеличиваться до 18–24 мм/ч.

Гипербилирубинемия выраженная и стойкая, нередко на 2–3-й неделе желтухи уровень билирубина крови более высок, чем на первой. Наблюдаются все синдромы поражения печени. Нарушение ее белково-синтетической функции является важным показателем тяжести болезни.

Период реконвалесценции более длителен, чем при гепатите А. Наблюдается медленное исчезновение клинико-биохимических симптомов заболевания.

Лабораторные специфические маркеры:

– *HBsAg* выявляется как при острой, так и хронической инфекции, появляется в позднем инкубационном периоде, свидетельствует о продолжающейся инфекции;

– *HBeAg* циркулирует в сочетании с *HBsAg* у пациентов с острым или хроническим ВГ В, свидетельствует об активной репликации вируса. Длительное сохранение при остром ВГ В может являться прогностическим критерием хронизации процесса;

– *анти-HBc класса IgM* (ранние антитела к сердцевинному антигену ВГ В) определяются у 100 % пациентов с острым ВГ В, у 30–50 % — с хроническим. Данный маркер отражает активность репликации вируса и инфекционного процесса, сохраняется в течение 4–6 месяцев после перенесенной острой инфекции;

– *анти-HBc класса IgG* появляются у пациентов с острым ВГ В в период ранней реконвалесценции и сохраняются пожизненно, а также обнаруживаются при всех формах ВГ В;

– *анти-HBe* выявляются либо у пациентов с ВГ В в остром периоде (наряду с *HBsAg* и *анти-HBc IgM*), либо в реконвалесценции вместе с *анти-HBs* и *анти-HBc*, а также у пациентов с хроническим ВГ В;

– *анти-HBs-антитела* к поверхностному антигену вируса свидетельствуют о наличии иммунитета, выявляются в период поздней реконвалесценции у пациентов после острого ВГ В (сохраняются пожизненно) или после иммунизации вакциной;

– *ДНК вируса* свидетельствует о его репликации, выявляется при остром и хроническом процессе.

Вирусный гепатит D (ВГ D). Возбудителем является РНК-содержащий вирус, который нуждается при репликации в хелперной функции вируса гепатита В. ВГ D встречается только у лиц, инфицированных ВГ В, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции, что увеличивает риск развития тяжелой и фульминантной форм заболевания.

Инкубационный период в случае коинфекции (при одновременном заражении ВГ В и ВГ D) составляет от 40 до 200 дней. Заболевание характеризуется коротким продромальным периодом с выраженной лихорадкой, болями в правом подреберье, мигрирующими болями в крупных суставах и двухволновым течением желтушного периода.

Для *желтушного периода* характерны: субфебрильная температура, сохраняющиеся боли в правом подреберье, уртикарные высыпания, гепатоспленомегалия, при тяжелом течении — развитие отечно-асцитического и геморрагического синдромов.

Острая коинфекция ВГ В/ВГ D диагностируется при наличии у пациента маркеров активной репликации ВГ В (*HBsAg*, *HBeAg*, *HBV-DNA*, *IgM анти-HBc*), и ВГ D (*HDVAg*, *IgM анти-HDV*, *HDV-RNA*). Причем

в первые 2 недели заболевания в крови больных определяются HDVAg и HDV-RNA, с 10–15 дня болезни — IgM анти-HDV, а с 5–9 недели — IgG анти-HDV.

Вирусный гепатит С (ВГ С) — это вирусная инфекция из условной группы трансфузионных гепатитов, характеризующаяся безжелтушным, легким и среднетяжелым течением в острой фазе и частой склонностью к хронизации, развитию циррозов печени и первичных гепатокарцином. Вирус гепатита С — мелкий РНК-содержащий вирус, выделяют несколько его генотипов.

Инкубационный период острого ВГ С составляет от 2 до 24 недель (в среднем 7–9 недель). По клинико-биохимическим признакам заболевание сходно с острым ВГ В, однако протекает более легко и отличается сравнительно быстрым развитием болезни. При этом у 50–80 % инфицированных лиц заболевание хронизируется, из которых у 20 % формируется цирроз печени.

