

ЭТАПЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ СИНДРОМЕ ЖЕЛТУХИ

Часть II

Л.Н. Бобро, Л.М. Пасиешвили

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: синдром желтухи, этиология, диагностика.

Задача 4-го этапа диагностического поиска — проведение дифференциальной диагностики для установления этиологии заболевания, вызвавшего желтуху.

Этот этап обязательно проводят в специализированном отделении. Количество заболеваний, сопровождающихся желтухой, велико, и логично группировать их в соответствии с нарушениями в том или ином звене обмена билирубина.

В основе классификаций желтухи лежат различные принципы: патофизиологический, анатомический, патоморфологический, биохимический, клинический. Шерлок (1968) предложил делить желтухи на следующие виды:

- 1) гемолитическая (при повышенной билирубиновой нагрузке на печень);
- 2) связанная с нарушением транспорта билирубина (через синусоидальную мембрану гепатоцита);
- 3) связанная с нарушением конъюгации билирубина внутри гепатоцита;
- 4) связанная с нарушением экскреции конъюгированного билирубина (внутрипеченочный, внепеченочный, подпеченочный холестаза).

Согласно классификации I. Pavel, J. Camreanu (1970), желтуха может быть обусловлена:

- 1) механическим препятствием току желчи;
- 2) функциональным препятствием току желчи;
- 3) дисфункцией печеночной клетки:
 - нарушение билиарной секреции;
 - нарушение водной ретрорезорбции на уровне пространств Диссе;
 - гепатоцеллюлярные повреждения;
- 4) пигментной гиперпродукцией:
 - врожденный гипергемолиз;
 - приобретенный гипергемолиз;
 - гиперреактивность ретикулоэндотелиальной системы;
- 5) повышенным порогом фильтрации желчных пигментов;
- 6) ферментопатиями;
- 7) смешанные желтухи.

А.Ф. Блюгер (1968) предложил выделять надпеченочную, печеночную и подпеченочную желтухи.

Согласно классификации З.А. Бондарь (1970), различают гемолитическую (надпеченочную), гепатоцеллюлярную (печеночную) и механическую (подпеченочную) желтуху.

Все перечисленные классификации характеризуют проблему с разных сторон. Понятие об этих трех видах желтух условно и должно рассматриваться как понятие о синдромах, наблюдаемых при многих заболеваниях с различной этиологией и клиникой.

В клиническом плане с практическими целями выделяют желтухи с преимущественно неконъюгированной или конъюгированной гипербилирубинемией.

Модификация деления желтух:

1. Надпеченочная (гемолитическая анемия).
2. Внутрипеченочные.
 - 2.1. Ферментопатические.
 - 2.1.1. Генетически обусловленные: болезнь Жильбера и др.
 - 2.1.2. Токсические: алкоголь, лекарственные средства.
 - 2.1.3. Вирусные: преимущественно хронический гепатит С.
 - 2.2. Гепатоцеллюлярные: вирусные, алкогольные и лекарственные гепатиты.
 - 2.3. Холестатические желтухи.
 - 2.3.1. Простой холестаза: половые и анаболические гормоны, антагонисты половых гормонов.
 - 2.3.2. Холестатический гепатит: вирусные, алкогольные, лекарственные (фенотиазины, эритромицин, нитрофурантоин) поражения.
 - 2.3.3. Дуктулярный и дуктальный холестаза или холангиопатия: алкогольные поражения, аймалин, аллопуринол.
3. Подпеченочные желтухи.
 - 3.1. Вызванные камнями или стриктурами крупных желчных протоков.
 - 3.2. Вызванные опухолями крупных желчных протоков.
 - 3.3. Вызванные другими заболеваниями крупных желчных протоков.

Надпеченочная желтуха (гемолитическая, плейохолическая) встречается при врожденных и приобретенных гемолитических анемиях, является симптомом некоторых заболеваний (болезнь Аддисона — Бирмера, сепсис, лучевая болезнь, малярия, затяжной септический эндокардит, некоторые формы цирроза печени, злокачественные опухоли и др.), а также при интоксикациях ядами или веществами, способными вызвать гемолиз (мышьяковистым водоро-

дом, тринитрофенолом, сульфаниламидными препаратами, фосфором; при переливаниях несовместимой крови и др.).

Гемолитические анемии связаны с усиленным разрушением эритроцитов. Все гемолитические состояния характеризуются увеличением в крови содержания продуктов распада эритроцитов — билирубина или свободного гемоглобина или появлением гемосидерина в моче. Важный признак — значительное нарастание в крови процента «новорожденных» эритроцитов (ретикулоцитов) за счет повышения продукции клеток красной крови. Костный мозг при гемолитических анемиях характеризуется значительным увеличением количества клеток красного ряда.

Тактика обследования больных на догоспитальном этапе:

1. Обязательное трехкратное определение цветового показателя, уровней гемоглобина, ретикулоцитов, тромбоцитов крови.

2. Определение гематокрита и осмотической резистентности эритроцитов.

