



ФГБОУ ВО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ №5

**Методическая разработка
для преподавателя на тему:**

"Дифференциальный диагноз желтух"

Составлено на основании
унифицированной программы
последипломного обучения

Методическая разработка
обсуждена и утверждена
на заседании кафедры.

Составители разработки: доц. Крифари А.С.

Владикавказ

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА

Тема занятия: «Дифференциальный диагноз желтух»

Цель занятия: изучить пигментный обмен, освоить принципы дифференциальной диагностики основных видов желтух.

Темы фиксированных сообщений (докладов):

1. Пигментный обмен.
2. Характеристика синдрома желтухи.
3. Надпеченочная желтуха.
4. Печеночная желтуха.
5. Подпеченочная желтуха.
6. Диагностическая программа при печеночной и подпеченочной желтухе.
7. Принципы дифференциальной диагностики при желтухах.
8. Лабораторные и инструментальные исследования при различных видах желтух.

В фиксированных сообщениях и в активных выступлениях должен быть рассмотрен следующий круг вопросов:

1. Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Этот процесс является естественной составной частью постоянного обновления красной крови в организме.

Образование билирубина. Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в печени, селезенке и костном мозге посредством сложного комплекса окислительно-восстановительных реакций. Конечным продуктом распада является биливердин, не содержащий железа и белковой части. Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой, свободный билирубин. 3% сутки у человека распадается около 1 % циркулирующих эритроцитов с образованием 100—250 мг билирубина, при этом 5-20 % билирубина образуется из гемоглобина незрелых, преждевременно

разрушенных эритроцитов и из других гемсодержащих веществ. Это так называемый шунтовый, или ранний, билирубин.

Исследованиями с введением в организм радионуклидных предшественников гема (^{15}N - и ^{14}C -глицин) установлено, что большинство образующихся меченых желчных пигментов выявляется с калом в виде уробилина или стеркобилина в период между 90-м и 150-м днем после введения радионуклида, что соответствует продолжительности жизни эритроцитов.

Выявлено незначительное содержание меченого пигмента в кале сразу же после применения радионуклидного предшественника, составляющее от 10 до 20 % всей меченой пигментной экскреции, что соответствует раннему, или шунтовому, билирубину.

Значительно увеличивается образование раннего билирубина при болезнях, связанных с неэффективным эритропозом (железодефицитная анемия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластическая анемия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление). При этих состояниях количество раннего пигмента колеблется от 30 до 80 % всех желчных пигментов. Больные с этой патологией имеют значительно увеличенную фекальную уробилиногенную экскрецию как следствие увеличенного тотального желчного пигментного оборота, но без укорочения жизни эритроцитов периферической крови.

Существование второго неэритроцитного компонента раннего билирубина доказано с применением меченой аминолевулиновой кислоты, являющейся маркером гема из неэритроидных источников. Наиболее вероятным источником неэритроцитного гема служат печеночные протеиды: миоглобин, цитохромы, каталаза и триптофанпирролаза печени.

Экспериментально установлено, что печеночная часть раннего билирубина может увеличиваться после анестезии, применения фенobarбитала. Этим может объясняться повышение уровня сывороточного билирубина, часто наблюдаемое непосредственно после операции.

Обмен билирубина. Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина: захват билирубина из крови печеночной клеткой, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного

билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры. Перенос билирубина из плазмы в гепатоцит происходит в печеночных синусоидах.

Свободный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина в цитоплазматической мембране, внутриклеточные протеины захватывают билирубин и, возможно, ускоряют перенос билирубина в гепатоцит. Из цитоплазмы печени выделены 2 неспецифических связывающих протеина, обозначенных как Y- и X-протеины, которые, по-видимому, отвечают за большую часть внутриклеточного захвата билирубина. Протеин Y присутствует в печени в относительно большом количестве и связывает также другие органические анионы, такие как бромсульфалеин, метаболиты кортизона. Предполагают, что печеночная мембрана активно участвует в захвате билирубина из плазмы. В подтверждение этого приводятся данные об угнетении рифампицином печеночного повышения уровня билирубина раньше, чем включаются неспецифические связывающие протеины.

Непрямой билирубин в клетке переносится в мембраны эндоплазматической сети, где билирубин связывается с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется специфическим для билирубина ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой. Соединение билирубина с сильно поляризующей глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что и обеспечивает переход в желчь, фильтрацию в почках и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом. Образующийся пигмент называется связанным, или прямым, билирубином.

Тонкослойная газовая хроматография и спектроскопия позволили подтвердить первоначальную точку зрения о существовании 2 типов конъюгатов: диглюкуронида, в котором на 1 молекулу билирубина приходится 2 молекулы глюкуроновой кислоты (пигмент II) и моноглюкуронида, или соединения несвязанного билирубина и диглюкуронида (пигмент I). Многочисленными хроматографическими исследованиями показано существование конъюгатов билирубина с серной и фосфорной кислотами, но их физиологическое значение невелико.

Транспорт билирубина. Выделение билирубина в желчь представляет собой конечный этап обмена пигмента в печеночных клетках. В желчи обнаруживается лишь небольшое количество несвязанного билирубина, связывание требуется для экскреции пигмента печенью. О механизмах переноса билирубина из печени в желчь известно мало; определенную роль

играет градиент концентрации. Некоторые вещества конкурируют с билирубином за путь выделения в желчь и могут вызвать желтуху. К ним относятся анаболические стероиды с C_{17} -замещенным радикалом, рентгеноконтрастные препараты для холецистографии, бромсульфалеин. G. D. Raymond, J. T. Galambos (1971) при исследовании максимальной экскреции билирубина у человека показали, что печень способна выделить пигмента в 10 раз больше, чем его образуется в физиологических условиях. Таким образом, у здорового человека есть большой функциональный резерв для экскреции билирубина. При ненарушенном связывании переход билирубина из печени в желчь зависит от скорости секреции желчи. Предполагают, что экскреция билирубина находится под гормональным контролем, так как скорость выделения связанного билирубина уменьшается у гипопитуитарных животных и может быть нормализована гипопитуитарными гормонами или тироксином. Билирубин выделяется из печени в желчь с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и пластинчатого комплекса.

