

ГБОУ ВПО СОГМА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней № 4.

Зав. каф. д. м. н. профессор АСТАХОВА З.Т.

**Методические указания для проведения практического занятия
со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:**

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЖЕЛТУХАХ

(продолжительность занятия 8 часов, первое занятие 4 часа)

Владикавказ 2014 – 2015 уч.год

Методические указания для проведения практического занятия со студентами 6 курса лечебного факультета по теме:

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЖЕЛТУХАХ

Цель занятия: в процессе клинического разбора больного повысить уровень (качество) знаний и умений студентов в диагностике (дифференциальной диагностике) патологических состояний, сопровождающихся желтухой.

Мотивация актуальности темы:

Желтухи были известны еще в античном мире. В первой половине XIX века остро возникшие безболевые желтухи рассматривались как заболевания, близкие к желудочно-кишечным катарам, и они получили тогда наименование катаральных. Во второй половине XIX века появились предположения об инфекционной природе желтух.

С 1930-х годов стали известны желтухи лекарственного происхождения. В 1940 г. П.Г.Сергиев, Е.М.Тареев и др. доказали вирусную природу прежних катаральных желтух, или паренхиматозных гепатитов, и обозначили их как «вирусные желтухи». В том же году была описана острая жировая печень беременных.

Последние годы ознаменовались большими успехами мировой медицинской науки, и представления об этиологии и патогенезе болезней внутренних органов существенно изменились. С начала 1990-х годов стали накапливаться факты, позволившие поновому оценить гепатобилиарный транспорт и выделить в нем роль активных белков, связанных с АТФ. Продукция и функция основной массы этих белков

генетически обусловлены, но претерпевают изменения под влиянием, в частности, вирусов и алкоголя. Становится понятным механизм генетически обусловленных редких холестатических (прогрессивный семейный холестаз – АСК В1) и нехолестатических (синдром Дубина-Джонсона – АСК В2) желтух.

Успешной клинической диагностике желтух в значительной мере способствует знание причин и механизмов развития желтушных состояний.

Определение уровня подготовки студентов:

Второй уровень знаний: методы контроля – письменный опрос (20 мин). Студент должен знать сущность заболевания, определение и классификацию синдрома желтухи, этиологию и патогенез желтух, основные факторы риска, клинические проявления – цвет (лимонный при гемолитической желтухе, оранжево-красный – при печеночной, зелено-желтый – при подпеченочной), зуд кожи, боли в правом подреберье, повышение температуры тела, окраска мочи и кала, гепато- и/или спленомегалия, «малые» печеночные признаки – телеангиоэктазии, сосудистые «звездочки», «малиновый» язык, пальмарная эритема, асцит; студент должен уметь – владеть пропедевтическими навыками, поставить предварительный диагноз согласно принятой классификации, определить необходимый объем исследований и уметь интерпретировать данные дополнительных методов исследования (общий анализ крови, б/х анализ крови, копрограмму, анализ кала на скрытую кровь, анализ на осмотическую резистентность эритроцитов, пробу Кумбса, УЗИ внутренних органов, ФГДС, ректоманоскопию, ФКС, ЭРПХГ и др.).

Доклад студентов кураторов в палате: при докладе больного студенты должны обратить особое внимание на следующее:

Метаболизм билирубина в организме. Основным источником билирубина – гемоглобин. Он превращается в билирубин в клетках ретикуло-гистиоцитарной системы, главным образом в печени, селезенке, костном мозге. За сутки распадается примерно 1% эритроцитов и из их гемоглобина образуется 10-300 мг билирубина. Приблизительно 20% билирубина образуется не из гемоглобина зрелых эритроцитов, а из других гемсодержащих веществ – этот билирубин называется шунтовым или ранним. Он образуется из гемоглобина распадающихся в костном мозге эритробластов, незрелых ретикулоцитов, из миоглобина, тканевых цитохромов, каталаз, триптофанпирролазы печени.

Образующийся билирубин поступает в кровь. Так как он нерастворим в воде при физиологическом pH крови, для транспортировки в крови он связывается с носителем – главным образом, альбумином.

Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина: захват билирубина из крови гепатоцитами, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного (конъюгированного) билирубина из гепатоцитов в желчные капилляры. Перенос билирубина из плазмы в гепатоцит происходит в печеночных синусоидах. Свободный (непрямой, неконъюгированный) билирубин отщепляется от альбумина в цитоплазматической мембране, внутриклеточные протеины гепатоцита захватывают билирубин и ускоряют его перенос в гепатоцит.

Поступив в гепатоцит, непрямой (неконъюгированный) билирубин переносится в мембраны эндоплазматической сети, где связывается с глюкуроновой кислотой под влиянием фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что делает возможным переход его в желчь, фильтрацию в почках и обеспечивает быструю (прямую) реакцию с диазореактивом (прямой, конъюгированный, связанный билирубин). Существует два типа конъюгированного билирубина: диглюкуронид и моноглюкуронид (на 1 молекулу билирубина приходится, соответственно, 2 или 1 молекулы глюкуроновой кислоты).

