

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Т. А. ГОНЧАРИК

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

УДК 616.36–008.5–079.4 (075.8)
ББК 54.13 я 73
Г 65

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 25.03.2009 г., протокол № 7

Рецензенты: д-р мед. наук, доц. С. В. Губкин; канд. мед. наук, доц.
Е. С. Бельская

Гончарик, Т. А.

Г 65 Дифференциальная диагностика желтух : учеб.-метод. пособие / Т. А. Гончарик. – Минск : БГМУ. 2009. – 24 с.

ISBN 978–985–462–936–0.

Приведены современные данные о диагностике, дифференциальной диагностике желтух. Дан перечень наиболее часто встречающихся заболеваний, сопровождающихся желтухой.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного, педиатрического факультетов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

УДК 616.36–008.5–079.4 (075.8)

ББК 54.13 я 73

ISBN 978–985–462–936–0

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ — аланиновая аминотрансфераза
АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

Мотивационная характеристика темы

В клинической практике врачи различных специальностей сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики гипербилирубинемии. Желтуха встречается при многих заболеваниях, имеющих различные механизмы возникновения, разнообразные клинические проявления и различающихся по прогнозу и исходу. Своевременная, грамотная дифференциальная диагностика способствует постановке правильного диагноза и проведению соответствующего лечения.

Тема является интегрирующей, систематизирует и обобщает знания, полученные студентами ранее по физиологии, патологической физиологии, анатомии гепатобилиарной зоны, внутренним болезням.

Социальная и медицинская значимость темы обусловлена серьезной ситуацией в динамике роста больных с заболеваниями печени (одним из проявлений которых является желтуха) большими экономическими затратами по временной нетрудоспособности.

Знания, полученные на смежных кафедрах, необходимы для овладения темой занятия.

Цели занятия:

- освоить теоретические аспекты этиопатогенеза желтухи;
- овладеть навыками проведения диагностического и дифференциально-диагностического поисков.

Задачи занятия:

1. Освоить:
 - современные аспекты этиологии и патогенеза желтух;
 - вопросы дифференциальной диагностики желтух.
2. Овладеть основами клинической диагностики асцита.
3. Научиться дифференцированно подходить к назначению обследований больным с желтухой, а также правильно интерпретировать полученные данные.
4. Закрепить приобретенные навыки обследования больных с асцитом.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студентам необходимо повторить физиологию обмена билирубина,

методы обследования больных с заболеваниями печени, вспомнить основные причины развития различных видов желтух.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Обмен билирубина в норме.
2. Нормальные показатели общего билирубина, свободного и связанного.
3. Методы физикального обследования больных с заболеваниями печени.
4. Основные заболевания внутренних органов, сопровождающиеся развитием желтухи.
5. Методы инструментальной и лабораторной диагностики больных с желтухой.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Причины развития гипербилирубинемии.
2. Причины развития гемолитической желтухи.
3. Причины развития паренхиматозной желтухи.
4. Причины развития механической желтухи.
5. Особенности клинической картины больных с гемолитической желтухой.
6. Назовите заболевания, сопровождающиеся гемолитической желтухой.
7. Назовите заболевания, приводящие к паренхиматозной желтухе.
8. Особенности клинической картины у больных с паренхиматозной желтухой.
9. Назовите заболевания, приводящие к механической желтухе.
10. Особенности клинической картины у больных с механической желтухой.
11. Программа обследования больных с желтухой.

Определение желтухи и физиология обмена билирубина

Желтухой называется синдром, развивающийся вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина и последующего его отложения в подкожных тканях. В клинике синдром диагностируется по окрашиванию кожи и слизистой в различные оттенки желтого цвета.

Интенсивность желтухи зависит от кровоснабжения органа или ткани. Вначале обнаруживается желтое окрашивание склер, несколько позднее — кожных покровов. Накапливаясь, билирубин в сочетании с другими пигментами прокрашивает кожу и слизистую в светло-желтый цвет с красноватым оттенком. В дальнейшем происходит окисление билирубина в биливердин, и желтуха приобретает зеленоватый оттенок. При длитель-

ном существовании желтухи кожные покровы приобретают черновато-бронзовую окраску. Таким образом, осмотр больного позволяет решить вопрос о длительности желтухи, что имеет большое дифференциально-диагностическое значение.

Билирубин — один из желчных пигментов желто-красного цвета, который образуется из гемоглобина крови в ретикулоэндотелиальной системе (в клетках костного мозга, селезенки, купферовских клетках печени и др.).

При разрушении эритроцитов гемоглобин расщепляется на глобин, железосодержащий гемосидерин и несодержащий железа гематоидин. Глобин распадается на аминокислоты и снова идет на построение белков организма. Железо подвергается окислению и снова используется организмом в виде ферритина. Гематоидин (порфириновое кольцо) превращается через стадию биливердина в билирубин (**непрямой, свободный билирубин**). Свободный билирубин захватывается плазмой крови. Он совершенно не растворим в воде и соединяется с белками плазмы. Билирубиново-альбуминовый комплекс проникает через мембрану гепатоцита. Внутри печеночных клеток билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой при участии фермента глюкуронилтрансферазы (**прямой, связанный билирубин**).

Таким образом в печени образуется прямой билирубин, который растворим в воде и в дальнейшем выделяется с желчью в кишечник. В кишечнике часть прямого билирубина превращается в уробилиноген, который, реабсорбируясь, частично возвращается в печень и немного выделяется с мочой в виде **уробилина** (около 4 мг в сутки). Другая часть прямого билирубина, попавшего в кишечник, под действием кишечной флоры превращается в **стеркобилин**, который выделяется с калом (60–80 мг/сут).