Образование фекальных желчных пигментов. Связанный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс (мицеллу) с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. С желчью билирубин выводится в тонкий кишечник. У взрослого человека кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием уробилиногена.

Около 10 % билирубина восстанавливается до уробилиногена на пути в тонкий кишечник во внепеченочных желчных ходах и желчном пузыре. Из тонкого кишечника часть образовавшегося уробилиногена всасывается через кишечную стенку, попадает в v. portae и током крови переносится в печень (так называемая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногена). В печени пигмент полностью расщепляется.

Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена (стеркобилиногена) варьирует от 47 до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола (у мужчин немного больше).

Установлено, что в норме только 50 % дневной продукции билирубина выявляется в виде фекального уробилиногена. Это несоответствие связано с различными превращениями билирубина в кишечнике и методическими трудностями его определения.

Мочевая экскреция желчных пигментов. Уровень уробилиногена в моче у здоровых людей невысок. Он может повышаться за счет увеличения фекального уробилиногена (стеркобилиногена) при гемолизе, а также при повышенном содержании связанного билирубина в плазме. Клиническое значение имеет то, что при нарушении функции печени уробилиноген может быть обнаружен в моче до того, как выявляется желтуха. При механической желтухе уробилиноген в моче отсутствует.

Билирубин в моче (желчные пигменты) появляется только при увеличении в крови связанного (прямого) билирубина.

2. Желтуха — это синдром, основным симптомом которого является пожелтение кожных покровов и склер из-за увеличения в крови содержания билирубина. Одновременно может отмечаться потемнение мочи и изменение цвета кала — от его посветления до обесцвечивания (при печеночной и подпеченочной желтухе) или, наоборот, потемнение (при надпеченочной желтухе).

Желтуха — один из синдромов, требующих дифференциально-диагностического поиска. В основе патогенеза желтухи лежит нарушение обмена билирубина, приводящее к появлению избыточного его количества в крови. На первом этапе обследования прежде всего можно предположить поражение печеночной ткани (паренхиматозная желтуха), заболевание внепеченочных желчных путей (подпеченочная или механическая желтуха) или повышенный гемолиз эритроцитов (надпеченочная или гемолитическая желтуха). Анамнестические данные, результаты объективного исследования в некоторых случаях позволяют установить правильный предварительный диагноз. Однако для окончательного определения характера желтухи необходимо использование ряда лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в определенной последовательности.

3. Надпеченочная (гемолитическая) желтуха обусловлена повышенным распадом эритроцитов или их незрелых предшественников. Следствием этого является повышенное образование билирубина, полностью вывести который печень не способна.

При гемолитических желтухах в крови отмечается увеличенное содержание в основном непрямого билирубина, хотя печень метаболизирует и выводит значительно большее, чем в норме, количество свободного пигмента. При массивном гемолизе гепатоцит не может экскретировать весь захваченный билирубин, вследствие чего в кровь возвращается и связанный

пигмент. Содержание билирубина сыворотки крови вне кризов не превышает 34—50 мкмоль/л (2—3 мг%), а в периоды кризов резко возрастает. Билирубин в моче не обнаруживается, содержание уробилиноидов в моче и кале является резко повышенным за счет стеркобилиногена.

Основными причинами надпеченочной желтухи служат наследственные и приобретенные гемолитические анемии. Кроме того, она может развиваться при болезнях, связанных с неэффективным эритропоэзом, при В12-дефицитной анемии, эритропоэтической порфирии, первичной шунтовой гипербилирубинемии и др.

Клиническое значение имеет разграничение гемолитических анемий с печеночной и подпеченочной желтухами. Гемолитическая желтуха различного генеза имеет ряд общих симптомов, позволяющих легко отличить ее от других видов желтух. К ним относятся: 1) умеренная желтушность склер и кожи наряду с более или менее выраженной бледностью; 2) увеличение селезенки; 3) отсутствие ахоличного кала; 4) увеличение числа ретикулоцитов в крови и повышенный костно-мозговой эритропоэз.

Наиболее достоверно о гемолизе позволяет судить укорочение продолжительности жизни эритроцитов по данным исследований с ^{52}Cr ; при внутрисосудистом гемолизе отличительными признаками являются повышение уровня свободного гемоглобина плазмы, гемоглобинурия и гемосилеринурия.

Выделяют 2 большие группы гемолитических анемий - наследственные и приобретенные.

В клинической практике при гемолитической желтухе наиболее часто дифференциальную диагностику следует проводить между различными формами аутоиммунных гемолитических анемий с наследственным микросфероцитозом. Диагностика основывается на выявлении нормоцитов и положительной пробе Кумбса при аутоиммунной гемолитической анемии, а при наследственном микросфероцитозе определяются, кроме последнего, снижение осмотической резистентности эритроцитов и отрицательная проба Кумбса.

4. Печеночная (паренхиматозная) желтуха обусловлена повреждением гепатоцитов и желчных капилляров, связана с расстройством функции печени, проявляющимся повышением содержания в сыворотке крови чаще всего прямого билирубина. В зависимости от механизма патологического процесса в гепатоците выделяют 3 вида печеночной желтухи: печеночно-клеточную, холестатическую и ферментопатическую.

Печеночно-клеточная желтуха — один самых частых признаков острых и хронических повреждений печени. Она может наблюдаться при остром вирусном гепатите (ОВГ), инфекционном мононуклеозе, лептоспирозе, токсических, лекарственных, алкогольных поражениях печени, хроническом гепатите (ХГ), циррозе, гепатоцеллюлярном раке. Ведущее значение в патогенезе имеет нарушение проницаемости и целостности мембран гепатоцитов с выходом прямого билирубина в синусоиды, а затем в кровяное русло.

Характерными являются умеренное или резкое повышение уровня общего билирубина в сыворотке крови с преобладанием прямой фракции, билирубинурия и повышение количества уробилиноидов в моче за счет уробилиногена при нормальном выделении стеркобилина с калом.