3. Определение прямой и непрямой реакции Кумбса.

4. Определение активности ЛДГ и концентрации гаптоглобина в крови, аминотрансфераз (при нормальных показателях аминотрансфераз повышение ЛДГ указывает на гемолиз).

5. Консультация гематолога при выявлении признаков гемолиза.

К сожалению, многие больные с признаками гемолиза, возникшими вследствие тех или иных заболеваний крови, могут длительное время наблюдаться и лечиться у терапевта или даже гастроэнтеролога, так как у них выявляют гипербилирубинемия или камни в желчном пузыре. Врачу общей практики необходимо иметь представление о наиболее часто встречающихся заболеваниях крови, при которых редко наблюдается острый гемолиз и желтушный синдром определяется именно им.

Наследственный микросфероцитоз наследуется по доминантному типу. В основе гемолиза лежит дефект структуры мембраны эритроцитов, что вызывает ее повышенную проницаемость и способствует проникновению внутрь эритроцитов избытка натрия и накоплению воды. Эритроциты приобретают сферическую форму, повреждаясь при прохождении через узкие пространства синусов селезенки. Поврежденные клетки захватываются макрофагами (внутриклеточный гемолиз); превращение в них гемоглобина в билирубин ведет к непрямой гипербилирубинемии, желтухе.

Внутриклеточный распад эритроцитов определяет клинические проявления болезни — желтуху, увеличение селезенки, анемию, склонность к образованию камней в желчном пузыре, характерные морфологические изменения эритроцитов, ретикулоцитоз.

Первые клинические проявления болезни могут быть в любом возрасте, хотя она начинается с рождения. Весьма редкий и неспецифический признак болезни — образование трофических язв на голенях. Длительно, с раннего детства, существующий гемолиз сопровождается гиперплазией костного мозга, что ведет к нарушению образования костей. Отмечаются деформация челюстей с неправильным расположением зубов, формируются высокое небо, высту-

пающий лоб, легкая микрофтальмия и т. п. Селезенка пальпируется всегда.

Картина крови: микросфероцитоз эритроцитов, высокий ретикулоцитоз, обычно исчисляемый десятками процентов, нормохромная анемия разной выраженности, иногда содержание эритроцитов и гемоглобина нормальное. В период гемолитического криза возможен нейтрофильный лейкоцитоз. Очень редко возникают так называемые арегенераторные кризы, когда повышенный гемолиз в течение нескольких дней не сопровождается эритропозом. Ретикулоциты исчезают из крови, быстро нарастает анемия, уровень билирубина падает. Сфероцитоз эритроцитов соответствует их пониженная осмотическая стойкость. Средний диаметр эритроцитов уменьшается, соответственно увеличивается их толщина, в связи с чем в большинстве клеток не видно центрального просветления, так как эритроцит из двояковогнутого превращается в шаровидный.

Желтуха, увеличенная селезенка, сфероцитоз эритроцитов, их сниженная осмотическая стойкость, высокий ретикулоцитоз, деформация лицевого черепа и увеличение селезенки делают диагноз наследственного сфероцитоза несомненным. Как правило, аналогичные симптомы удается выявить у одного из родителей больного, хотя их выраженность может быть иной. В редких случаях родители совершенно здоровы.

Трудности диагностики часто обусловлены тем, что обычно желчнокаменная болезнь сопровождается наследственным микросфероцитоз (из-за образования в протоках и желчном пузыре билирубиновых камней). Свойственная гемолизу непрямого билирубинемия при холелитиазе сменяется прямой — возникает механическая желтуха. Болезненность в области желчного пузыря, некоторое увеличение печени — обычные признаки при наследственном микросфероцитозе. Нередко в течение многих лет ошибочно диагностируют заболевания желчевыводящих путей или печени, не имея данных о ретикулоцитах.

Сфероцитоз эритроцитов и другие признаки гемолиза (желтуха, увеличение селезенки, ретикулоцитоз) наблюдаются и при аутоиммунных гемолитических анемиях. Однако в отличие от наследственного микросфероцитоза при них не бывает изменений лицевого черепа, признаков наследственного микросфероцитоза у кого-либо из родителей; при первых клинических проявлениях аутоиммунного гемолиза еще не отмечается существенного увеличения селезенки, болезненности в области желчного пузыря, но анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов выражены больше, чем при микросфероцитозе. В сомнительных случаях необходимо ставить пробу Кумбса, которая бывает положительной (прямая проба) в большинстве случаев аутоиммунной гемолитической анемии и отрицательной при наследственном микросфероцитозе.

Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз) — доминантно наследуемая аномалия эритроцитов, иногда осложняющаяся повышенным гемолизом. У большинства носителей аномалии признаков повышенного гемолиза нет. Клиническая картина болезни при гемолизе соответствует такой при наследственном микросфероцитозе. Диагноз устанавливают на основании овалоцитоза большинства эритроцитов и

признаков внутриклеточного гемолиза (желтуха, ретикулоцитоз, увеличение селезенки).