Гипербилирубинемия (желтуха) возникает при повышенном образовании билирубина, при нарушении его транспортировки в клетки печени и экскреции этими клетками, при ухудшении процессов связывания свободного билирубина. Таким образом, причиной желтухи является нарушение равновесия между образованием и выделением билирубина.

Высокие концентрации билирубина угнетают процессы окислительного фосфорилирования и снижают потребление кислорода, что приводит к повреждению тканей. Токсическое действие высоких концентраций билирубина проявляется поражением центральной нервной системы, возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа, развитием анемии вследствие гемолиза эритроцитов и др.

Нормальные пределы общего билирубина в сыворотке крови колеблются от 3,4 до 20,5 мкмоль/л. Фракция связанного билирубина составля-

ет менее 15 % от общего, или от 0 до 3,4 мкмоль/л. Верхняя граница несвязанного (свободного) билирубина составляет 17,1 мкмоль/л.

Желтуха определяется как **легкая** при содержании билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, **среднетяжелая** — при уровне билирубина 86–169 мкмоль/л, **тяжелая** — при гипербилирубинемии выше 170 мкмоль/л.

Классификация

Классификация желтух:

1. Гемолитические (надпеченочные) желтухи:

- 1.1. Наследственный микросфероцитоз.
- 1.2. Наследственный стомацитоз.
- 1.3. Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- 1.4. Талассемия.
- 1.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.
- 1.6. Аутоиммунная (приобретенная) гемолитическая анемия.

2. Паренхиматозные (печеночные) желтухи:

- 2.1. Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E).
- 2.2. Герпетический гепатит.
- 2.3. Цитомегаловирусный гепатит.
- 2.4. Желтая лихорадка.
- 2.5. Инфекционный мононуклеоз.
- 2.6. Возвратный тиф.
- 2.7. Кишечный иерсиниоз.
- 2.8. Орнитоз.
- 2.9. Лептоспироз.
- 2.10. Сальмонеллез.
- 2.11. Сепсис.
- 2.12. Псевдотуберкулез.
- 2.13. Острый алкогольный гепатит.
- 2.14. Лекарственные гепатиты.
- 2.15. Отравление окислителями на основе азотной кислоты.
- 2.16. Отравление гидразином и его производными.
- 2.17. Токсический гепатит при отравлении хлорэтаном.
- 2.18. Отравление этиленгликолем.
- 2.19. Хронические вирусные гепатиты (В, С, D).
- 2.20. Хронический холестатический гепатит.
- 2.21. Цирроз печени.

3. Конституциональные желтухи:

- 3.1. Синдром Жильбера.

- 3.2. Синдром Криглера–Найяра.
- 3.3. Синдром Дабина–Джонсона.
- 3.4. Синдром Ротора.
4. **Механические (подпеченочные) желтухи:**
 - 4.1. Холелитиаз.
 - 4.2. Холангит.
 - 4.3. Вторичный билиарный цирроз печени.
 - 4.4. Рак головки поджелудочной железы.
 - 4.5. Рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки.
 - 4.6. Рак желчного пузыря.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ

В основе механизма развития гемолитической желтухи лежит гемолиз. **Гемолизом** называется усиленное разрушение эритроцитов. В норме эритроциты циркулируют в крови в течение 120 дней. При гемолитических состояниях продолжительность жизни эритроцитов значительно укорачивается, иногда до нескольких часов.

Гемолиз может быть *внутрисосудистым*, когда эритроциты лизируются в крови, и *внесосудистым* — эритроциты подвергаются деструкции системой макрофагов.

Внутрисосудистый гемолиз встречается относительно редко. Он может возникнуть вследствие механического разрушения эритроцитов при травмировании в малых кровеносных сосудах (*маршевая гемоглобинурия*), турбулентном кровяном потоке (*дисфункция протезированных клапанов сердца*), при прохождении через депозиты фибрина в артериолах (*тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром*), в результате несовместимости эритроцитов по системе АВ(0), резус или какой-либо другой системе (*острая посттрансфузионная реакция*), под влиянием комплемента (*пароксизмальная ночная гемоглобинурия, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия*), вследствие прямого токсического воздействия (*яд змеи (кобры), инфекции*), при *тепловом ударе*.

Внесосудистый гемолиз осуществляется преимущественно в селезенке и печени. Селезенка способна захватывать и разрушать малоизмененные эритроциты. Печень различает лишь эритроциты с большими нарушениями, однако поскольку ток крови к печени примерно в 7 раз больше, чем к селезенке, печень может играть существенную роль в гемолизе. Удаление эритроцитов из крови макрофагами происходит в основном двумя путями.

Первый механизм связан с распознаванием макрофагами эритроцитов, покрытых IgG-АТ и C₃, к которым на поверхности макрофагов имеются специфические рецепторы — **иммуногемолитические анемии**. Фагоцитоз

эритроцитов сопровождается усиленной клеточной пролиферацией в селезенке (и в меньшей степени печени) с гиперплазией органа, увеличением тока крови в нем, повышением его функциональной активности.