Острый ВГС в подавляющем большинстве случаев (до 95 %) протекает бессимптомно. Манифестные формы занимают малый удельный вес.

Преджелтушный период соответствует таковому при остром ВГ В, отличаясь большим полиморфизмом симптоматики.

Желтушный период имеет легкое или среднетяжелое течение, для него характерно 10–15-кратное увеличение активности аминотрансфераз.

Диагноз острого ВГ С устанавливается при выявлении анти-ВГ С с последующим обнаружением РНК вируса.

Острый герпетический гепатит наблюдается редко и является одним из частых проявлений тяжелой генерализованной герпетической инфекции. Генерализации герпетической инфекции предшествует резкое подавление иммунитета (прием иммунодепрессантов, цитостатиков, длительный прием больших доз кортикостероидов, лучевая терапия, развитие синдрома приобретенного иммунодефицита и др.). Изолированных герпетических гепатитов не бывает, обычно наблюдается поражение и других органов и систем (герпетический энцефалит, пневмония и другие в сочетании с гепатитом). Болезнь протекает тяжело (летальность около 30 %).

Острый цитомегаловирусный гепатит. Врожденная ЦМВ-инфекция сопровождается гипербилирубинемией, которая встречается в 65 % случаев при клинически манифестной инфекции и может быть связана с поражением клеток печени и желчных путей, а также с повышенным гемолизом эритроцитов. ЦМВ-гепатит характеризуется гепатоспленомегалией, синдромом цитолиза с преобладанием активности АсАТ в сочетании с холестаазом и затяжной желтухой. Интенсивность желтухи нарастает в течение 2–3 недель и затем медленно снижается на протяжении 2–6 месяцев. Кроме того, врожденная ЦМВ-инфекция характеризуется поражением центральной нервной системы (судороги, гипертензионно-гидроце-

фальный синдром, кальцинаты в головном мозге), органов слуха (нейросенсорная тугоухость 1–4-й степени) и зрения (хориоретинит, атрофия зрительного нерва), легких и почек. Приобретенная ЦМВ-инфекция у детей достаточно часто протекает в виде мононуклеозоподобного синдрома с поражением печени и повышенным уровнем аминотрансфераз, желтуха наблюдается редко.

Для лабораторного подтверждения ЦМВ-инфекции, особенно у новорожденных, определяют ДНК ЦМВ методом качественной и количественной полимеразной цепной реакции в крови, моче, слюне, спинномозговой жидкости. Широко применяется метод иммуноферментного анализа, который информативен у детей старше года и взрослых.

Желтушная форма инфекционного мононуклеоза вызывается вирусом Эпштейна–Барр. При инфекционном мононуклеозе данной этиологии часто развивается гепатит, который может протекать в желтушной и безжелтушной форме. При остром гепатите имеются все признаки, характерные для вирусных гепатитов, желтуха печеночного генеза, гепатомегалия, повышение активности сывороточных ферментов — АлАТ, АсАТ, ЩФ и др. Главное же отличие заключается в поражении ряда органов и систем, что не характерно для вирусных гепатитов. Клиническая симптоматика при инфекционном мононуклеозе настолько характерна (лихорадка, тонзиллит, генерализованная лимфаденопатия, появление атипичных мононуклеаров в периферической крови), что позволяет исключить это заболевание из желтух иной этиологии.

Для подтверждения диагноза инфекционного мононуклеоза используют серологическую диагностику с антигенами вируса Эпштейна–Барр для обнаружения антител класса IgM, абсолютным подтверждением служит выявление ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции.

Аденовирусный гепатит с синдромом желтухи встречается чаще у детей 2–3 лет, у старших — в безжелтушной форме. Наряду с гепатолиенальным синдромом, который встречается у 1/3 детей, протекает с наличием катарального синдрома (кашель, насморк с выраженным экссудативным компонентом) и развитием конъюнктивита. Боли в животе отсутствуют, цвет мочи почти не изменяется. Показатели билирубина, аминотрансфераз, тимоловой пробы в сыворотке крови изменяются незначительно. Заболевание может иметь волнообразное течение.