Наследственный стоматоцитоз — доминантно наследуемая аномалия формы эритроцитов, иногда осложняющаяся внутриклеточным гемолизом. Сама по себе аномалия протекает бессимптомно. Патогенез гемолитического синдрома, по-видимому, аналогичен таковому при наследственном сфероцитозе. Клиническая картина гемолитического синдрома характеризуется желтухой, ретикулоцитозом, увеличением селезенки. Специфическая особенность эритроцитов при этом заболевании — две своеобразные соединяющиеся по краям клетки линии в области центрального просветления эритроцита. Они придают ему форму рта, отсюда и название аномалии.

Гемолитические анемии при нестабильных гемоглобинах. Особую группу гемолитических анемий представляет патология, для которой характерно и носительство нестабильных гемоглобинов. Их неустойчивость к воздействию окислителей, нагреванию возникает в результате замены аминокислот в альфа- или бета-цепи глобина. Болезни наследуются по доминантному типу, встречаются редко, гомозиготных форм не бывает.

Клиническая картина характеризуется гемолитическим синдромом (желтуха, ретикулоцитоз, анемия, увеличение селезенки). У одних больных гемолиз протекает почти бессимптомно, у других — выражен. Анемия обычно нормохромная, отмечаются анизоцитоз, иногда тельца Гейнца, небольшая мишеневидность эритроцитов; встречается их базофильная пунктация. Последние два феномена позволяют предполагать носительство нестабильного гемоглобина.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ, болезнь Маркьяфавы — Микеле, пароксизмальная ночная гемоглобинурия с постоянной гемосидеринурией, болезнь Штрюбинга — Маркьяфавы) — своеобразная приобретенная гемолитическая анемия, протекающая с постоянным внутрисосудистым гемолизом, гемосидеринурией, угнетением грануло- и тромбоцитопоэза. Патогенез болезни связан с внутрисосудистым разрушением эритроцитов, дефектных в значительной своей части. Болезнь не является наследственной. Заболевание развивается медленно, появляются признаки умеренной анемии, слабость, утомляемость, сердцебиение при нагрузке, боль в животе, нередко связанная с тромбозом мезентериальных сосудов. Кожа и слизистые оболочки бледно-желтушные, сероватые в связи с анемией и отложением гемосидерина. Характерны признаки внутрисосудистого гемолиза. Появление черной мочи — непостоянный признак. Поскольку ПНГ часто сопровождается лейкопенией (преимущественно за счет гранулоцитопении), возможны хронические инфекционные осложнения. Тромбоцитопения может осложниться геморрагическим синдромом. Длительное выделение с мочой гемоглобина и гемосидерина постепенно ведет к развитию железодефицитного состояния — возникает астенический синдром, появляются сухость кожи, ломкость ногтей. Картина крови характеризуется вначале нормохромной, а затем гипохромной анемией, небольшим ретикулоцитозом (2—4% и более), лейкопенией и тромбоцитопенией. Диагноз устанавливают на основании признаков

внутрисосудистого гемолиза (анемия, небольшой ретикулоцитоз, гемосидерин в моче). Уточняют диагноз на основании результатов специальных исследований (положительная сахарозная проба, проба Хема, отрицательная проба Кумбса).

Иммунные гемолитические анемии развиваются под воздействием антител на эритроциты. Основные формы иммунных гемолитических анемий: 1) аутоиммунные, обусловленные появлением антител против собственных эритроцитов; 2) гаптенные, вызванные фиксацией на эритроцитах чуждых для организма антигенов — гаптенов (лекарства, вирусы и т. п.) с антителами, образованными в ответ на соединение с попаданием в организм новорожденного антител матери, направленных против эритроцитов ребенка (при несовместимости ребенка и матери по Rh-антигену и гораздо реже — по антигенам системы АВ0).

Аутоиммунные гемолитические анемии. В основе патологического процесса лежит срыв иммунологической нечувствительности к собственному антигену. Клиническая картина болезни складывается из признаков анемического синдрома; тяжесть состояния больных определяется выраженностью и остротой развития анемии. При хроническом, медленно развивающемся процессе первым признаком болезни может быть небольшая желтуха (за счет непрямого билирубина); одновременно выявляют и анемию. В других случаях начало болезни характеризуется бурным гемолизом с быстро нарастающей анемией и желтухой. Нередко повышается температура тела. Часто увеличивается селезенка. Возможно увеличение печени за счет холелитиаза, жировой дистрофии. Обычно выслушивается функциональный систолический шум на верхушке и на основании сердца, нередко определяется раздвоение II тона.

В крови — нормохромная анемия (при остром гемолизе уровень гемоглобина может падать до катастрофических цифр, больной может впасть в анемическую кому). Морфология эритроцитов существенно не меняется, но иногда отмечается их микросфероцитоз, поэтому необходима дифференцировка от наследственного микросфероцитоза. При остром гемолизе в крови могут определяться единичные эритрокариоциты. Уровень ретикулоцитов высок. Белая кровь существенно не меняется, но гемолитический криз может сопровождаться непродолжительным нейтрофильным лейкоцитозом. Количество тромбоцитов обычно в норме.