Второй механизм обусловлен изменениями физических свойств эритроцитов, снижением их пластичности — способности изменять свою форму при прохождении через узкую фильтрационную сеть селезенки. Нарушение пластичности отмечается при мембранных дефектах эритроцитов (*наследственный микросфероцитоз*), изменении липидного состава мембран (при *циррозе печени*), аномалиях гемоглобина, ведущих к повышению вязкости внутриклеточной среды эритроцита (*серповидно-клеточная анемия*), наличии в цитоплазме включений эритроцитов (*бета-талассемия, альфа-талассемия*), преципитированного гемоглобина в виде телец Гейнца (*дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*). Накопление эритроцитов в селезеночной пульпе вызывает дальнейшую редукцию эритроцитарной поверхности — процесс «кондиционирования», — что еще больше ухудшает условия продвижения клеток через синусы селезенки, приводит к необратимой задержке и деструкции эритроцитов вследствие их фрагментации и фагоцитоза макрофагами.

Клиническая картина характеризуется умеренной желтушностью с лимонным оттенком и бледностью склер, слизистых оболочек и кожи, незначительной гепатомегалией и часто заметно увеличенной селезенкой. Длительность желтухи зависит от степени и скорости гемолиза, функционального состояния печени.

Гипербилирубинемия связана в основном с накоплением свободного (непрямого) билирубина в крови при нормальных значениях трансаминаз, холестерина и щелочной фосфатазы. В анализах крови отмечаются анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз.

Аутоиммунным гемолитическим желтухам свойственны, наряду с желтухой, лейкоцитозом, значительно увеличенная СОЭ, присутствие антител к эритроцитам, которое обнаруживается с помощью прямой и непрямой реакции Кумбса. При врожденном микросфероцитозе снижена осмотическая резистентность эритроцитов, часто рано развивается калькулезный холецистит. При талассемии отмечаются значительная спленомегалия и аномальный гемоглобин А2 или F.

Диагностика проводится на основании желтухи, когда поднимается преимущественно непрямой билирубин в сыворотке крови. Уровень его повышения зависит от активности гемолиза и способности гепатоцитов к образованию прямого билирубина и его экскреции. Если уровень прямого билирубина (связанного) в сыворотке крови нормальный, то билируинурия отсутствует, ведь через неповрежденный почечный фильтр проходит только прямой билирубин. В моче и кале содержится увеличенное количество уробилина и стеркобилина.

Таким образом, повышенный гемолиз независимо от его этиологии всегда приводит к характерной клинической триаде:

- 1) анемии;
- 2) желтухе с лимонным оттенком;
- 3) спленомегалии.

ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ЖЕЛТУХИ

Печеночные желтухи обусловлены поражением гепатоцитов и, по некоторым данным, холангиол. По ведущему механизму можно выделить несколько вариантов печеночных желтух. В одних случаях данный синдром связан с нарушением экскреции и захвата билирубина, его регургитацией. Это наблюдается при печеночно-клеточной желтухе, остром и хроническом гепатитах, остром и хроническом гепатозе, циррозе печени. В других случаях нарушаются экскреция билирубина и регургитация его. Подобный тип отмечается при холестатической желтухе, холестатическом гепатите, первичном билиарном циррозе печени, идиопатическом доброкачественном возвратном холестазе, при печеночно-клеточных поражениях. В основе желтух может лежать нарушение конъюгации и захвата билирубина. Это отмечается при энзимопатической желтухе при синдромах Жильбера, Криглера–Найара. Печеночная желтуха может быть связана с нарушением экскреции билирубина, например при синдромах Дабина–Джонсона и Ротора.

Дифференциальная диагностика печеночных желтух — один из трудных моментов врачебной практики, так как число заболеваний, протекающих с такими желтухами, достаточно велико. Причиной печеночных желтух могут быть как инфекционные, так и неинфекционные болезни.

Среди инфекционных болезней печеночная желтуха чаще всего обусловлена вирусными гепатитами. При проведении дифференциальной диагностики желтух, протекающих с признаками инфекционного процесса, прежде всего, необходимо исключить у пациента вирусный гепатит. Для исключения острого вирусного гепатита имеет значение сопоставление выраженности лихорадки и других проявлений общей интоксикации со степенью поражения печени.

Вирус гепатита А обладает прямым повреждающим действием на клетки печени. Иммунная реакция в ответ на попадание вируса обычно адекватна, что и обуславливает редкость тяжелых форм заболевания и отсутствие перехода в хронический гепатит. Вирус гепатита В не обладает прямым цитопатогенным действием, но инкорпорирование вирусов или их частиц в мембраны печеночных клеток вызывает развитие клеточной цитотоксической реакции, которая направлена против клеточной оболочки и может приводить к некрозу печеночных клеток. Полный зрелый вирус гепатита В имеет 3 антигенные системы. В наружной оболочке вируса

содержится поверхностный антиген (HbsAg), во внутренней — 2 антигена: HbeAg локализуется в цитоплазме гепатоцита, но не проникает в ядро, HbcAg (от латинского cor — сердцевина, ядро) проникает в ядро гепатоцита. Последний никогда не обнаруживается в крови, где можно выявить лишь антитела к нему. HbsAg способен образовывать с антителами иммунные комплексы, которые могут циркулировать в крови. Именно наличие циркулирующих иммунных комплексов при хроническом гепатите обуславливает наличие целого ряда системных проявлений. Вирусный гепатит С вызывается вирусом, относящимся к семейству флавириусов. Передача вируса происходит через переливание инфицированной крови и при половых контактах. Развитие гепатита D возможно лишь при одновременном наличии гепатита В.