Клиническая картина складывается из яркой желтушной окраски кожи, внепеченочных знаков, равномерного увеличения печени, часто со спленомегалией, признаков печеночно-клеточной недостаточности. При хронических заболеваниях печени наряду с желтухой выявляют симптомы портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода, желудка, геморроидальных вен, выраженная венозная сеть в области передней брюшной стенки, асцит). При биохимическом исследовании крови обнаруживают признаки цитолиза гепатоцитов, увеличение содержания железа, гипергаммаглобулинемию, повышение показателей тимоловой и снижение сулемовой пробы, а также нарушение синтетической функции печени. Проводя диагностику при печеночно-клеточной желтухе, необходимо прежде всего исключить опасную для окружающих патологию — желтушную форму ОВГ. Для распознавания ОВГ необходимо помнить данные об эпидемиологии, клинических особенностях наиболее часто встречающихся в клинической практике форм заболевания.

ОВГ является инфекционным заболеванием, в основе которого лежат острые некрозы и воспаление печени, вызванные вирусами гепатита А, В, С, D, Е, G. Центральное место в клинической картине занимает поражение печени, независимо от вида вируса заболевание имеет циклическое течение.

Гепатит А

Эпидемиология. Основными путями распространения вирусного гепатита (ВГ) А являются алиментарный, контактно-бытовой и водный. Заболевание возникает спорадически или в виде эпидемий, максимальная заболеваемость приходится на осенне-зимний период. Наиболее часто в период

эпидемических вспышек болеют дети в возрасте от 3 до лет, что связано с низким санитарно-гигиеническим уровнем жизни на определенных территориях.

Инкубационный период продолжается от 2 до 6 нед.

Клинические проявления ВГ А зависят от возраста заболевшего: субклинические и стертые формы являются наиболее характерными у детей, в то время как в юношеском возрасте и у взрослых более часто встречаются желтушные формы.

Диагноз. В остром периоде болезни у всех больных образуются специфичные к вирусу А антитела класса IgM, являющиеся основными диагностическими маркерами. Затем их титр постепенно снижается, в крови в течение длительного времени определяются антитела класса IgG, и больные становятся невосприимчивыми к реинфекции.

Течение и прогноз. При инфекции НАV, как правило, наблюдается выздоровление. В редких случаях у взрослых отмечается клинический рецидив, обычно в течение первых 3 мес, напоминающий первичную атаку гепатита. Возможно развитие выраженного холестатического синдрома. Фульминантные формы встречаются в 0,1% случаев.

Гепатит В

Эпидемиология. HBV является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека. Основная доля заболеваний связана с инструментальным заражением (шприцы, иглы, зубохирургические инструменты, приборы и др.), значительно меньшая — с введением непроверенных на вирус гепатита В препаратов крови. Основным источником заражения являются носители HbsAg, больные ХГ В и реже ОБГ В.

К самым опасным контактным путям передачи инфекции относятся интимный (особенно половой) и родовой.

Искусственные пути передачи инфекции создаются при лечебно-диагностических манипуляциях, сопровождающихся нарушением кожных покровов и слизистых (инъекции, стоматологические процедуры, гинекологические и гастроэнтерологические обследования), если инструментарий недостаточно хорошо обработан. Эпидемия парентеральных гепатитов в России в последние годы обусловлена увеличением числа лиц, использующих внутривенное введение наркотических средств.

Особенно подвержены риску заражения лица, которым проводят гемодиализ, а также определенные социальные группы — гомосексуалисты, наркоманы, проститутки. К группе повышенного риска заражения HBV

относятся Медицинские работники, имеющие контакт с кровью и ее компонентами, в их числе персонал центров гемодиализа, хирурги, акушеры-гинекологи, гематологи, лаборанты, процедурные и операционные сестры.

Особенности клинической картины. Инкубационный период ОВГ В варьирует от 4 нед до 6 мес, составляя в среднем 50 дней.

Преджелтушный период характеризуется постепенным началом, отсутствием высокой температуры, но возможен субфебрилитет; артралгии, преимущественно по ночам, отмечаются у 20—30% больных. Характерными являются недомогания, слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение тяжести и тупые боли в правом подреберье. Уже в преджелтушном периоде отмечается повышенная активность трансаминаз сыворотки крови, можно обнаружить специфические маркеры HBV. У отдельных больных продромальные явления могут полностью отсутствовать, потемнение мочи и желтушность склер являются первыми симптомами заболевания.

Желтушный период протекает с выраженными и стойкими клиническими симптомами болезни: увеличивается слабость, тошнота, снижение аппетита достигает полной анорексии. Зуд кожи встречается у 20% больных. Желтуха достигает своего максимума на 2—3-й неделе. Моча остается темной, кал обесцвеченный. Печень увеличенная, несколько уплотненная, чувствительная при пальпации.

Клиническое течение ОВГ В является более переменным и продолжительным, чем ВГ А. Нередко наблюдаются внепеченочные проявления, включающие крапивницу и другие сыпи, артрит, а также, значительно реже, гломерулонефрит и васкулит. С HBV-инфекцией ассоциировано более 1/3 случаев узелкового периартериита.

Вместе с тем возможно развитие безжелтушного и субклинического вариантов.

Диагноз. HBsAg начинает определяться в сыворотке в период от 2 нед до 2 мес до клинических проявлений заболевания. Анти-HBc обнаруживаются приблизительно одновременно с клиническими симптомами и повышением уровня трансаминаз сыворотки. Первоначально в высоком титре выявляются анти-HBcIgM, которые персистируют в сыворотке от нескольких месяцев до 1 года; впоследствии доминируют анти-HBcIgG.

Маркеры активной репликации — HBeAg, ДНК-полимеразу и ДНК HBV — обычно можно выявить в сыворотке до повышения активности трансаминаз. Продолжительность наличия положительного HBsAg

варьирует в широких пределах: от нескольких дней до 2—3 мес; персистенция в течение нескольких месяцев и более может указывать на хронический процесс. Характерным является то, что HBsAg перестает определяться перед появлением анти-HBs. Эти антитела наблюдаются у 80—90% больных, особенно в период реконвалесценции, и указывают на относительный или абсолютный иммунитет. Их обнаружение свидетельствует об адекватном иммунном ответе на инфекцию.