Кроме гемолитических, желтуха может развиваться при мегалобластных анемиях. Могут сочетаться мегалобластная и гемолитическая анемии.

Мегалобластные анемии — группа анемий, общим признаком которых служит содержание в костном мозге мегалобластов.

Анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂, независимо от причин этого дефицита, характеризуются появлением в костном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритроцитов, гиперхромной макроцитарной анемией, тромбоцитопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза. Клинически определяются признаки глоссита, кожа слегка желтушна, в сыво-

ротке крови увеличен уровень непрямого билирубина. Определяется небольшое увеличение селезенки, реже — печени.

Фолиево-дефицитная анемия — мегалобластная анемия. За основными проявлениями напоминает с V_{12} дефицитную. Развивается при дефиците фолиевой кислоты. Нарушение всасывания фолиевой кислоты наблюдается у беременных, страдающих гемолитической анемией или злоупотреблявших алкоголем до беременности, у недоношенных детей, особенно при вскармливании их козьим молоком, после резекции тонкой кишки, при тропической спру и целиакии, алкоголизме, а также длительном приеме противосудорожных препаратов типа фенобарбитала, «Дифенина». Клиническая картина, картина крови и костного мозга аналогичны таковым при дефиците витамина V_{12} , но обычно не бывает глоссита и фуникулярного миелоза.

Внутрипеченочные желтухи

Ферментопатические гипербилирубинемии возникают преимущественно за счет неконъюгированной (непрямой) фракции желчного пигмента (болезнь Жильбера, синдром Криглера — Найяра), существенно реже — за счет конъюгированной фракции (синдромы Дубина — Джонсона и Ротора). Эти нарушения связаны с генетически обусловленными дефектами ферментов печени, участвующих в конъюгации, транспортировке и частично — экскреции билирубина, причем транспортным нарушениям придается все большее значение. Неконъюгированный билирубин в плазме прочно связан с альбумином. В синусоидах билирубин отделяется от альбумина и далее проходит через плазматическую мембрану с помощью транспортных белков гепатоцита. В транспорте желчных кислот участвуют другие протеины.

В развитии болезни Жильбера и синдрома Криглера — Найяра главная роль принадлежит врожденной недостаточности фермента УДФГТ и в меньшей степени — дефектам фермента глутатион-S-трансферазы. Редкие формы ферментопатических гипербилирубинемий (синдромы Дубина — Джонсона и Ротора) развиваются под воздействием врожденного дефицита MRP_2 . Нарушения обмена желчных пигментов, протекающие с гипербилирубинемией, могут быть вызваны различными причинами:

- 1) увеличением продукции неконъюгированной формы пигмента за счет повышенного гемолиза;
- 2) снижением транспорта неконъюгированного билирубина в печени;
- 3) нарушением конъюгации билирубина в печени;
- 4) выходом билирубина из поврежденного гепатоцита (при резко выраженном цитолизе) в кровь;
- 5) нарушением секреции компонентов желчи из гепатоцита в желчный капилляр;
- 6) нарушением циркуляции желчи по внутри- и внепеченочным желчным путям.

Первые три нарушения влекут за собой повышение уровня в сыворотке крови преимущественно неконъюгированного билирубина, вторые три — преимущественно конъюгированной его формы.

Причиной кратковременных, транзиторных гипербилирубинемий являются интоксикации алкоголем и лекарственными средствами (сульфаниламидные препараты, «Левомецетин», индоцид, экстракт муж-

ского папоротника и др.) Другая причина транзиторных гипербилирубинемий у практически здоровых людей — различные интеркуррентные инфекции. Несколько реже среди причин наблюдаются преходящие нарушения кровообращения после физических нагрузок или травм.

Еще недавно с диагнозом ферментопатической гипербилирубинемии конкурировало другое определение этой группы заболеваний — доброкачественный семейный гепатоз. Практически отчетливые признаки пигментного гепатоза определяют только при очень редком синдроме Дубина — Джонсона. В настоящее время диагноз «доброкачественный семейный гепатоз» почти не используют.

Диагностика функциональных гипербилирубинемий вызывает сложности у практикующего врача. Обычно пациенты с наследственными особенностями обмена билирубина длительно лечатся по поводу хронического гепатита или гемолитической желтухи. И хотя функциональные гипербилирубинемии в ряде случаев даже не требуют лечения, нужно стремиться доказать диагноз. Своевременная диагностика избавит пациента от многочисленных обследований, приема ненужных лекарств, неоправданной траты средств и времени, позволит правильно проводить экспертизу трудоспособности и т. д. Правильный диагноз важен, наконец, для спокойствия больного и его родственников. Одна из главных причин диагностических ошибок — неосведомленность врачей о частоте функциональных гипербилирубинемий. В разных странах она составляет 3—15%. Наиболее распространена болезнь Жильбера.