Клиническая картина в значительной мере дополняется признаками основного заболевания печени. При остром вирусном гепатите беспокоят тупые боли в правом подреберье, лихорадка, общая интоксикация, артралгии, увеличение размеров печени и селезенки, имеются лабораторные данные об активности воспалительного процесса, маркеры вирусных гепатитов. Паренхиматозная желтуха обычно оранжево-желтого цвета. Желтушный период при вирусных гепатитах является разгаром заболевания. При вирусном гепатите А желтуха нарастает быстро, в течение недели, при гепатите В — достигает максимума на 2–3 нед. При появлении желтухи ряд преджелтушных симптомов (разбитость, ломота, катаральные явления, артралгии) значительно уменьшаются. Гепатит С отличается коротким преджелтушным периодом — до 7–8 дней, протекает относительно легко, со скудной симптоматикой. Начинается с ухудшения аппетита, слабости. Появление желтухи не сопровождается ухудшением самочувствия. На коже в результате кровоизлияний могут быть синяки (геморрагический синдром). Для больных с паренхиматозной желтухой не характерен кожный зуд, так как несмотря на нарушение синтеза желчных кислот из-за повреждения клеток печени, обеспечивается достаточная эвакуация желчи по желчным канальцам, холангиолам и протокам. Моча приобретает темный желто-зеленый цвет из-за наличия связанного билирубина, который проникает через почечный барьер. Кал становится светлее, поскольку меньше билирубина выделяется печенью в кишечник.

Дифференциально-диагностическими признаками паренхиматозной желтухи у больных с вирусным гепатитом являются наличие в анамнезе факторов риска (контакт с больными гепатитом, наличие операций, гемотрансфузий, повторных инъекций и других манипуляций, связанных с нарушением кожных покровов и слизистых оболочек), гепатомегалия, лабораторные показатели острого инфекционного процесса (резкое повышение трансаминаз в разгар болезни, особенно аланиновой, гипербилирубинемия за счет связанной фракции, повышение активности

альдолазы, тимоловой пробы). Достоверными критериями вирусного гепатита служат выявление в сыворотке крови антител к вирусу гепатита А, нарастание титра антител класса иммуноглобулинов G, M, серологических маркеров гепатитов В, С, D.

Гепатиты, вызванные энтеро- и аденовирусами, вирусом Эпштейна–Барр. Ведущими в клинической картине являются общие симптомы энтеровирусной инфекции. Вовлечение печени в патологический процесс проявляется гепатомегалией, желтухой и отклонением функциональных проб. Наряду с незначительной желтухой и гепатомегалией закономерны наличие конъюнктивита и увеличение лимфатических узлов, особенно шейных, поражение верхних дыхательных путей и легких. Учитывается обнаружение вирусных антигенов и антител к ним, в биоптатах печени преобладают мезенхимально-клеточные элементы.

Инфекционный мононуклеоз. Инфекционное заболевание вирусной этиологии. Передается воздушно-капельным путем, контагиозность невысокая. Характерны ангина, лихорадка и лимфаденопатия. Гепатит бывает субклиническим, желтуха слабо выражена, незначительно увеличена печень. В крови — лейкоцитоз, моноцитоз, атипичные мононуклеары, небольшое повышение активности трансаминаз.

Острый алкогольный гепатит может протекать с выраженной желтухой. Кроме билирубинемии у больных наблюдаются признаки портальной гипертензии, явления печеночно-клеточной недостаточности, возможное сочетание с жировым стеатозом, хроническим гепатитом, циррозом печени. Больных беспокоят слабость, недомогание, снижение аппетита, тошнота, горечь во рту, повышение температуры. Печень увеличена, болезненна. В крови обнаруживаются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, гипербилирубинемия, умеренное повышение трансаминаз, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, гиперхолестеринемия.

Псевдотуберкулез довольно часто протекает в виде желтушной формы. Увеличение печени, лабораторные признаки гепатита не отличаются от таковых при других желтухах инфекционной природы. Для диагностики имеют значение: высокая лихорадка, выраженные симптомы общей интоксикации, появление «скарлатиноподобной» мелкоочечной сыпи на коже, мезаденит и терминальный илеит. Диагноз подтверждается реакцией агглютинации и выделением псевдотуберкулезного микроба из испражнений.

Лекарственный гепатит возникает в результате токсико-аллергического воздействия на печень определенного лекарственного средства. Известно достаточно много лекарств, вызывающих повреждение печени, которое обусловлено преимущественно извращенной реакцией организма на введение препарата. К ним относятся туберкулостатические, психо-

фармакологические средства, некоторые антибиотики, сульфаниламиды, цитостатики, анаболические стероиды, женские половые гормоны, сахароснижающие, некоторые противоревматические и другие средства. В сыворотке выявляются гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы. Ведущими в диагностике являются указания на употребление медикаментов, сочетание гепатита с проявлениями лекарственной болезни — сыпи, зуда, лихорадки, артралгии, эозинофилии.

Токсические гепатиты могут развиваться не только после приема лекарственных препаратов, но и в результате профессиональных вредностей: при отравлении техническими жидкостями, например, окислителями на основе азотной кислоты, гидразином и его производными, хлорэтаном, этиленгликолем.

При **циррозе печени** в начальной и развернутой стадиях желтуха выражена слабо. В клинической картине преобладают другие проявления цирроза печени: телеангиэктазии в области лица и плечевого пояса, эритема ладоней, побледнение ногтей (признак низкого уровня сывороточного альбумина), деформация концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек, кровоточивость слизистой оболочки носа и десен, подкожные петехии и кровоизлияния, атрофия скелетной мускулатуры, усиленный венозный рисунок на животе. При данном заболевании печень небольших размеров с плотным краем, селезенка значительно увеличена, может быть асцит. Моча темная, кал обесцвечен. Отмечается изменение белкового состава крови: снижение уровня альбуминов и повышение глобулинов (особенно гамма-глобулинов). Снижены показатели сулемовой пробы, умеренно повышена активность сывороточных ферментов (АСТ, АЛТ, альдолазы, щелочной фосфатазы).