Прогноз. По крайней мере 90% больных ОВГ В без сопутствующей патологии выздоравливают полностью с исчезновением HBsAg. Менее чем у 1% развивается массивный некроз печени, но это осложнение встречается более часто, чем при ВГ А. У 5—10% больных с сохраняющимся более 6—12 мес HBsAg имеется риск развития ХГ. У части больных ХГ может развиваться цирроз и первичный рак печени. Возможно бессимптомное носительство HBsAg.

Гепатит С

Эпидемиология. РНК HCV определяется в сыворотке инфицированных лиц, но в существенно более низких концентрациях, чем при ВГ В. Возбудитель обычно переносится при массивном заражении, например гемотрансфузиях, и существенно менее вероятными являются пути переноса, характерные для HBV-инфекции (перинатальный, половой, семейный контакты).

Риск заражения медицинских работников через случайные уколы иглами, инфицированными HCV, составляет от 4 до 10%. Инфицирование часто наблюдается при внутривенном введении наркотиков, у больных, находящихся на гемодиализе, и у пациентов, нуждающихся во введении продуктов плазмы. Возможно инфицирование реципиентов при трансплантации органов от HCV-позитивных доноров.

HCV является главной причиной посттрансфузионного гепатита; на его долю приходится до 70% всех случаев заболевания.

Клинические особенности. Инкубационный период после заражения составляет в среднем 5—7 нед, после чего наблюдается повышение активности трансаминаз и другие клинические проявления.

Для ОВГ С характерной является высокая удельная доля безжелтушных форм (более 80%), протекающих чаще всего бессимптомно.

Клинические симптомы и лабораторные показатели ВГ С неотличимы от других вариантов ОВГ. В целом ОВГ С протекает значительно легче, чем другие ОВГ.

Диагноз. Специфическими маркерами, подтверждающими наличие ОВГ С, являются антитела к вирусу гепатита С (анти-НСV), которые обнаруживаются в иммуноферментном анализе современными тест-системами начиная со 2—3-й недели болезни. Для выявления ложноположительных образцов используют радиоиммуноблот — анализ, обеспечивающий правильный результат более чем в 95% случаев.

Единственным абсолютно надежным тестом является выявление РНК ВГ С с помощью полимеразной цепной реакции.

Течение и прогноз. Острая НСV-инфекция только в редких случаях может быть причиной массивного некроза печени и фульминантной печеночной недостаточности. При этом НСV-инфекция приобретает хроническое течение значительно более часто, чем НВV-инфекция. Исходом заболевания у [% заболевших является развитие ХГ. Поздними осложнениями могут быть цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаз) наиболее часто наблюдается при острых лекарственных гепатитах вследствие приема аминазина, анаболических стероидов, андрогенов, сульфаниламидов, холестатической форме ВГ, токсических и алкогольных повреждениях, первичном билиарном циррозе. Редкие формы внутрипеченочного холестаза представлены идиопатическим доброкачественным рецидивирующим холестазом (синдром Саммерскилла), болезнью Кароли (врожденное расширение внутрипеченочных желчных протоков), первичным склерозирующим холангитом, холестазом беременных. Кроме того, холестатическая желтуха может возникать при тяжелом течении острых бактериальных инфекций и сепсисе, альвеококкозе и амилоидозе печени, саркоидозе, муковисцидозе и др. В ее основе лежат нарушения формирования желчной мицеллы и экскреции желчи непосредственно из гепатоцита или внутрипеченочных желчных протоков.

Холестатическая желтуха сопровождается повышением содержания в сыворотке крови как прямого, так и непрямого билирубина. Выделение уробилиновых тел с калом и мочой пониженное или отсутствует. Выявляется характерный клинико-биохимический симптомокомплекс: зуд кожи, повышение активности ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, у-

глутамилтранспептидаза, 5-нуклеотидаза, лейцинаминопептидаза), желчных кислот, холестерина.

Ферментопатическая желтуха обусловлена недостаточностью ферментов, ответственных за захват, конъюгацию или экскрецию билирубина. Гипербилирубинемия вызвана преимущественным нарушением одной из фаз внутрипеченочного обмена билирубина. Основной причиной ее являются синдромы Жильбера, Криглера—Найяра (II типа), Дабина—Джонсона, Ротора; к ней относят также некоторые виды лекарственной желтухи, сопровождающейся увеличением содержания непрямого билирубина.

5. Подпеченочная (механическая) желтуха развивается при препятствиях току желчи из желчных протоков в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Причинами ее являются: обтурация печеночного или общего желчного протока, ампулы большого сосочка ДПК конкрементами, опухолью, паразитами; рак поджелудочной железы (ПЖ), желчного пузыря, печени, ДПК; кисты и хроническое воспаление ПЖ, лимфогранулематоз, послеоперационное сужение общего желчного протока; атрезия (гипоплазия) желчных путей.

Для подпеченочной желтухи характерным является повышение содержания в сыворотке крови преимущественно прямого и в меньшей степени непрямого билирубина. Выделение уробилиновых тел с калом и мочой пониженное или отсутствует, выявляется билирубинурия.

Холедохолитиаз — наиболее частая причина подпеченочной желтухи, он составляет 20—30% всех случаев обтурации желчных путей. Локализация конкрементов при холедохолитиазе следующая: внутрипеченочные протоки — 5—10% случаев, общий желчный проток — 60—70%, ампула большого дуоденального сосочка — 15—25%.

При закупорке камнем общего желчного протока характерно появление желтухи вслед за болевым приступом, а при опухоли протока боль не влияет на интенсивность желтухи.

При закупорке камнем желтуха развивается в течение 1 сут после начала боли или потрясающего озноба, и эта временная зависимость имеет большое дифференциально-диагностическое значение. Боль в виде типичной колики локализуется в области правого подреберья с иррадиацией в правую лопатку или руку, хотя может быть и локальной, в отдельных случаях иррадиирует в левую руку, напоминая приступ стенокардии.