Синдром Криглера — Найяра в основном встречается у детей. У взрослых подозрения на данный синдром возникают при неконъюгированных гипербилирубинемиях с периодическим повышением уровня билирубина в 6—7 раз больше нормы.

К функциональным гипербилирубинемиям относятся:

1. Гипербилирубинемии за счет неконъюгированного билирубина.
 - 1.1. Болезнь Жильбера, синдром Калька (постгепатитный вариант), синдром Мейленграхта.
 - 1.2. Синдром Криглера — Найяра I и II типа.
 - 1.3. Синдром Люси — Дрискола.
2. Гипербилирубинемии за счет неконъюгированного и конъюгированного билирубина.
 - 2.1. Синдром Дубина — Джонсона.
 - 2.2. Синдром Ротора.
 - 2.3. Синдром Аагенеса.
 - 2.4. Синдром Байлера.
 - 2.5. Первичная гипербилирубинемия.

Кратко остановимся на каждом из приведенных синдромов.

Болезнь Жильбера. Различают «врожденный» вариант болезни, проявляющийся в возрасте 12—30 лет без предшествующего острого вирусного гепатита, и манифестирующий после острого вирусного гепатита (**синдром Калька**). В последнем случае наблюдается так называемая, постгепатитная гипербилирубинемия. Причем она может быть связана не только с проявлением генетического дефекта, но и с развитием хронического вирусного гепатита. Такие больные подлежат тщательному наблюдению. Необходимо проводить дифференциальную диагностику

между синдромом Жильбера и хроническим вирусным гепатитом. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1. Желтуха является основным симптомом заболевания и имеет следующие характерные особенности:

- бывает хронической и интермиттирующей. Типично усиление желтухи после инфекционных заболеваний, эмоциональной и физической нагрузки, приема препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты;

- степень выраженности желтухи различная (чаще — только иктеричность склер, у ряда больных возможно достаточно выраженное диффузное матово-желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек или только частичное окрашивание ладоней, стоп, подмышечных впадин);

- могут наблюдаться ксантелазмы век, пигментация лица, рассеянные пятна на коже;

- в некоторых случаях может быть безжелтушный вариант заболевания, хотя уровень билирубина в крови повышен.

Больные чувствительны к холоду. У них часто появляется «гусиная кожа». Приблизительно 1/3 пациентов жалобы не предъявляют, а у 2/3 отмечаются астенические явления и тупая боль в верхней половине живота, диспепсические явления. У больных выявляют повышенную реактивную и личностную тревожность, плохое самочувствие и снижение активности, что способствует развитию астенического синдрома. Зуда кожи нет. Печеночных знаков, как правило, не наблюдается. Печень нормальной консистенции, гладкая, безболезненная, может быть незначительно увеличена в периоды обострений. Селезенка нормальной консистенции и размеров (изредка незначительно увеличена).

У пациентов с синдромом Жильбера выявляют повышенный уровень гемоглобина (более 160 г/л), незначительный ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса — Данло. Основным признаком болезни — умеренная гипербилирубинемия преимущественно или исключительно за счет прямого билирубина. Чаще уровень общего билирубина колеблется в пределах 25—60 мкмоль/л. Во время интеркуррентных инфекций, употребления алкоголя, травм он может повышаться до 100—120 мкмоль/л. Содержание общего белка и белковых фракций, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, холестерина, показатели тимоловой пробы не изменены.

Разработаны и специальные тесты для диагностики синдрома Жильбера. Так, ограничение энергетической ценности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение 2 сут приводит к увеличению показателя свободного билирубина в крови. Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови. Прием фенобарбитала по 3 мг/кг в течение 5 сут инициирует снижение уровня билирубина в крови. Применяют также рифампициновый тест: после введения 900 мг

рифампицина уровень билирубина в крови значительно повышается. Исключить болезнь Жильбера позволяют отрицательные результаты провокационных тестов.

При ультразвуковой холецистографии могут определяться дисфункция по гипер- и гипомоторному типу, при многомоментном дуоденальном зондировании — дисфункция желчевыводящих путей (с преобладанием гипомоторной дисфункции желчного пузыря); нарушения функции сфинктера Одди (гипо- либо гипертонус). Почти у всех больных выявляют изменения биохимического состава желчи, а также показатели, характеризующих ее литогенность: снижение холево-холестеринового коэффициента и холато-холестеринового индекса, повышение индекса литогенности. Считается, что пациентов с синдромом Жильбера следует отнести к группе риска по развитию холелитиаза.

Синдром Мейленграхта до недавнего времени считали почти синонимом синдрома Жильбера и нередко патологию даже называли синдромом Жильбера — Мейленграхта. Однако позже было доказано, что это разные синдромы со сходной клинической картиной. Их общие проявления — снижение уровня билирубина при назначении активаторов микросомальных ферментов печени, возраст манифестации, интермиттирующий характер желтухи, уровень билирубина в крови не более 80—100 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции, клинические проявления в виде иктеричности кожи и слизистых оболочек, диспепсии, астении. Но при этом синдроме наблюдается только изолированное снижение активности УДФГТ, а мембрана гепатоцита активно участвует в захвате билирубина.