Далее билирубин выделяется из печени в желчь с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и аппарата Гольджи. Экскреция билирубина из гепатоцита в желчь находится под контролем гормонов гипофиза и щитовидной железы. Билирубин в желчи входит в состав макромолекулярных агрегатов (мицелл), состоящих из холестерина, фосфолипидов, желчных кислот и незначительного количества белка.

Билирубин поступает в кишечник и под действием бактериальных дегидрогеназ превращается в уробилиногеновые тела: α -уробилиноген, β -уробилиноген, и γ -уробилиноген (стеркобилиноген). Основное количество уробилиногена из кишечника выделяется с калом в виде стеркобилиногена, на воздухе превращающегося в стеркобилин. Часть уробилиногена всасывается через стенку кишечника и попадает в воротную вену, затем в печень, где расщепляется. Часть уробилиногена из крови поступает в почки и выделяется в виде уробилина с мочой.

Нормальное содержание билирубина в крови: *общий* – 0,5-20,5 мкмоль/л; *конъюгированный (прямой)* – 0-4,3 мкмоль/л; *неконъюгированный (непрямой)* – 0-16,2 мкмоль/л.

Видимая желтуха появляется при билирубинемии 34 мкмоль/л.

Все классификации желтух несовершенны, что стало особенно заметно в последнее время, после появления новых форм желтухи. Несмотря на это, с практической точки зрения целесообразно разделять желтухи на *прегепатические* (надпеченочные), *гепатические* (печеночные) и *постгепатические* (подпеченочные) формы. Эти группы соответствуют классическим формам желтух: *гемолитической*, *паренхиматозной* и *механической* (обтурационной).

Классификация желтух по патогенетическим и клиническим характеристикам

Надпеченочная желтуха – гемалитическая анемия

Внутрипеченочные желтухи

Ферментопатические:

- генетически обусловленные (болезнь Жильбера, синдромы Криглера-Найяра и Дубина-Джонсона);
- токсические (алкоголь, лекарственные средства);
- вирусные (преимущественно хронический гепатит С).

Гепатоцеллюлярные (вирусные, алкогольные и лекарственные гепатиты).

Холестатические:

- простой холестаз (половые и анаболические гормоны, антагонисты половых гормонов);

- холестатический гепатит (вирусный, алкогольный, лекарственный: фенотиазины, эритромицин, нитрофурантоин);
- дуктулярный и дуктальный холестаз или холангиопатия (алкогольные и лекарственные – аймалин, аллопуринол – поражения).

Подпеченочные желтухи:

- вызванные камнями или стриктурами крупных желчных протоков;
- вызванные опухолями крупных желчных протоков;
- вызванные другими заболеваниями крупных желчных протоков.

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха. Надпеченочная

желтуха обусловлена чрезмерным образованием билирубина, превышающим способность печени к его выведению. Печень способна метаболизировать и выделять в желчь билирубин в количестве, в 3-4 раза превышающем его продукцию в нормальных условиях. При превышении способности печени метаболизировать весь билирубин развивается надпеченочная желтуха. При этом, несмотря на то, что печень метаболизирует билирубина больше, чем в норме, все избыточное его количество из крови не может быть удалено, в крови повышается уровень свободного (неконъюгированного) билирубина.

Основные черты надпеченочной (гемолитической) желтухи:

- желтушность склер и кожи, как правило, умеренная, имеет лимонно-желтый оттенок;
- одновременно имеется бледность кожи (из-за анемии);
- кожный зуд и расчесы тела отсутствуют;
- боли в области печени возникают редко, обычно только при калькулезе желчного пузыря;

- увеличение печени, как правило, незначительное;
- значительное увеличение селезенки при хроническом течении процесса;
- анемия различной степени выраженности;
- выраженный ретикулоцитоз периферической крови;
- снижение осмотической стойкости эритроцитов;
- функциональные пробы печени (содержание в крови АсАТ, АлАТ, ЩФ, протромбина, холестерина; тимоловая, сулемовая пробы) нормальны;
- гипербилирубинемия редко превышает 85,5 мкмоль/л, преобладает непрямой (несвязанный, неконъюгированный) билирубин;
- в моче резко увеличено содержание уробилина, отсутствует билирубин;
- наблюдается плеихромия (резкое окрашивание в темный цвет) кала за счет большого количества стеркобилина;
- при хроническом гемолизе развивается калькулез желчевыводящих путей, что может проявляться желчной коликой. Камни выявляются на холецистограммах и при УЗИ желчевыводящих путей;
- пункционная биопсия выявляет вторичный гемосидероз печени;
- продолжительность жизни эритроцитов укорочена (по данным исследований с ^{51}Cr).

Печеночная (паренхиматозная) желтуха. В основе печеночной желтухи лежит повреждение гепатоцитов, желчных капилляров, нарушение захвата, конъюгации и экскреции билирубина клетками

печени, а также его регургитация (обратное поступление в кровь). В настоящее время в зависимости от уровня, на котором происходят нарушения метаболизма и транспорта билирубина печеночную желтуху подразделяют на гепатоцеллюлярную и постгепатоцеллюлярную, а гепатоцеллюлярную – дополнительно на премикросомальную, микросомальную и постмикросомальную.