В терминальной стадии цирроза больные истощены, развивается желтуха с признаками тяжелой печеночно-клеточной недостаточности, геморрагическим синдромом, лихорадкой. Асцит увеличивается и плохо поддается терапии. Возникают кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Диагностическими признаками желтухи, вызванной циррозом печени, является наличие портальной гипертензии, асцит, варикозное расширение вен, перенесенный вирусный гепатит В, злоупотребление алкоголем.

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ЖЕЛТУХИ

Гипербилирубинемии, или желтухи, обусловленные генетическими дефектами ферментов печени, участвующих в элиминации из плазмы и глюкуронировании свободного билирубина, называются ферментопатическими и относятся к **конституциональным**. Обычно они протекают без поражения печени и гемолиза, не сопровождаются потерей трудоспособ-

ности и не заканчиваются летальным исходом. К наследственным гепато-зам относят синдромы Жильбера, Криглера–Найяра, Дабина–Джонсона и Ротора.

Среди ферментопатических билирубинемий наиболее распространен синдром Жильбера и примыкающий к нему синдром Калька (постгепатитный вариант синдрома Жильбера). Синдром Жильбера возникает вследствие нарушения захвата свободного билирубина и его связывания с глюкуроновой кислотой из-за дефицита фермента глюкуронилтрансферазы. Синдром Жильбера чаще встречается у мужчин молодого возраста. Первое проявление заболевания — умеренно выраженная интермиттирующая желтуха. Отмечена избирательная желтушность кожи лица, носогубного треугольника, ладоней, подошв и подмышечных ямок. Она возникает или усиливается после физического или умственного перенапряжения, интеркуррентного заболевания, приема алкоголя. Печень и селезенка не увеличены. К **диагностическим критериям** (табл. 1) относятся интермиттирующая желтуха, умеренное повышение свободного билирубина при нормальных размерах печени и функциональных печеночных пробах. Для диагностики синдрома Жильбера используют провокационные пробы с применением никотиновой кислоты. При проведении пробы вначале исследуют билирубин сыворотки крови утром натощак (исходные данные), далее вводят внутривенно 5 мл 1%-ного раствора никотиновой кислоты, через 5 ч проводят контрольное исследование. В случае синдрома Жильбера отмечается 2–3-кратное повышение содержания билирубина по сравнению с нормой.

Другие формы конституциональных желтух встречаются редко, в основном у новорожденных и грудных детей.

Таблица 1

Дифференциально-диагностические различия конституциональных желтух

Признаки	Синдром			
	Жильбера	Криглера–Найяра	Дабина–Джонсона	Ротора
Начало заболевания	В подростковом и молодом возрасте	В период новорожденности	В подростковом и молодом возрасте	Часто в детском возрасте
Патогенез	Нарушение захвата гепатоцитом билирубина и снижение его превращения в конъюгированный глюкуронид билирубина в связи со снижением активности глюкуронилтрансферазы	Полная или почти полная неспособность печени конъюгировать билирубин вследствие дефекта глюкуронилтрансферазы	Нарушение экскреторной функции печени, обратное поступление конъюгированного билирубина из гепатоцита в кровь	Нарушение экскреции билирубина гепатоцитами и поступление конъюгированного билирубина в кровь

Признаки	Синдром			
	Жильбера	Криглера–Найяра	Дабина–Джонсона	Ротора
Повышение билирубина в сыворотке крови	Преимущественно неконъюгированного	Только неконъюгированного	Преимущественно неконъюгированного или в равной степени конъюгированного и неконъюгированного	Преимущественно конъюгированного или в равной степени конъюгированного и неконъюгированного
Билирубинурия	–	–	+	+
Бромсульфаленовая проба	Норма	Норма	Позднее повторное повышение содержания конъюгированной краски в крови	Повышенная задержка краски в крови через 45 мин
Оральная холецистография	Нормальная	Нормальная	Отрицательная	Нормальная
Поражение нервной системы	Не характерно	Очень характерно	Не характерно	Не характерно
Гистологические данные биоптатов	Норма или жировая дистрофия, отложение пигмента липофусцина	Норма или жировая дистрофия, перипортальный фиброз	Наличие большого количества темнокоричневого пигмента	Норма

МЕХАНИЧЕСКИЕ ЖЕЛТУХИ

При данном виде желтухи также увеличивается уровень прямого билирубина, что обусловлено нарушением оттока желчи по внепеченочным желчным протокам. Таким образом, обтурационная желтуха — следствие закупорки желчных протоков, что представляет собой патологическое состояние, которое не имеет однородных этиологических факторов. В патогенезе ключевым моментом является нарушение оттока желчи. Желчь не втекает в желудочно-кишечный тракт, следовательно, не происходит нормального всасывания и переваривания.

Обтурация происходит за счет:

- камня;
- опухоли;
- рубцовой стриктуры протоков.

При опухоли наблюдаются ахолия, холемия. При закупорке камнями присоединяется инфекция (холангит), что отягощает течение обтурационной желтухи. Наблюдается синдром Шарко, или триада Шарко, — желтуха, сопровождающаяся увеличением печени, болью, лихорадкой. Это острое состояние связано с закупоркой. Застой желчи, закупорка и инфекция являются ведущими моментами. В тяжелых случаях может развиваться сепсис, при котором появляется пентада Рейнольда: триада Шарко + гипотония и спутанное сознание, т. е. речь идет о билиарном септическом шоке. Чаще всего камни вентильные. В крови — лейкоцитоз, ускорение СОЭ, сдвиг формулы влево, анемия. В моче — желчные пигменты. Кал не окрашен, но при вентильном камне может принимать другой оттенок. В биохимическом анализе крови щелочная фосфатаза не увеличена. Паренхиматозных поражений нет.