При болезни Жильбера и сходных с ней вышеперечисленных синдромах уровень билирубина в крови нормализуется под влиянием фенобарбитала, который увеличивает активность глюкуроилтрансферазы в гепатоцитах. Данный факт также можно использовать как диагностический тест. Прогноз этих заболеваний достаточно серьезен. При наблюдении за больными в течение 4—6 лет почти у половины из них начинает определяться расширение воротной вены и вен пищевода.

Чрезвычайно важна **дифференциальная диагностика болезни Жильбера** и близких к ней синдромов с другими заболеваниями, сопровождающимися неконъюгированной гипербилирубинемией. Круг этих заболеваний достаточно широк, а клиническое течение и прогноз значительно тяжелее, чем при болезни Жильбера. Так, неконъюгированная гипербилирубинемия может быть связана с вирусным гепатитом, алкогольным поражением печени, гемолитической анемией и только у немногих пациентов — с синдромом Жильбера.

Дифференциальная диагностика болезни Жильбера и алкогольного стеатогепатита с неконъюгированной гипербилирубинемией без инвазивных методов исследования достаточно сложна. Для болезни Жильбера характерна относительно постоянная гипербилирубинемия с содержанием 85—95% неконъюгированного билирубина в сочетании с нормальной активностью аминотрансфераз и отсутствием повышения в сыворотке крови концентрации хо-

лестерина и других липидов. В большинстве своем заболевание впервые выявляют у мужчин в возрасте 16—26 лет. Выявление при исследованиях периодического повышения не только не прямой, но и прямой фракции билирубина, а тем более в сочетании с повышением уровня трансфераз или изменением протеинограммы дает основание предположить наличие у больного гипербилирубинемической формы хронического вирусного гепатита С (HCV) или хронического алкогольного стеатогепатита.

В случае активной формы алкогольной жировой дистрофии, протекающей с преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемией, при повторных лабораторных исследованиях нередко выявляют значительные колебания уровня билирубина с существенным увеличением доли конъюгированного пигмента. Периодически (чаще кратковременно) наблюдаются умеренные (1,5—3 раза) подъемы активности аминотрансфераз, нередко случаи повышения уровней триглицеридов, холестерина и других липидов. При УЗИ отмечается гиперэхогенность печени. Увеличение размеров печени наблюдается нередко, но далеко не всегда. В большинстве случаев заболевание выявляют в возрасте после 30—40 лет. Диагноз стеатогепатита может считаться окончательным при подтверждении его данными биопсии печени. Для подтверждения диагноза гепатита С необходимо провести вирусологические исследования.

Еще одна группа заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику — гемолитические анемии. При этом важно учитывать, что манифестирует заболевание при гемолитических анемиях в возрасте до 10 лет, а при болезни Жильбера — после 11—30 лет. Признаки анемии, изменение формы эритроцитов и их осмотической резистентности, продолжительности жизни, положительная проба Кумбса для болезни Жильбера не характерны, в отличие от гемолитических анемий. Несмотря на нормальную картину периферической крови, у всех больных с повышением билирубина за счет непрямой фракции исследуют тесты, которые могут свидетельствовать о повышенном гемолизе: прямая и не прямая реакция Кумбса, определение количества ретикулоцитов, а также активность ЛДГ и концентрация гаптоглобина в сыворотке крови. При нормальных показателях остальных цитолитических ферментов увеличение активности ЛДГ в подобной ситуации свидетельствует о повышенном гемолизе. При биопсии печени в гепатоцитах при болезни Жильбера обнаруживают накопление липофусцина, а при гемолитических анемиях — гемосидерина. При гемолитических анемиях и других заболеваниях печени кратковременное частичное голодание не приводит к увеличению гипербилирубинемии, в отличие от болезни Жильбера. Не наблюдается также нормализации уровня билирубина в крови под влиянием лечения фенобарбиталом.

Как исключение, при синдроме Жильбера встречается гипербилирубинемия выше 136,8 мкмоль/л. В таких случаях нужно, прежде всего, исключить синдром Криглера — Найяра (II тип). Помогает в проведении дифдиагноза определение возраста манифестации заболевания и провокационные тесты, разработанные для болезни Жильбера.

Синдром Криглера — Найяра. Это генетически обусловленное заболевание, с одинаковой частотой встречаемое у мальчиков и девочек. Патогенез — отсутствие (I тип) или снижение (II тип) активности УДФГТ. Желтуха за счет неконъюгированного билирубина у новорожденного развивается рано и может быстро нарастать. Признаков повышенного гемолиза и анемии нет. Заметного увеличения печени и селезенки не отмечается. Кроме пигментной, остальные функциональные пробы печени практически не изменены. Желчных пигментов в моче нет. Количество стеркобилина в кале уменьшено. Выделяют две разновидности заболевания.