Бактериальные инфекции. Синдром желтухи имеет место и при бактериальных инфекциях. Отличием от вирусных гепатитов являются резко выраженный инфекционный синдром, лихорадка с ознобами, поражение различных органов и систем, лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличенная СОЭ в периферической крови, положительные результаты бактериологического исследования крови (гемокультура).

При среднетяжелой и тяжелой формах *иерсиниоза* (желтушные формы псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза) желтуха мало отличается от других желтух инфекционной природы. Важными дополнительными диагностическими признаками являются «скарлатиноподобная» экзантема на коже туловища или экзантема по типу «перчаток», «носков», «капюшона», мезаденит и терминальный илеит, высокая лихорадка с большими суточными размахами.

Для лабораторного подтверждения диагноза используют выделение возбудителей из испражнений, мочи, крови и серологические методы (реакция агглютинации, реакция непрямой гемагглютинации), хотя эти методы лабораторной диагностики являются ретроспективными.

При *сальмонеллезе* желтуха может наблюдаться при генерализованных формах болезни. Как и при других бактериальных желтухах, наблюдаются высокая лихорадка (39–40 °С), гепатоспленомегалия, а также биохимические проявления печеночной желтухи (повышение содержания билирубина, активности АлАТ). Сальмонеллез подтверждается выделением сальмонелл из испражнений, содержимого желудка, пищевых продуктов, крови. Серологические исследования при сальмонеллезе малоинформативны.

Желтушный лептоспироз — инфекционное заболевание, вызываемое лептоспирами. Человек заражается через кожу, контактируя с водой, загрязненной выделениями животных, в которых содержится возбудитель. Лептоспирозом можно заболеть и при контакте с влажной почвой, при разделке мяса, а также при употреблении в пищу сырую воду, инфицированные продукты (молоко, мясо). Лептоспироз поражает печень, почки, головной мозг, приводит к выраженной интоксикации, может вызывать нарушения свертываемости крови и кровотечения. Степень поражения печени может варьироваться от незначительной (клинически практически незаметной) до печеночной недостаточности. Самым явным симптомом поражения печени является желтуха. Приблизительно на 4–6-й день от начала заболевания (в тяжелых случаях — на 2-е–3-и сутки) желтеют склеры, а потом желтый оттенок приобретает и кожа. Желтуха может держаться от одной до нескольких недель, связана она как с непосредственным поражением клеток печени, так и с повышенным распадом эритроцитов. В крови повышается содержание билирубина, моча становится темной, слегка обесцвечивается кал, печень увеличивается в размерах, становится болезненной при ощупывании в области правого подреберья. Наряду с увеличением печени возможно увеличение и селезенки. Может появиться незначительный зуд кожи. В целом тяжесть течения лептоспироза соответствует выраженности желтухи: чем ярче желтуха, тем неблагоприятнее протекает заболевание. Гипербилирубинемия может достигать до 200 мкмоль/л. В это же время у пациентов часто наблюдает-

ся полиморфная экзантема, которая может носить скарлатиноподобный, краснушный, кореподобный характер и располагаться на туловище и конечностях; нередко развивается геморрагический синдром. При распознавании заболевания важно учитывать эпидемиологические данные (профессия, сезонность, контакт с грызунами). Для диагностики используют результаты бактериологического исследования.

Сепсис. Характеризуется наличием первичного очага, проникновением возбудителей в кровь, формированием вторичных очагов. В клинической картине сепсиса частым компонентом является септическое (токсическое) поражение печени. Желтуха, как правило, умеренная и не соответствует резко выраженной тяжести инфекционного процесса. Активность АлАТ ниже, чем при острых гепатитах вирусной природы, и превышает верхнюю границу нормы в 2–3 раза. Подтверждением сепсиса может быть повторное выделение одного и того же микроорганизма из крови и очагов поражения.