В основе премикросомальной желтухи лежит нарушение захвата билирубина гепатоцитом, затрудненное отщепление его от альбумина и нарушение соединения с цитоплазматическими протеиназами.

В патогенезе микросомальной желтухи ведущую роль играет нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гладкой цитоплазматической сети, вследствие чего в крови нарастает уровень свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина.

Постмикросомальная гепатоцеллюлярная желтуха возникает наиболее часто. Первичным его патогенетическим звеном является нарушение экскреции связанного билирубина в желчь и поступление его из гепатоцита в кровь, вследствие этого в крови нарастает фракция связанного (прямого, конъюгированного) билирубина. При этом может подавляться и захват билирубина и его транспорт, поэтому возможно одновременное повышение и неконъюгированного билирубина.

Постгепатоцеллюлярная печеночная желтуха наблюдается при внутрипеченочном холестазе. Его первичное патогенетическое звено – возврат связанного билирубина в кровь из внутрипеченочных желчных ходов.

Основные черты печеночной (паренхиматозной) желтухи:

- желтуха имеет красноватый оттенок (rubinicterus);

- нередко (при хроническом гепатите и циррозе печени) имеются малые печеночные признаки (пальмарная эритема, гинекомастия, атрофия яичек, сосудистые звездочки, карминово-красные губы);
- может отмечаться кожный зуд и обнаруживаться следы расчесов на коже;
- признаки портальной гипертензии (асцит, «caput medusae») при циррозе печени в выраженной его стадии;
- увеличение печени;
- увеличение селезенки (не всегда); может быть умеренно выраженная анемия;
- отсутствуют признаки гемолиза, осмотическая стойкость эритроцитов в норме;
- содержание билирубина в крови увеличено, в основном, за счет конъюгированного (прямого) билирубина;
- выражен синдром цитолиза (резко повышено содержание в крови аминотрансфераз, органоспецифических ферментов печени – фруктозо-1-фосфатаальдолазы, аргиназы, орнитинкарбамоилтрансферазы);
- в моче на высоте желтухи может определяться билирубин, затем он исчезает;
- уробилин в моче на высоте желтухи не определяется, потом появляется и вновь исчезает;
- пункционная биопсия печени и лапароскопия выявляют признаки гепатита или цирроза печени.

Особенности постгепатоцеллюлярной печеночной желтухи

(внутрипеченочного холестаза):

- интенсивная желтуха;
- упорный кожный зуд;
- часто имеются ксантелазмы, ксантомы;
- характерен высокий уровень в крови биохимических маркеров холестаза: ЩФ, γ -ГТП, 5-нуклеотидазы, холестерина, β -ЛП, желчных кислот, меди;
- высокая степень гипербилирубинемии в основном за счет прямого (конъюгированного) билирубина;
- отсутствие уробилина в моче;
- ахолия кала;
- стаз желчи во внутрипеченочных желчных ходах по данным пункционной биопсии.

Дополнительные исследования:

Определение желтухи основано прежде всего на данных хорошо и точно собранного анамнеза (была ли ранее желтуха, как она развивалась, проводились ли хирургические вмешательства, лекарственная терапия, каков характер болей, есть ли спазмы, каков аппетит, вес тела, есть ли рвота, тошнота, озноб, высокая температура, зуд кожи, каков цвет мочи и кала и т.д.).

Физикальные исследования являются дальнейшими важными методами дифференциальной диагностики желтух (увеличение печени, селезенки, пальпируемый желчный пузырь, цвет кожи, интенсивность желтухи, наличие асцита, расширение вен, состояние лимфатических

узлов, различные кожные симптомы, дурной запах изо рта, тремор и т.д.). Большую помощь может оказать правильная оценка данных лабораторных анализов (определение билирубина в сыворотке крови, в моче и кале, уробилиноген, содержащее двенадцатиперстной кишки, функциональные пробы печени, белковые пробы, электрофорез, исследование ферментов, СОЭ, картина крови, реакция связывания комплемента, холецистография, внутривенная и ретроградная холангиография).

Предварительный диагноз: на основании ведущих жалоб и клинических проявлений, а также показателей дополнительных исследований установить наличие характера желтухи.

Дифференциальный диагноз:

Необходимо овладеть дифференциальной диагностикой и уметь своевременно назначить дополнительное обследование согласно рекомендуемым стандартам, позволяющее достоверно подтвердить или исключить диагноз заболеваний, сопровождающееся желтухой.

Клинический диагноз: согласно принятой классификации с указанием этиологических, патогенетических характеристик и клинических проявлений.

Проведение занятия в тематическом учебном классе: Разбор особенностей факторов риска, патогенеза, клиники желтухи у конкретного больного.

Заключительная часть занятия: контроль полученных знаний - тестовый контроль.

Резюме.