При синдроме Криглера — Найяра I типа содержание неконъюгированного билирубина в крови превышает 200 мкмоль/л. Билирубин накапливается в ядрах серого вещества головного мозга, в результате чего развиваются судороги, опистотонус, нистагм, атетоз и т. д. Манифестирует в первые часы жизни, причем чаще больные погибают на первом году жизни от ядерной желтухи. Изменений печени (биохимических, гистологических) не наблюдали. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента препарат не имеет точки приложения). Для лечения применяют фототерапию, кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, трансплантацию печени, методы генной инженерии, вводят альбумин. Фототерапия способствует разрушению билирубина в тканях. Частые сеансы фототерапии (до 16 ч/сут) позволяют продлить жизнь больным. Метод эффективен в 50% случаев, его можно применять амбулаторно. Однако даже при хорошем эффекте фототерапии в течение первых 20 лет жизни может развиться ядерная желтуха. Поэтому фототерапию следует рассматривать как подготовку к трансплантации печени, которая принципиально улучшает прогноз заболевания, способствуя нормализации обмена билирубина. Кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез менее эффективны.

При синдроме Криглера — Найяра II типа манифестация наступает несколько позже — в первые месяцы жизни. Проявления сходны с таковыми синдрома I типа, но менее тяжелые, благодаря присутствию в гепатоцитах УДФГТ, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. Достаточно эффективны фенобарбитал и фитотерапия.

Синдром Люси — Дрискола — редкий вариант наследственной гипербилирубинемии. Манифестирует в первые дни жизни и лишь у тех детей, которых вскармливают молоком матери. Развивается выраженная гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, достигающая 340 мкмоль/л. Возможна билирубиновая энцефалопатия. Нарушение конъюгации обусловлено содержанием в молоке матери ингибитора УДФГТ, поэтому после прекращения кормления грудью в течение нескольких дней желтуха исчезает.

Первичная гипербилирубинемия — очень редкое заболевание, связанное с избыточным образованием рано меченого билирубина в костном мозге. Причиной считают преждевременное разрушение в костном мозге незрелых предшественников эритроцитов, то есть неэффективный эритропоэз. В пери-

ферической крови эритроциты разрушаются с обычной скоростью. Клинически заболевание проявляется компенсированным гемолизом.

Синдром Дабина — Джонсона заключается в несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (канальцев), в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь. Заболевание дебютирует у мужчин в возрасте 20—30 лет. Клиническая картина представлена постоянной желтухой без зуда или (редко) с небольшим зудом, болью в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных коликов, выраженными диспепсическими явлениями, утомляемостью, плохим аппетитом, субфебрильной температурой, гепатомегалией. Возможна спленомегалия. Диагностика синдрома Дабина — Джонсона основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счет деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, а в моче — билирубиурии. Показатели ЩФ обычно не изменены. Характерен повторный подъем уровня бромсульфалеина в крови через 2 ч после введения. При холецистографии тени желчного пузыря не видно. Ухудшение, как правило, наступает на фоне беременности или приема пероральных контрацептивов. Макроскопически в ткани печени определяются темные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина. Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек. Лечение не разработано, прогноз благоприятный.

Синдром Ротора связан не только с нарушением экскреции билирубина (как при синдроме Дабина — Джонсона), но и с нарушением его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов. Чаще развивается у мальчиков в пубертатный период. Клиника сходна с течением синдрома Дабина — Джонсона. В крови определяется гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л (в равной мере повышены показатели прямого и непрямого билирубина). Наблюдаются билирубиурия, нарушение поглощения бромсульфалеина печенью, но без второго пика концентрации в крови, как при синдроме Дабина — Джонсона. При холецистографии желчный пузырь контрастируется. При биопсии печени накопление пигмента выявляют редко. Более характерна мелкокапельная жировая дистрофия, преимущественно по ходу желчных капилляров. Лечение не разработано, прогноз благоприятный.

Синдромы Дабина — Джонсона и Ротора в первую очередь необходимо дифференцировать с хроническим гепатитом С, алкогольным стеатогепатитом, стертой формой гемолитической болезни. Для уточнения диагноза при подозрении на хронический гепатит С или стеатогепатит необходима пункционная биопсия печени, с помощью которой выявляют особенности накопления пигмента при функциональных гипербилирубинемиях (см. описание синдромов) или признаки гепатита.

Неконъюгированные гипербилирубинемии, протекающие со значительным увеличением селезенки и печени, сразу исключают возможность как основного заболевания, вышеперечисленных ферментопатий,

начиная с болезни Жильбера и заканчивая синдромом Ротора. Это же касается наблюдений со значительными и стойкими гипертрансаминаземиями и гипергаммаглобулинемиями. Даже результаты однократной биопсии, подтверждающие наличие доброкачественной гипербилирубинемии, в подобной ситуации не должны удовлетворять врача. Необходимо продолжать наблюдение за больным в течение не менее 6 мес с повторной биопсией. Именно такой вид наблюдения часто дает решающую диагностическую информацию.

Распознать хронический гепатит С, помимо биопсии, помогают маркеры HCV и такие признаки, как относительно большая доля конъюгированного билирубина, которая временами достигает 30—50% от общего, периодически относительно небольшое повышение уровня трансфераз.