Паразитарные инфекции. Для *амебиаза* характерны территории эндемического распространения. Желтуха при амебиазе может быть следствием амебного гепатита (в остром периоде болезни) или проявлением амебного абсцесса печени (период поздних внекишечных осложнений). Диагностическое значение имеют следующие данные: наличие в течение последних месяцев затяжного кишечного заболевания, возможно, с примесью слизи и крови в испражнениях, боли в области печени постоянного характера, которые усиливаются при пальпации, неравномерность увеличения печени, изменение ее эхогенности при ультразвуковом исследовании, выявление амеб при паразитоскопии «свежих» испражнений.

Лямблиоз — протозойная инвазия, протекающая преимущественно с поражением тонкой кишки (кишечная форма), реже — гепатобилиарной системы (гепатобилиарная форма) и сопровождающаяся у части пациентов аллергическими и неврологическими симптомами. Желтуха встречается при билиарной форме лямблиоза. В большинстве случаев наблюдаются приступы легкой, скоропроходящей желтухи, являющейся результатом задержки желчи или развивающегося вторично холангита. Желтуха застойного или же застойно-паренхиматозного характера, печень увеличена. Кроме того, у пациента отмечаются периодические боли и тяжесть в правом подреберье, субфебрильная температура, часто экзантема по типу крапивницы.

Сходная клиническая картина наблюдается и при *фасциолезе* (инвазия из группы трематодозов с преимущественным поражением печени и желчевыводящей системы), при котором желтуха появляется как результат закупорки желчных путей или вторичного их инфицирования (возникает картина бактериального холецистохолангита или холангиогепатита с болевым и диспепсическим синдромами, нарушением функций

печени). Инвазия начинается остро с общих симптомов: подъема температуры, слабости, головной боли, недомогания. На этом фоне появляются желтуха, кожный зуд, высыпания на коже, крапивница, боли в животе, тошнота, рвота, гепатоспленомегалия, что сопровождается высокой эозинофилией (до 80–85 %), лейкоцитозом и нередко анемией. При пальпации печень увеличена, плотна, болезненна. При интенсивной и длительной инвазии возможны цирротические изменения в печени.

Желтуху механического происхождения вследствие сдавливания желчных путей можно наблюдать при *эхинококкозе* печени. Данный паразитоз имеет повсеместное распространение в мире и представляет собой хроническое паразитарное заболевание, поражающее животных и человека, вызываемое цепнем *Echinococcus granulosus* (эхинококк), характеризующееся поражением внутренних органов, чаще печени и легких, с образованием эхинококковых кист и развитием серьезных нарушений функций пораженных органов.

Поражение печени занимает более 60 % всех случаев эхинококкоза. Развитие инфекции условно можно разделить на несколько этапов.

Первый этап в подавляющем большинстве случаев проходит незаметно. Происходит внедрение паразитов в ткань печени с постепенным формированием защитной капсулы. В некоторых случаях пациенты могут чувствовать тяжесть в правом подреберье после обильного приема жирной пищи.

Второй этап наряду с проявлением общей симптоматики, описанной выше, характеризуется появлением симптомов поражения печени. Пациенты теряют аппетит, постепенно снижается вес, появляются тошнота или рвота, тяжесть в правом подреберье и боль в верхней части живота со смещением ее в правое подреберье после приема пищи или после повышенной физической нагрузки, отмечается расстройство стула в виде периодически появляющейся. При обследовании пациента можно обнаружить значительное увеличение, болезненность и плотность печени.

Третий этап характеризуется появлением осложнений, связанных с разрывом эхинококковой кисты и распространением яиц гельминтов по всему организму. Наиболее часто встречающимися осложнениями могут быть: нагноение кисты; разрыв кисты; сдавление большой кистой окружающих тканей, в том числе *внутрипеченочных желчных протоков* (с развитием механической или обтурационной желтухи). При этом пациент весь желтый с зеленоватым оттенком, постоянно ощущает зуд кожных покровов, и моча становится цвета крепкого чая или пива.