При закупорке опухолью отмечается скудная клиника, выявляется симптом Курвуазье — увеличенный безболезненный желчный пузырь. Данный симптом связан с закупоркой дистальных отделов желчных путей и встречается при раке головки поджелудочной железы. Однако если опухоль высокой локализации (рак желчного пузыря, пузырного протока), то симптома Курвуазье не будет. При такой локализации наблюдается синдром блокады доли печени: длительная обтурационная желтуха, а билирубинемия — не более 170 мкмоль/л. Происходит закупорка одного из печеночных протоков (правого или левого). Если имеется рак головки поджелудочной железы, то билирубинемия достигает 300–500 мкмоль/л. В клиническом анализе крови при опухоли может быть незначительное увеличение СОЭ. Повышен прямой билирубин. Щелочная фосфатаза и пирувиноградная фосфатаза не изменены.

Холедохолитиаз (как основная причина механической желтухи) возникает при прохождении желчного камня из пузыря в общий проток или при задержке камня, незамеченного при холангиографии или исследовании общего протока. Камни в общем желчном протоке могут быть одиночными и множественными. Их выявляют при холецистэктомии в 10–20 % случаев. После удаления желчного пузыря возможно образование камня в общем протоке, особенно при наличии стаза, вызванного обструкцией протока. Камни в холедохе находят приблизительно в 10–25 % случаев холецистолитиаза. Большинство конкрементов попадает в холедох из желчного пузыря.

Клиническая картина включает в себя жалобы на коликообразные боли в правом подреберье с иррадиацией вправо и в спину, повышение температуры, головную боль, ознобы, желтуху, зуд. При латентном холедохолитиазе больной не жалуется или отмечает только тупую боль под правой реберной дугой. При диспепсической форме холедохолитиаза

возникают давящие боли под правой реберной дугой или в надчревной области, тошнота, отрыжка, газы и непереносимость жиров.

Наблюдается желтушность кожных покровов. При вентильных камнях желтуха может быть временной: при уменьшении воспаления, отечности холедоха камень выходит, и желчеотделение восстанавливается.

При пальпации живота определяется болезненность в правом подреберье, при холангитической форме — увеличение печени, умеренная болезненность.

К **диагностическим критериям** механической желтухи относят наличие желчнокаменной болезни, приступы холецистита в анамнезе, жалобы, характерные для печеночной колики (см. выше), увеличение содержания билирубина, преимущественно прямого, щелочной фосфатазы и трансаминаз. Для уточнения диагноза назначают ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, желчных протоков (камни холедоха), чрескожную, чреспеченочную холангиографию или радиоизотопное исследование, компьютерную томографию (визуализация камней холедоха).

Дифференциальная диагностика желтух и схема диагностического поиска

В табл. 2 приведены дифференциально-диагностические признаки паренхиматозной, механической и гемолитической желтух.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Желтуха		
	паренхиматозная	механическая	гемолитическая
Анамнез	Контакт с токсическими веществами, больными желтухой, инфекционными заболеваниями (мононуклеоз), злоупотребление алкоголем	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
Окраска кожи	Оранжевая, желтая	Зеленый оттенок, желто-серый	Бледно-желтая с лимонным оттенком
Интенсивность желтухи	Умеренно выраженная	От умеренно выраженной до резкой	Небольшая
Кожный зуд	Неустойчивый	Устойчивый	Отсутствует
Тяжесть в области печени	Часто в ранней стадии болезни	Редко, исключая острый холецистит	Нет
Размеры печени	Увеличенные, нормальные, уменьшенные	Увеличенные	Нормальные, могут быть умеренно увеличенными
Боли в области печени	Редко	Часто	Нет
Размеры селезенки	Часто увеличенные	Обычно неувеличенные	Увеличенные

Показатели	Желтуха		
	паренхиматозная	механическая	гемолитическая
Цвет мочи	Темный (наличие связанного билирубина)	Темный (наличие связанного билирубина)	Нормальный. Может быть при высокой уробилируинурии
Содержание уробилина в моче	Может отсутствовать короткий период, в дальнейшем чрезмерно или умеренно повышено	Отсутствует при полной закупорке	Резко повышено
Цвет кала	Бледный (снижен стеркобилин, повышено количество жира)	Бледный (нет стеркобилина, повышено количество жира)	Нормальный или темный (повышено содержание стеркобилина)
Функциональные пробы печени	Повышено содержание связанного и свободного билирубина. Повышение активности не только трансаминаз, но иногда щелочной фосфатазы. Осадочные пробы положительные. Повышен коэффициент «железо/медь» сыворотки	Высокое содержание связанного билирубина в крови. Повышение активности щелочной фосфатазы. Положительная проба Иргля, осадочные пробы отрицательные	Повышенное содержание свободного билирубина в крови, осадочные пробы отрицательные, активность щелочной фосфатазы не изменена
Специальные тесты	Биопсия печени, лапароскопия, радиоизотопное исследование с бенгальским розовым или коллоидным золотом, бромсульфалеиновая проба	Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта и желчных путей. Лапароскопия, биопсия печени. Чрезкожная внутривнутрипеченочная холангиография. Сканирование печени, гепатография. Определение скрытой крови в кале, диастаза крови и мочи, амилазы	Реакция Кумбса, определение резистентности эритроцитов, выявление тепловых и холодных антител в сыворотке, определение гаптоглобина, электрофорез гемоглобина

Желтушное окрашивание кожи — достаточно заметный признак заболевания, который обращает на себя внимание и самого больного и окружающих. В первую очередь необходимо исключить другие причины окрашивания кожи в желтый цвет (прием акрихина, воздействие профессиональных красителей, употребление больших количеств моркови и др.). В данной ситуации пациент не предъявляет жалоб, чувствует себя здоровым человеком, билирубин — в пределах нормы.