Застой желчи, как правило, приводит к холециститу и восходящему холангиту, поэтому при наличии камней общего желчного протока обычной является триада: боль, желтуха, лихорадка. Кожный зуд при этой желтухе наблюдается в 50% случаев. В отличие от опухоли длительная закупорка камнем редко бывает полной, поэтому реакция на уробилиновые тела и билирубин в моче, стеркобилин в кале может быть попеременно то положительной (вне болевого приступа), то отрицательной (во время приступа), а билирубин сыворотки хотя и достигает высоких значений, но редко превосходит 170 мкмоль/л (10 мг%).

Камни печеночного протока, как правило, вызывают ту же клиническую картину, что и камни общего желчного протока. При закупорке крупной ветви печеночного протока возможна механическая желтуха, наиболее часто неинтенсивная ввиду неполной закупорки.

Особенностью клинической картины при камнях пузырного протока является водянка желчного пузыря без желтухи. Желтуха возникает при камне, вклинивающемся в общий печеночный проток в области впадения его в пузырный проток. Камни большого дуоденального сосочка особенно часто сопровождаются полной обтурацией желчных путей и стойкой механической желтухой.

Таким образом, конкременты в различных отделах желчевыделительной системы могут обуславливать сходную клиническую картину. Для установления их локализации решающее значение имеет визуализация желчного дерева с помощью УЗИ, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) и в редких случаях чрескожной холангиографии. Холедохолитиаз часто осложняется инфекционным холангитом, стенозом сфинктера ампулы, индуративным панкреатитом, которые становятся непосредственной причиной механической желтухи. Рубцовое сужение большого дуоденального сосочка представляет собой частое осложнение холедохолитиаза и наблюдается у половины больных. Особенно большие диагностические трудности возникают при разграничении механической желтухи, вызванной хроническим индуративным панкреатитом, сопутствующим холедохолитиазу, и раком ПЖ. Четкие дифференциальные критерии отсутствуют. Точный диагноз устанавливают обычно после гистологического исследования.

Рубцовые стриктуры внепеченочных желчных протоков часто приводят к развитию механической желтухи. Обычно они возникают после операций (ранение стенки протока на ограниченном участке, полное пересечение, ис-

сечение участка стенки, полная или краевая перевязка). Диагностическое значение имеет не исчезающая после операции либо вновь развивающаяся стойкая механическая желтуха или желчный свищ, холангит.

Редкой формой хронического воспаления желчных протоков, приводящего к нарушению их проходимости, является диффузный и локализованный стенозирующий холангит. Диффузный стенозирующий холангит развивается вследствие врожденной атрезии внутри- и внепеченочных желчных протоков и сопровождается механической желтухой, перивисцеритом, билиарным циррозом печени. Дуоденоскопия с последующей холангиографией подтверждает диагноз.

Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны занимают значительное место среди причин подпеченочной желтухи; они ведут к механической желтухе в 55—75% случаев. Рак желчных путей и большого дуоденального сосочка развивается исподволь и часто без болей; боль редко бывает приступообразной, чаще она ноющая, умеренной интенсивности. При дифференциальной диагностике значительное место отводится увеличенному желчному пузырю, хотя этот признак не абсолютный. Наиболее часто (в 85% случаев) обнаруживают положительный симптом Курвуазье при раке большого дуоденального сосочка и ПЖ. Особое значение придается исследованию испражнений. Желтуха, начинающаяся без болей и с ахолическим стулом, вызывает подозрение на опухоль, а печеночная колика и окрашенный в первые дни стул являются характерными для механической желтухи, связанной с камнями протоков.

При опухоли общего желчного протока и большого дуоденального сосочка бывает продолжительная полная непроходимость с отрицательной реакцией на желчные пигменты в моче и кале и стабильной билирубинемией до 500 мкмоль/л (30 мг%).

Рак большого дуоденального сосочка, как правило, сопровождается повышением температуры тела, часто до фебрильных цифр, периодическим или постоянным. Кроме того, во многих случаях отмечается дегтеобразный стул или положительная реакция на кровь в кале.

Сдавление желчных протоков опухолью извне происходит при раке головки ПЖ, метастазировании рака из различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), первичном раке печени. Основным источником метастазов являются опухоли желудка и пищевода, ПЖ, желчных путей, толстой кишки.

Рак головки ПЖ сопровождается желтухой в 80—90% случаев. Большой желчный пузырь с полным закрытием общего желчного протока, выявляемый

пальпаторно или при лапароскопии, является характерным для рака головки ПЖ. В диагностике помогает рентгенологическое исследование ДПК, выявляющее дефект в ее медиальной стенке или препилорической области, а также УЗИ и сканирование ПЖ с селен-метионином.

Первичный рак печени более чем у половины больных развивается на фоне цирроза. Патогномоничным является развитие механической желтухи одновременно со стойким асцитом, рефрактерным к терапии. Существенную помощь в диагностике оказывают выявление α -фетопротеина, сканирование печени. Известны единичные случаи механической желтухи вследствие доброкачественных опухолей в области большого дуоденального сосочка. Правильная диагностика возможна во время операции после гистологического исследования. Сдавление желчных протоков может иметь место также при лимфогранулематозе, лейкозах, абсцессах печени.

6. Разграничение желтух может быть представлено в виде 2 основных этапов. Первый из них состоит в установлении механического характера желтухи, второй — в выяснении локализации обтурации и ее конкретной причины.

Для I этапа определенное значение имеют клинические данные и биохимические исследования, приведенные выше.

УЗИ играет роль отсеивающего теста в дифференциальной диагностике печеночной и подпеченочной желтух и его следует выполнять первым из инструментальных методов исследования. При указании на диффузное поражение печени и неизмененных желчных протоках наиболее вероятной является печеночная желтуха, причины которой могут быть определены с помощью биопсии печени. При отсутствии существенных причин, объясняющих желтуху, или расширении желчных протоков вслед за УЗИ проводят эзофагогастродуоденоскопию. С ее помощью определяют патологию верхних отделов ЖКТ: варикозное расширение вен пищевода, опухоли желудка, большого дуоденального сосочка и ДПК вследствие сдавления извне. Гастродуоденоскопия позволяет выявить рак большого дуоденального сосочка и ДПК, который может быть радикально удален хирургически. При этом необходимо провести биопсию, нормальные результаты которой не исключают рак, так как поражение может быть подслизистым. Кроме того, оценивают техническую возможность проведения РХПГ.