Желтуху механического происхождения можно встретить при *аскаридозе* при проникновении аскарид в желчные пути. Характерным в этом случае является наличие желтухи с приступообразными болями, болезненностью в области печени и увеличением печени. Хотя и очень ред-

ко, при аскаридозе может наблюдаться желтуха как проявление хронического гепатита, вызванного многократными и массивными инвазиями при миграции личинок сквозь печень.

Диагностированию желтух, вызванных кишечными паразитами, помогают некоторые дополнительные исследования: наличие эозинофилии в гемограмме, выявление паразитов или их яиц в кале или в дуоденальном соке, серологические исследования, кожные пробы, ультразвуковое исследование.

ЖЕЛТУХИ НЕИНФЕКЦИОННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Желтуха при *гемолитической болезни* появляется у новорожденных с первых дней жизни. В основе данного заболевания чаще лежит резус-несовместимость или несовместимость по системе АВ0 крови между ребенком и матерью. Прирост уровня билирубина происходит по часам, наблюдается гепатоспленомегалия, темно-желтый цвет. Высокий уровень билирубина может оказывать токсическое действие на центральную нервную систему, при этом появляются судорожные подергивания, дети грудью берут неактивно, развивается слабость, вялость. При исследовании крови обнаруживается увеличение свободного билирубина (более 50 мкмоль/л), трансаминазы в сыворотке крови в норме, наличествует анемия — уменьшается количество и резистентность эритроцитов периферической крови. Реакция Кумбса положительная. При определении резус-совместимости у матери кровь резус-отрицательная, у ребенка — резус-положительная. При исследовании мочи ребенка обнаруживают увеличение уробилина, а билирубин отсутствует. При сборе анамнеза у матери необходимо выяснить, были ли у нее ранее случаи мертворождений, выкидышей и медицинские аборт.

В основе *болезни Минковского–Шоффара*, или наследственного микросфероцитоза, лежат структурные нарушения белка в мембране эритроцитов. Наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу. У детей болезнь начинается медленно: у новорожденных появляется желтуха, гепатоспленомегалия, в крови — микросфероцитоз, ретикулоцитоз (данные признаки прогрессируют с возрастом ребенка), увеличивается свободный билирубин, и его содержание может быть очень высоким, достигая 250–350 мкмоль/л.

Среди наследственных анемий, сопровождающихся желтухой, следует отметить *недостаток глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* в эритроцитах. Вследствие недостатка этого фермента развивается гемолитическая анемия. В клинике у новорожденного отмечается желтушность кожных покровов без гепато- и спленомегалии. В крови определяется уменьше-

ние гемоглобина, сфероцитоз, фрагментация эритроцитов. Цвет мочи становится насыщенно-желтым.

Физиологическая желтуха у новорожденных встречается в 60–70 % случаев, в то время как гипербилирубинемия отмечается в 100 %.

Нормальными величинами концентрации билирубина в пуповинной крови считаются 26–34 мкмоль/л. Практически у всех новорожденных в первые дни жизни концентрация увеличивается со скоростью 1,7–2,6 мкмоль/л/ч, достигая на 3-и–4-е сутки в среднем 103–137 мкмоль/л. Желтизна кожи появляется при уровне билирубина у доношенных детей около 60 мкмоль/л, у недоношенных — 85–103 мкмоль/л.

Степень выраженности желтухи связана с количеством эритроцитов, она более выражена при полицитемическом синдроме. С точки зрения патогенеза, физиологическая желтуха считается следствием:

- 1) повышенного распада эритроцитов (фетальных);
- 2) пониженной функциональной способности печени:
 - снижен захват билирубина из-за низкой активности U- и Z-протеинов;
 - низкая активность конъюгации непрямого билирубина;
 - сниженная способность к экскреции билирубина из гепатоцита.

Клинические проявления возникают на 2-е–3-и сутки жизни: появляется желтушная окраска лица, туловища, конечностей, конъюнктивы и слизистых. Максимальное развитие желтухи наблюдается на 4–5-й день жизни. Физиологическая желтуха должна полностью исчезнуть на второй неделе жизни. Общее состояние ребенка не страдает, моча, кал — обычного цвета. Увеличения печени, селезенки не бывает.