Дифференциальную диагностику желтухи необходимо начинать с лабораторного определения концентраций в сыворотке крови общего билирубина и его фракций, трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Когда установлено, что у больного действительно имеет место желтуха, наступает более сложный этап дифференциальной диагностики, так как причин возникновения заболевания довольно много и генез его неоднозначен. Желтуха может быть обусловлена повышенным гемолизом эритроцитов, поражением печени, холестазом или сочетанием этих факторов. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать особенности нарушений отдельных звеньев пигментного обмена. По патогенезу выделяют надпеченочные, печеночные и подпеченочные желтухи. При проведении дифференциальной диагностики важно определить принадлежность желтухи к той или иной группе, а затем проводить диагностику внутри группы.

Больным с гипербилирубинемией за счет свободного билирубина для диагностики гемолитических нарушений проводят соответствующие гематологические исследования, включая определение морфологии и свойств эритроцитов, а также количества ретикулоцитов. Важным клиническим признаком является отсутствие ахолии и выявление плейохромии желчи и темной окраски мочи и кала. Содержание в них уробилиногенов повышено. Желтушность кожи и склер умеренная, кожа бледная (анемия в результате гемолиза). Печень и селезенка могут быть увеличенными, но функция печени существенно не нарушена. В периферической крови отмечают тенденция к анемизации, увеличение количества ретикулоцитов — как показатель усиления регенерации эритроцитов. Иногда выявляется изменение формы эритроцитов (макроцитоз, микросфероцитоз, серповидные эритроциты и др.).

В тех случаях, когда признаки гемолиза не обнаруживаются, необходимо учитывать возможность конституциональной желтухи, обусловленной нарушенной элиминацией билирубина из организма при отсутствии каких-либо данных, свидетельствующих о поражении печени. Наиболее распространенным врожденным заболеванием, приводящим к желтухе за счет повышения концентрации в крови свободного (несвязанного) билирубина, является синдром Жильбера. Для данного заболевания характерно 2–3-кратное повышение билирубина в течение 3 ч после внутривенного введения 2 мл 1%-ного раствора никотиновой кислоты. Диагностика синдрома Жильбера имеет важное значение, поскольку эпизоды желтухи при нем возникают в течение всей жизни.

При проведении дифференциальной диагностики печеночных желтух большое значение имеют наличие или отсутствие признаков острого инфекционного процесса (лихорадка, признаки общей интоксикации, эпидемиологические данные), указание в анамнезе на употребление гепато-

тропных токсических веществ (алкоголя и его суррогатов, противотуберкулезных средств, производных фенотиазина и др.), технических жидкостей (дихлорэтана, этиленгликоля и др.), возможное воздействие профессиональных вредностей (работа с окислителями на основе азотной кислоты и др.). При расспросе больного необходимо внимательно проследить каждый этап развития болезни. Учитывается, что при вирусных гепатитах повышение температуры тела и другие признаки инфекционного токсикоза выражены нерезко, и в начальных стадиях при появлении желтухи температура тела нормализуется, признаки общей интоксикации выражены слабо.

Для подтверждения вирусного гепатита необходимо исследовать содержание в крови антител к антигену гепатита А, Ig М, поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) и антиядерных антител. Выбор специальных методов исследования зависит от клинического течения заболевания.

Механические желтухи делятся на внутри- и внепеченочные и связаны с уменьшением или отсутствием поступления желчи в кишечник.

Внепеченочные желтухи сопровождаются триадой клинических признаков: обесцвеченным стулом, темной мочой и зудом кожи. Обструкция внепеченочных желчных ходов возникает при желчнокаменной болезни, опухолях, располагающихся внутри или снаружи внепеченочной желчевыводящей системы, прежде всего, при раке головки поджелудочной железы. Первым проявлением обструкции желчевыводящих путей может быть желтуха; при этом выявляются недомогание, быстрая утомляемость, необъяснимое снижение массы тела, тошнота. Обструкция холедоха обычно протекает с клиническими симптомами желчнокаменной болезни, однако у некоторых больных могут быть «немые» камни желчного пузыря. Клинические симптомы у таких пациентов отсутствуют до тех пор, пока камень не застревает в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Коликообразные боли в правом верхнем квадранте живота, сопровождающиеся повышением содержания билирубина и высокими концентрациями трансаминаз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, являются показанием для исследования внепеченочной желчевыводящей системы. Ультразвуковое исследование, транспеченочная холангиография с использованием тонкой иглы или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, компьютерная томография позволяют визуализировать анатомическое строение внепеченочной желчевыводящей системы и провести дифференциальную диагностику на основании более объективных данных.

Внутрипеченочный холестаз обычно проявляется зудом кожи и желтухой, а при лабораторном исследовании — ростом связанного билирубина с билирубинурией, повышением уровня сывороточной щелочной фосфатазы при нормальных показателях трансаминаз. Сывороточные

желчные кислоты достигают очень высокого уровня вплоть до появления клинических симптомов или подъема активности щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови. Острый внутripеченочный холестаз может быть вызван проведением эстрогенной терапии, а также возникнуть у некоторых женщин при беременности. Хронический холестаз развивается при таких заболеваниях, как первичный, вторичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, при новообразованиях в печени, а также при приеме некоторых лекарственных препаратов.