В настоящее время разработана эндоскопическая ультрасонография — один из наиболее информативных эндоскопических методов в исследовании желчно-панкреатической области. Это исследование является наиболее точным

для визуализации небольших конкрементов и желчных пробок в протоках. Однако необходимое оборудование дорогое и хрупкое, исследование занимает много времени.

Если при дуоденоскопии не выявлен дефект, то следует провести эндоскопическую РХПГ, позволяющую оценить желчные ходы и протоки ПЖ и выявить стеноз и камни общего желчного протока, рак ПЖ. При наличии обоснованного подозрения на рак ПЖ проводят селективную ангиографию, что помогает не только уточнить диагноз, но и определить возможности оперативного вмешательства. При неудавшейся РХПГ для уточнения причин обструкции может быть проведена чрескожная гепатохолангиография.

Лапароскопию применяют в тех случаях, когда перечисленные мероприятия не привели к определенной диагностике.

7. Принципы дифференциальной диагностики при желтухах представлены на схеме 1.

8. Скрининговое обследование

1. Исследование крови на общий билирубин и его фракции и мочи на уробилин, желчные пигменты, определение в кале стеркобилина.

2. Исследование крови на АлАТ, АсАТ, белковые фракции, щелочную фосфатазу, холестерин.

3. УЗИ брюшной полости (печень, портальная вена, поджелудочная железа, общий желчный проток, желчный пузырь, селезенка).

Дифференциально-диагностическое обследование

Подпеченочная желтуха

1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.
2. Компьютерная томография.
3. Динамическая гепатобилиосцинтиграфия.
4. Лапароскопия с прицельной биопсией печени.
5. Чрескожная чреспеченочная микрохолангиостомия с холангиографией.

Печеночная желтуха

1. Исследование маркеров вируса гепатита А, В, С, D и др.
2. Морфологическое исследование при пункционной биопсии печени.
3. Эзофагоскопия для выявления варикозного расширения вен пищевода.

Надпеченочная желтуха

1. Количество ретикулоцитов крови.

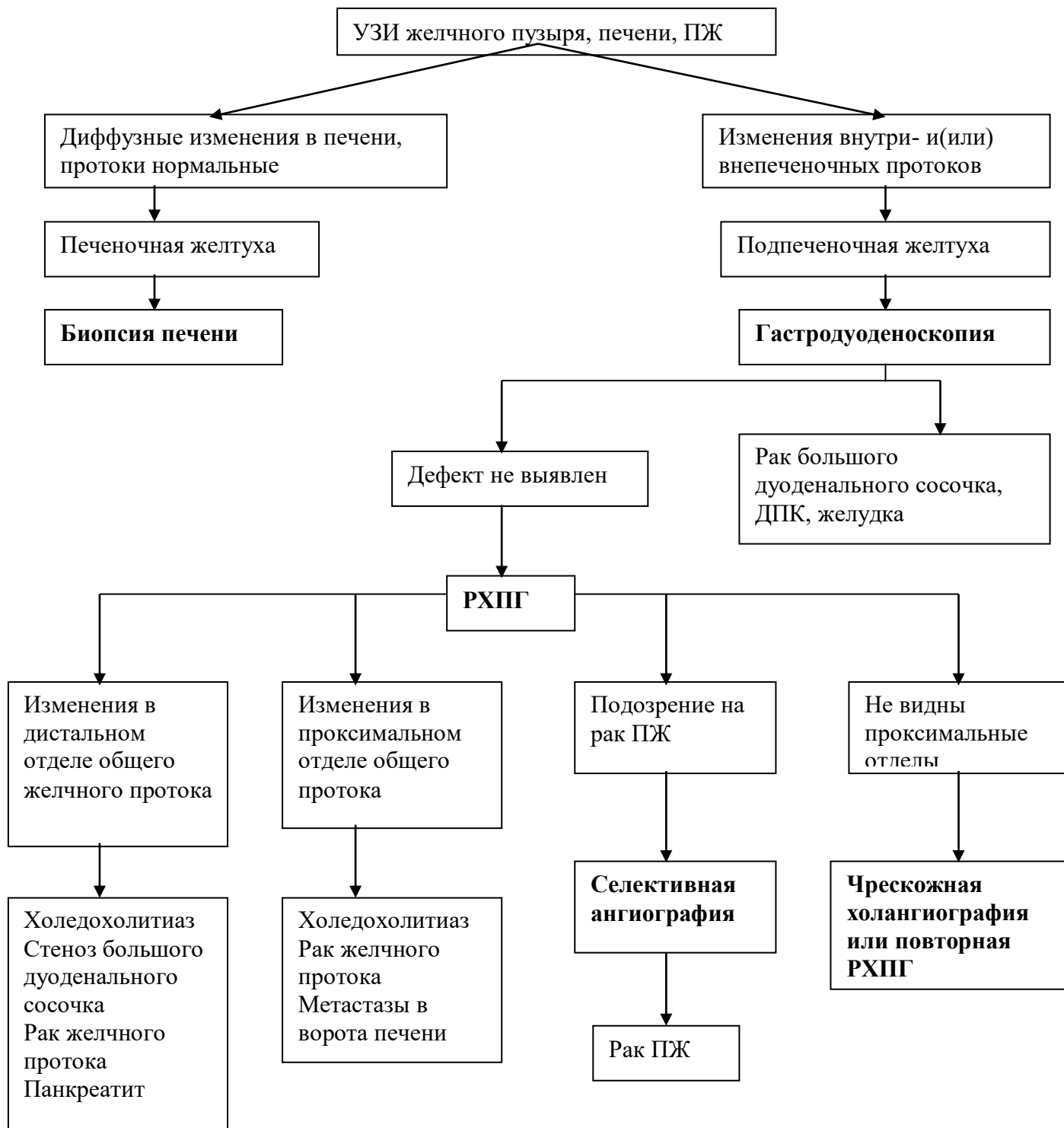
2. Осмотическая резистентность эритроцитов.