Первым симптомом **наследственно обусловленных нарушений обмена веществ**, таких как галактоземия, фруктоземия, тирозинемия и др., также может быть желтуха, имеющая конъюгационный характер. В первую очередь врача должно насторожить сочетание затяжной желтухи с рвотой, диареей, гепатомегалией, прогрессирующей гипотрофией, развитием катаракты, тяжелой неврологической симптоматикой (в виде судорог, мышечной гипотонии, парезов, параличей, атаксии, задержки нервно-психического развития). Диагноз подтверждается положительным неонатальным скринингом, наличием галактозы в моче, позитивными пробами на сахар и другими специальными методами выявления нарушения обмена веществ в каждом отдельном случае.

Желтуха **при врожденном гипотиреозе** у новорожденных зависит от степени недостаточности функции щитовидной железы и сочетается с другими симптомами заболевания, такими как крупный вес при рождении, выраженный отечный синдром, низкий тембр голоса новорожденного, ранние и упорные запоры и др. В биохимическом анализе крови наряду с высоким содержанием свободного билирубина отмечается и повышение

холестерина. Неонатальный скрининг-тест на гипотиреоз положительный, в крови повышен уровень тиреотропного гормона при снижении T_4 . Длительная (от 3 до 12 недель) желтуха при гипотиреозе обусловлена замедлением всех метаболических процессов, в том числе и созревания глюкуронилтрансферазных систем печени. Своевременная постановка диагноза (в течение первого месяца жизни) и назначение заместительной терапии тиреоидином или L-тироксидом приводят к нормализации билирубинового обмена.

Достаточно часто врач-педиатр сталкивается с «*желтухой от материнского молока*» (прегнановая желтуха), которая развивается у детей, находящихся на грудном вскармливании. Патогенез этого вида желтухи до конца не выяснен. Считается, что ее причиной является низкая конъюгация билирубина вследствие тормозящего влияния прегнандиола, который содержится в избыточном количестве в крови некоторых женщин в послеродовом периоде, а также пониженная экскреция билирубина. Длительность желтухи составляет от 3 до 6 недель. Диагностическим тестом является отмена грудного вскармливания на 2–3 суток, на фоне чего желтуха начинает быстро разрешаться.

При дифференциальной диагностике длительных желтух приходится учитывать возможность пигментных врожденных гепатозов. К ним относятся синдромы Жильбера, Криглера–Найяра, Дабина–Джонсона.

Синдром Жильбера (конституциональная печеночная дисфункция) — наследственное заболевание, связанное с дефектом гена, отвечающего за глюкуронилтрансферазу, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Частота в популяции составляет 2–6 %, чаще болеют лица мужского пола. Причиной является наследственное нарушение конъюгации непрямого билирубина вследствие снижения захвата последнего гепатоцитом. У новорожденных заболевание имеет сходство с транзиторной желтухой. Случаев ядерной желтухи не описано. Диагноз ставится на основании семейного анамнеза, длительно сохраняющейся интермиттирующей гипербилирубинемии при отсутствии других патологических изменений, решающее место занимает генетическое обследование. Назначение фенобарбитала приводит к резкому уменьшению желтушности, что также свидетельствует о наличии данного заболевания. Чаще всего заболевание проявляется в подростковом возрасте и характеризуется умеренно выраженной желтухой, обусловленной преимущественным или изолированным повышением содержания в крови свободного билирубина. Провоцирующими факторами могут быть стресс, голодание или переедание жирной пищи, чрезмерная физическая нагрузка, прием алкоголя и лекарственных средств, операции, травмы, вирусные заболевания. Прогноз благоприятный.