Задания для самостоятельной работы

Самостоятельная работа студента осуществляется в палатах с тематическими больными. Для успешного выполнения целевых задач студенту необходимо проявить максимум активности и готовности в овладении темой занятия. В процессе самостоятельной работы с материалом студенту необходимо составить перечень вопросов, которые недостаточно освещены в доступной для него литературе, либо сложно объяснены. В начале занятия студент должен получить у преподавателя полную информацию по заранее подготовленным вопросам.

Для обеспечения активного восприятия студентами учебного материала и заинтересованности к обсуждаемой теме преподаватель стимулирует дискуссию и устраивает перекрестный опрос, во время проведения которого комментирует и исправляет ошибки и неточности, допущенные студентами при ответе.

Приступая к постановке задач, которые будут решаться студентами в процессе занятия, преподаватель подчеркивает актуальность разбираемой темы для практического здравоохранения. Такое привлечение внимания способствует сознательному усвоению студентами необходимых знаний и навыков.

Самый важный этап самостоятельной работы студента — это работа в палатах с конкретными больными по теме занятия. Преподаватель должен иметь список больных, которых будут осматривать студенты.

Во время самостоятельной работы студентов с больными преподаватель постоянно находится в отделении и следит за работой учащихся, а при необходимости немедленно решает возникшие проблемы.

Самоконтроль усвоения темы

I. Прямой (связанный) билирубин образуется:

- А. При соединении свободного билирубина с глюкуроновой кислотой.
Б. При распаде эритроцитов.
В. Из гематоидина через стадию биливердина.

Ответ: А.

II. Нормальные показатели общего билирубина в сыворотке крови составляют (мкмоль/л):

- А. 3,5–5,5.
Б. 4,2–8,2.
В. 3,4–20,5.
Г. 8,5–36,2.

Ответ: В.

III. Верхняя граница нормы для свободного (несвязанного) билирубина (мкмоль/л):

- А. 20,5. Б. 17,1. В. 5,5. Г. 25,5.

Ответ: Б.

IV. Установите соответствие:

1. Гемолитическая желтуха.	А. Вторичный билиарный цирроз печени.
2. Паренхиматозная желтуха.	Б. Синдром Жильбера.
3. Конституциональная желтуха.	В. Острый алкогольный гепатит.
4. Механическая желтуха.	Г. Талассемия.

Ответ: 1 – Г, 2 – В, 3 – Б, 4 – А.

V. Паренхиматозная желтуха характеризуется:

- А. Увеличением печени.
Б. Кожным зудом.
В. Темным цветом мочи.
Г. Нормальным уровнем трансаминаз.

Ответ: А, В.

VI. Холестатическая желтуха характеризуется:

- А. Бледностью кожных покровов с лимонным оттенком.
Б. Желтухой с зеленоватым оттенком, зудом.
В. Желтухой с оранжевым оттенком.
Г. Серо-землистым оттенком кожных покровов.

Ответ: Б.

VII. Гемолитическая желтуха проявляется:

- А. Повышением трансаминаз, прямого билирубина, зудом.
- Б. Анемией, ретикулоцитозом, повышением непрямого билирубина.
- В. Повышением билирубина, значительным ростом трансаминаз, HBsAg.
- Г. Повышением непрямого билирубина, нормальными показателями трансаминаз.

Ответ: Б.

VIII. Лихорадка, признаки общей интоксикации, эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии:

- А. Первичного рака печени.
- Б. Обтурационной желтухи.
- В. Инфекционного гепатита.
- Г. Лекарственного гепатита.

Ответ: В.

IX. Увеличение 2–3-кратное билирубина после внутривенного введения 2 мл 1%-ного раствора никотиновой кислоты свидетельствует:

- А. Об аутоиммунном гепатите.
- Б. Циррозе печени.
- В. Синдроме Жильбера.
- Г. Наследственном микросфероцитозе.

Ответ: В.

Литература

Основная

1. *Внутренние болезни* : учеб. В 2 т. Т. 2 / под ред. Н. А. Мухина, В. С. Моисеева, А. И. Мартынова. М. : ГОЭТАР-Медиа, 2006. С. 641–680.
2. *Справочник терапевта* / сост. и редкол. : Г. П. Матвейков [и др.]. Минск : Беларусь, 2000. С. 393–495.

Дополнительная

1. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*. В 2 т. Т. 2 / под ред. В. С. Камышникова. Минск : Беларусь, 2000. 463 с.
2. *Алексеева, О. П.* Цирроз печени и его осложнения : учеб. пособие / О. П. Алексеева, М. А. Курьшева. Нижний Новгород : НГМА, 2004. 96 с.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Мотивационная характеристика темы	3
Определение желтухи и физиология обмена билирубина	4
Классификация	6
Гемолитические желтухи	7
Паренхиматозные желтухи	9
Конституциональные желтухи	12
Механические желтухи	14
Дифференциальная диагностика желтух и схема диагностического поиска.....	16
Задания для самостоятельной работы	20
Самоконтроль усвоения темы	21
Литература.....	22

Учебное издание

Гончарик Тамара Александровна

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЖЕЛТУХ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Э. Макаревич

Редактор Н. В. Тишевич

Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.03.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,12. Тираж 50 экз. Заказ 263.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.