3. Продолжительность жизни эритроцитов, проба с ^{51}Cr .

Исследования обычно начинают с определения вида желтухи — с неконъюгированным и конъюгированным билирубином. С этой целью и используют скрининговые исследования. В первую очередь проводят исследование показателей билирубина (таблица 1).

Схема 1.

Программа дифференциально-диагностического обследования больных при желтухе



Заболевания, при которых наблюдается желтуха

/. Вызванная главным образом конъюгированным билирубином

1. Острый вирусный гепатит.
 2. Хронический гепатит.
 3. Цирроз печени.
 4. Механическая желтуха вследствие обструкции внепеченочных желчных ходов различного генеза (камни, опухоли, стриктуры).
 5. Первичный склеротизирующий холангит.
 6. Вызванный лекарственными препаратами холестаз (пероральные противозачаточные средства, метилтестостерон).
 7. Сепсис.
- Семейные или наследственные болезни:
8. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз.
 9. Холестатическая желтуха беременных.
 10. Синдром Дабина—Джонсона.
 11. Синдром Ротора.

//. Вызванная неконъюгированным билирубином

1. Чрезмерное образование билирубина вследствие внутри- и внесосудистого гемолиза или неэффективного эритропоэза.
2. Сниженный захват билирубина гепатоцитами и нарушение конъюгации его с глюкуроновой кислотой. Синдром Жильбера.
3. Снижение активности глюкуронилтрансферазы. Синдром Криглера—Найяра (врожденная негемолитическая желтуха II типа). Отсутствие глюкуронилтрансферазы, врожденная негемолитическая желтуха I типа.
4. Желтуха новорожденных.
5. Приобретенная недостаточность глюкуронилтрансферазы при угнетении лекарственными средствами (прегнандиолом, левомецетином).
6. Гепатоцеллюлярные заболевания — гепатит, цирроз печени.

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика желтухи по показателям обмена билирубина

Виды желтухи	Неконъюгированный билирубин в крови	Конъюгированный билирубин в крови	Билирубин в моче	Уробилин в моче	Стеркобилин в кале
Норма	+	-	-	-	+
Печеночно-клеточная (паренхиматозная)	+	++	+	+	+
Подпеченочная (механическая)	+	++	+	-	-
Надпеченочная (гемолитическая)	++	-	-	+	++

Тестовые вопросы:

1. Наследственная предрасположенность отмечается при следующих гастроэнтерологических заболеваниях: 1. язвенной болезни; 2. панкреатите; 3. калькулезном холецистите; 4. хронический гастрит

если правильны ответы 1, 2 и 3

+если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

если правильный ответ 4

если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

2. К наследственным формам доброкачественных гипербилирубинемий относят: 1. синдром Кригпера-Найяра (Наджара); 2. синдром Ротора; 3. синдром Дубина (Дабина)-Джонсона; 4. постгепатитную гипербилирубинемию Калька

+если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

если правильный ответ 4

если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

3. Желчный пузырь сокращается под влиянием гастрина

панкреатического сока

+холецистокинина
секретина
соляной кислоты

4. Конъюгированный (связанный) билирубин образуется в клетках печени с помощью фермента: 1. нуклеотидазы; 2. лейцинаминопептидазы; 3. кислой фосфатазы; 4. глюкуронилтрансферазы

если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

+если правильный ответ 4

если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

5.Повышение содержания неконъюгированного (несвязанного, свободного) билирубина в сыворотке крови характерно для: 1. гемолитической анемии; 2. функциональной гипербилирубинемии Жильбера; 3. синдрома Криглера-Найяра (Наджара); 4. талассемии

если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

если правильный ответ 4

+если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

6.Повышение содержания в крови неконъюгированного (несвязанного, свободного) билирубина происходит в результате: 1. увеличения образования билирубина; 2. снижения захвата билирубина печенью; 3. дефицита глюкуронилтрансферазы в гепатоцитах; 4. повышения гемолиза эритроцитов

если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

если правильный ответ 4

+если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

7.Уробилиноген образуется в : 1. желудке; 2. почках; 3. печени; 4. кишечнике

если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

если правильны ответы 2 и 4

+если правильный ответ 4

если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

8.Желчь подвергается реабсорбции в: 1. двенадцатиперстной кишке; 2. тощей кишке; 3. прямой кишке; 4. начальном отделе толстой кишки

если правильны ответы 1, 2 и 3

если правильны ответы 1 и 3

+если правильны ответы 2 и 4
 если правильный ответ 4
 если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

9.Появление билирубина в моче указывает на: 1. вирусный гепатит С; 2. подпеченочную желтуху; 3. гемолитическую желтуху; 4. паренхиматозную желтуху

если правильны ответы 1, 2 и 3
 если правильны ответы 1 и 3
 +если правильны ответы 2 и 4
 если правильный ответ 4
 если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

10.Снижение стеркобилина в кале наблюдается при: 1. паренхиматозной желтухе; 2. гемолитической анемии; 3. механической желтухе; 4. жировом гепатозе

если правильны ответы 1, 2 и 3
 +если правильны ответы 1 и 3
 если правильны ответы 2 и 4
 если правильный ответ 4
 если правильны ответы 1, 2, 3 и 4

11.Для распознавания подпеченочной (механической) желтухи из перечисленных методов диагностики наибольшее значение имеет пероральная холецистография
 внутривенная холеграфия
 сцинтиграфия печени
 + ретроградная панкреатохолангиография
 прямая спленопортография