Наследуемое нарушение пигментного обмена при *синдроме Криглера–Найяра* обусловлено отсутствием (I тип) или очень низкой активностью (II тип) глюкуронилтрансферазы в клетках печени. Синдром Криглера–Найяра I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с первых дней жизни с уровнем непрямого билирубина сыворотки крови в 15–50 раз выше нормы, полным отсутствием прямой фракции билирубина. При естественном течении заболевания в большинстве случаев происходит прокрашивание ядер мозга, может отмечаться летальный исход. Назначение фенобарбитала неэффективно. Единственным способом лечения являются проведение фототерапии и трансплантация печени. При II типе заболевания, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу, наряду с менее интенсивной желтухой и уровнем непрямого билирубина в 15–20 раз больше нормы, в крови определяется прямая фракция билирубина. Отличительной чертой является положительный ответ на назначение фенобарбитала. Прогностически синдром Криглера–Найяра II типа более благоприятный. Развитие билирубиновой энцефалопатии наблюдается крайне редко.

Синдром Дабина–Джонсона носит семейный хронический характер и чаще встречается у мужчин в молодом возрасте. В основе этого гепатоза лежит нарушение функции экскреции гепатоцитов, поэтому наступает регургитация билирубина в кровь и билирубинурия. У детей наблюдается умеренная хроническая желтушность кожных покровов, при этом она не яркая; время от времени моча становится темного цвета, стул беловатым. Печень увеличивается, селезенка остается нормальной. В крови увеличивается преимущественно прямая фракция билирубина. У детей, страдающих этим гепатозом, в печени происходит отложение темного пигмента.

При *муковисцидозе* развитию желтухи способствует образование пробок из густой слизи в желчевыводящих путях. У больных детей наряду с желтухой развиваются запоры или диарея из-за поражения желудочно-кишечного тракта. Для диагностики муковисцидоза используют копрограмму, скрининг-тест для определения хлора и натрия в поте пациентов.

Подпеченочные (механические) желтухи у новорожденных нередко связаны с аномалиями или с врожденной атрезией желчевыводящих путей, а у старших детей — с опухолью или камнями желчевыводящих путей.

Чтобы заподозрить *атрезию желчевыводящих путей* нужно обращать внимание на следующие признаки, которые отмечаются практически с рождения: стойкая выраженная желтушность кожи и слизистых оболочек, насыщенно-желтая моча, оставляющая следы на пеленках, беловато-серого цвета стул. В первые месяцы жизни у ребенка печень увеличена, плотная, но безболезненная, стул постоянно бесцветный. В крови возрастает показатель связанного билирубина, часто уровень трансаминаз

в норме, в моче реакция на желчные пигменты положительная, а на уробилин отрицательная. Для уточнения диагноза необходимо рентгенологическое исследование, сканирование и ультразвуковое исследование печени, желчевыводящих путей.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЖЕЛТУХИ

Алгоритм дифференциальной диагностики предусматривает оптимальный перечень исследований, необходимых для установления диагноза в максимально короткие сроки. Пациентам с синдромом желтухи проводят следующие клинические и лабораторные исследования:

1. Анамнез, (включая детали семейного анамнеза, беременности, раннего неонатального периода, присутствие внепеченочных аномалий и заболеваний и т. д.).

2. Объективный осмотр.

3. Общий анализ крови, включая тромбоциты.

4. Исследование сыворотки крови: общий билирубин и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, холестерин, протеинограмма, тимоловая проба.

5. Определение протромбинового индекса.

6. Исследование крови на маркеры вирусных гепатитов.

7. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

По показаниям выполняют:

1. Исследование новорожденного на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуху, герпетическую и цитомегаловирусную инфекцию), а также другие инфекционные заболевания.

2. Определение глюкозы, мочевины сыворотки крови, сывороточных электролитов.

3. Определение факторов свертывания крови.

4. Бактериологическое исследование крови, мочи и других биологических сред.

Первый этап обследования *позволяет провести дифференциальную диагностику типов желтухи* (гемолитическая, конъюгационная, холестатическая (в том числе паренхиматозная), механическая).

При выявлении гемолитической желтухи пациент консультируется гематологом и продолжает лечиться в гематологическом стационаре. Ведение пациентов с конъюгационными желтухами осуществляется педиатрами и неонатологами.