При стеатогепатите алкогольного происхождения изменения уровня билирубина и активности трансаминаз в сыворотке крови близки к таковым при хроническом гепатите С. Для алкогольного стеатогепатита характерны нарушения липидного обмена (умеренная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, редко — хилезная сыворотка крови). Если нет абстиненции, в трети случаев заболевание имеет прогрессирующий характер и в течение 4—6 лет развиваются нарушения портального кровообращения. При этом средний возраст больных составляет 40—50 лет, тогда как большинство вышеперечисленных доброкачественных гипербилирубинемий манифестирует в раннем детском возрасте.

Наиболее сложна дифференциальная диагностика со стертыми формами гемолитических анемий. Ее принципы такие же, как и при болезни Жильбера. Уровни гемоглобина, ретикулоцитов и активность ЛДГ в сыворотке крови обычно исследуют трехкратно с интервалами в 5—7 сут; однократно — тест с нуклидами хрома.

Синдром Аагенеса (норвежский холестаза, доброкачественный семейный возвратный холестаза) — проявляется нарушением функции печени вследствие гипоплазии ее лимфатических сосудов с развитием холестаза. Манифестирует обычно в неонатальный период. Возможны рецидивы у взрослых. Желтуха может иметь интермиттирующее течение, сопровождаться дефицитом витамина Е, в результате которого возникают дегенеративные изменения в центральной нервной системе.

Болезнь Байлера — редкое заболевание, регистрируется у детей с врожденной неполноценностью ферментов, ответственных за секрецию желчных кислот. Возникает тяжелая холестатическая желтуха, быстро развивается цирроз печени, приводящий к смерти ребенка.

Синдромы Аагенеса и Байлера требуют проведения дифференциального диагноза с заболеваниями, вызывающими внутрипеченочный холестаза. Это задание облегчают проявление симптомов в неонатальный период и яркая клиническая симптоматика этих синдромов.

Таким образом, клиническое значение функциональных гипербилирубинемий заключается прежде всего в дифференциальной диагностике с органическими заболеваниями печени. Правильный диагноз позволяет определить правильную тактику лечения.

ЕТАПИ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ ПРИ СИНДРОМІ ЖОВТЯНИЦІ**Частина II****Л.Н. Бобро, Л.М. Пасієшвілі**

Жовтяниця (icterus) — симптом забарвлення в жовтий колір слизових оболонок, шкіри та склер. Зустрічається цей синдром у клінічній практиці досить часто, що пов'язано з різним етіологічним походженням.

У циклі із трьох лекцій подано етапи діагностичного пошуку при синдромі жовтяниці.

STAGES OF DIAGNOSTIC SEARCH AT ICTERUS SYNDROME.**Part II****L.N. Bobro, L.M. Pasiashvili**

Icterus is a symptom of yellow staining of mucosa, skin and sclera. This syndrome appears in clinical practice fairly often, and this is associated with its various etiological origins.

A cycle of three lectures presents the stages of diagnostic search at icterus syndrome.

ОГОЛОШЕННЯ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКЕ ОБЛАСНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**Українська науково-практична конференція
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ І ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ»**

Інформаційне повідомлення № 1

Шановні колеги!

Оргкомітет конференції повідомляє, що 25—26 травня 2006 р. Дніпропетровською державною медичною академією спільно з Українською гастроентерологічною асоціацією буде проведена науково-практична конференція з міжнародною участю згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій, затверджених МОЗ України на 2006 рік. Запрошуються фахівці різного профілю, які займаються проблемами гастроентерології, вчені, лікарі-гастроентерологи, терапевти, ендоскопісти, педіатри, хірурги та ін.

Під час роботи конференції планується розгляд актуальних питань:

- організація охорони здоров'я;
- фізіологія і патофізіологія травлення;
- етіологія, патогенез і клінічний перебіг захворювань стравоходу, шлунка, кишечника, печінки і жовчовивідних шляхів, підшлункової залози;
- лабораторно-інструментальна діагностика;
- лікування і профілактика гастроентерологічних захворювань;
- дитяча і геріатрична гастроентерологія;
- психосоматика захворювань органів травлення;
- реабілітація хворих з гастроентерологічною патологією;
- ентеральне і парентеральне харчування;

За матеріалами конференції буде виданий черговий випуск міжвідомчого збірника «Гастроентерологія».

Оргкомітет конференції:

Кафедра гастроентерології і терапії ФПО ДГМА

Інститут гастроентерології АМНУ

49074, м. Дніпропетровськ, вул. Імені газети «Правда», 96

Тел.: (0562) 271-039, 270-777, тел./факс (0562) 271-039

E-mail: stapanov@dsma.dp.ua

Зав. кафедри, професор, д. мед. н. Степанов Юрій Миронович

Асистент кафедри, к. мед. н. Косинська Світлана Валеріївна

Асистент кафедри, к. мед. н. Будзак Ігор Ярославович