Список литературы

1. Абдурахманов, Д. Т. Хронический гепатит В и D / Д. Т. Абдурахманов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 288 с. - (Библиотека врача-специалиста).
2. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение : руководство для врачей / ред. А. В. Калинин. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : МЕДпресс-информ, 2011. - 864 с.
3. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В. Плазмаферез в комплексном лечении больных с обтурационной желтухой. // Вестник хирургии им. Грекова И.И.- 1993.- №1-2.- С.92-95.
4. Альперович Б.И. Диагностика и лечение механических желтух паразитарного происхождения. Хирургия.- 1993.- №1.- С.22-26.
5. Бугаев А.О. Достижения в изучении патогенеза внутрипеченочного холестаза. // Российский педиатрический журнал.- 2002.- №5.- С.43-46.
6. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 1999.- №6.- С.18-24.
7. Герман С.В. Особенности патогенеза, клиники и лечения кожного зуда при синдроме холестаза. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2005.- №1.- С.26-32.
8. Дронов А.Ф., Поддубный В.И., Смирнов А.Н. и др. Лапароскопическая спленэктомия при врожденной гемолитической анемии у детей. // Хирургия.- 2002.- №11.- С.14-18.
9. Каладзе Х.З., Свистунов С.П., Папия Г.В. Малоинвазивная хирургия в лечении механической желтухи у больных с высокой степенью операционного риска. // Анналы хирургии.- 2005.- №4.- С.58-60.
10. Капранов С.А., Лукичев О.Д., Болдина Т.Б. и др. Чрескожная чреспеченочная фиброхолангиоскопия: диагностические и лечебные возможности. // Анналы хирургии.- 2003.- №1.- С.32-38.
11. Кубышкин В.А., Дауда М. Диагностика периапулярных опухолей, осложненных механической желтухой. // Хирургия.- 1993.- №3.- С.98-102.
12. Лотов А.Н., Дадвани С.А., Шкроб О.С. и др. Малоинвазивные технологии при синдроме механической желтухи. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 1998.- №2.- С.44-49.

- 13.Мизаушев Б.А., Соболева О.А., Фахми Исам. Ультразвуковая диагностика желтухи. // Клиническая хирургия.- 1993.- №5.- С.66-67.
- 14.Минушкин О., Зверков И., Масловский Л. Лечение хронического гепатита с синдромом холестаза. // Врач.- 2003.- №4.- С.47-48.
- 15.Морозов И.А., Щербина В.И., Цуман В.Г. и др. Малоинвазивная врожденная патология: «Болезнь отсутствия плотных контактов (Tight junction) печени». // Детская хирургия.- 2002.- №2.- С.12-15.
- 16.Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М., Эминов М.З. и др. Возможности чрескожных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой. // Хирургия.- 2005.- №5.- С.23-27.
- 17.Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М., Эминов М.З. и др. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения больных с механической желтухой неопухолевого генеза. // Анналы хирургии.- 2004.- №4.- С.41-45.
- 18.Мухин Н., Лысенко Л., Лопаткина Т. И др. Гемолитическая анемия при аутоиммунном гепатите. // Врач.- 2002.- №12.- С.11-13.
- 19.Подымова С.Д. Дифференциальная диагностика желтух. // Клин. медицина.- 2003.- №12.- С.66-71.
- 20.Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.- М.: Медицина, 1998.- 704С.
- 21.Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах / Под общей редакцией Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева. Т.2. Болезни печени и билиарной системы.- М.: Медицина, 1995.- 528С.
- 22.Румянцева Ю.В., Сметанина Н.С., Быкова Л.П. и др. Первый в России случай наследственной гемолитической анемии с характеристиками сфероцитоза и овалоцитоза у девочки 12 лет. // Гематология и трансфузиология.- 2002.- Т.47.- №4.- С.30-33.
- 23.Румянцева Ю.В., Сурин В.Л., Сметанина Н.С. и др. Гемолитическая анемия вследствие аномального нестабильного гемоглобина Buenos aires. // Тер. Архив.- 2003.- №7.- С.78-81.
- 24.Тимофеева Т.В., Петрищев Н.Н., Зайнулина М.С. и др. К вопросу о холестазах беременных. // Журнал акушерства и женских болезней.- 2001.- Вып.2.- Том XLX.- С.90-93.

- 25.Третьяков А.А., Бокман Г.Б. Роль эндоскопических и рентгеноконтрастных методов исследования в диагностике желтух. // Хирургия.- 1993.- №5.- С.32-35.
- 26.Фигурнов В.А., Болгов Д.Ф., Мосолова Н.П. и др. Механическая желтуха у девочки 6 лет. // Педиатрия.- 2000.- №6.- С.108-109.
- 27.Хазанов А.И. Изменения и уточнения клинических оценок в дифференциальной диагностике желтух. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2004.- №2.- С.9-16.
- 28.Ханевич М.Д., Грабовый А.М. Транспапиллярные методы лечения механической желтухи. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2005.- №3.- С.57-61.
- 29.Харченко В.П., Галил оглы Г.А., Лютфалиев Т.А. и др. Функциональные и структурные изменения печени при опухолевой желтухе. // Российский онкологический журнал.- 2001.- №4.- С.6-11.
- 30.Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е. и др. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при неопухоловой механической желтухе и холангите. // Хирургия.- 1993.- №1.- С.13-16.
- 31.Шамов И.А. Диагностика гемолитических анемий. // Клин. медицина.- 1998.- №11.- С.59-62.
- 32.Шамов И.А. Наследственные мембранодефицитные гемолитические анемии. // Клин. медицина.- 1998.- №10.- С.53-56.
- 33.Шехтман М. Дифференциальный диагноз синдрома желтухи у беременных. // Врач.- 1996.- №4.- С.2-4.
- 34.Шулутко А.М. Синдром желтухи. // Мед. помощь.- 2002.- №2.- С.36-39.
- 35.Шурхина Е.С., Цветаева Н.В., Колодей С.В. и др. Плотность и деформируемость эритроцитов больного аутоиммунной гемолитической анемией с антифосфолипидным синдромом в разные периоды течения болезни. // Гематология и трансфузиология.- 2003.- Т.48.- №3.- С.19-22.
- 36.Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2002.- №1.- С.84-88.
- 37.Яхонтова О.И., Рутгайзер Я.М., Валенкевич Л.Н. Желтуха. // Клин. медицина.- 1998.- №10.- С.59-64.