После исключения конъюгационной и гемолитической, а также паренхиматозной (обусловленной инфекционным заболеванием) желтух, проводится второй этап обследования для уточнения причины холестаза

(внутрипеченочный или внепеченочный) и изучения возможностей лечения. Проводится генетическое консультирование для исключения метаболических заболеваний печени и углубленное обследование с использованием пункционной биопсии печени, холангиографии, сцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии в специализированном хирургическом центре для исключения внепеченочной и внутрипеченочной билиарной патологии.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. С синдромом желтухи протекают:

- а) вирусные гепатиты;
- б) скарлатина;
- в) лептоспироз;
- г) кишечный иерсиниоз;
- д) ветряная оспа;
- е) инфекционный мононуклеоз;
- ж) паротитная инфекция.

2. Синдром холестаза характеризуется:

- а) повышением общего билирубина;
- б) повышением прямого билирубина;
- в) повышением непрямого билирубина;
- г) повышением ЩФ.

3. Клиническими признаками холестаза не являются:

- а) зуд кожи;
- б) нормальная окраска стула;
- в) желтуха.

4. Признаками желтушного периода при ВГ Е являются все перечисленные, кроме:

- а) быстрое нарастание желтухи;
- б) сохранение интоксикации;
- в) злокачественное течение;
- г) среднетяжелое течение.

5. Длительность желтушного периода при ВГ А:

- а) 5–7 дней;
- б) 7–15 дней;
- в) 15–30 дней;
- г) 30–45 дней.

6. Продолжительность желтушного периода ВГ В:

- а) 5–7 дней;
- б) 7–15 дней;

- в) 15–21 день;
- г) 21–28 дней.

7. Назовите лабораторные параметры желтушного периода ВГ В:

- а) повышение аминотрансфераз;
- б) повышение протромбинового индекса;
- в) повышение общего и прямого билирубина;
- г) повышение общего и непрямого билирубина.

8. Назовите признаки желтухи при врожденной ЦМВ-инфекции:

- а) появляется с первых дней после рождения, нарастает в течение 2–3 недель;
- б) протекает злокачественно;
- в) преобладание АлАт над АсАТ;
- г) требует этиотропной терапии.

Ответы: 1 — а, в, г, е; 2 — а, б, г; 3 — б; 4 — в; 5 — б; 6 — г; 7 — а, в; 8 — а.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Инфекционные* болезни у детей : учеб. для пед. фак. мед. вузов / под ред. проф. В. Н. Тимченко. 2-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург. : Спец. Лит., 2006. С. 253–254.

Дополнительная

2. *Артемчик, Т. А.* Гипербилирубинемия при врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т. А. Артемчик, Г. А. Шишко // Военная медицина. 2014. № 1. С. 29–30.

3. *Детские* инфекционные болезни. Лечебная практика : учеб. пособие / под ред. проф. В. М. Циркунова, проф. В. С. Васильева, доц. А. А. Астапова. 2-е изд., доп. и перераб. Минск : Асар, 2013. 510 с.

4. *Диагностика* и дифференциальная диагностика заболеваний печени у детей : пособие для практических врачей / А. А. Ключарева [и др.]. Минск : БЕЛМАПО, 2001. 80 с.

5. *Дифференциальная* диагностика детских болезней / под ред. В. А. Доскин, З. С. Макарова. Москва, 2011. 599 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Мотивационная характеристика темы	4
Обмен билирубина в организме.....	6
Определение и классификация желтух	8
Дифференциальная диагностика желтух	10
Другие клиничко-биохимические синдромы при поражении печени	12
Желтухи при инфекционных заболеваниях.....	13
Желтухи неинфекционного происхождения	23
Алгоритм обследования пациентов с синдромом желтухи	27
Самоконтроль усвоения темы	28
Литература.....	30

Учебное издание

Артёмчик Татьяна Андреевна
Сергиенко Екатерина Николаевна
Романова Оксана Николаевна
Астапов Анатолий Архипович

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖЕЛТУХИ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск **О. Н. Романова**
Редактор **Н. В. Оношко**
Компьютерная верстка **С. Г. Михейчик**

Подписано в печать 16.05.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 30 экз. Заказ 299.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.