**Дифференциальная диагностика желтух**

***Желтуха*** *(icterus) -* это синдром, характеризующийся жел­тушным окрашиванием кожных покровов, слизистых оболо­чек, склер глаз и других тканей вследствие накопления в крови избыточного количества билирубина. Могут приобретать жел­тый цвет молоко кормящей женщины, плевральный и перикардиальный выпоты, асцитическая жидкость. Не окрашиваются в желтый цвет слезы, слюна, желудочный сок, спинномозговая жидкость, головной и спинной мозг, мозговые оболочки.

Желтуха, обусловленная гипербилирубинемией, называет­ся ***истинной желтухой****.* О ***ложной желтухе (псевдожелтухе)***говорят в тех случаях, когда желтушное окрашивание кожи (но не склер) происходит вследствие накопления в крови некоторых красителей органической и неорганической природы по­сле чрезмерного употребления с пищей каротинсодержащих продуктов и соков (морковь, апельсины, мандарины, тыква и др.), а также лекарственных препаратов (акрихин, риванол и др.).

**Классификация**

Выделяют следующие типы желтух.

=> По патогенезу:

• надпечёночная (гемолитическая);

• печеночная (паренхиматозная);

• подпечёночная (механическая, обструктивная).

=> По степени тяжести:

• легкая степень (билирубинемия до 85 мкмоль/л);

• среднетяжелая степень (билирубинемия от 86 до 170 мкмоль/л);

• тяжелая степень (билирубинемия свыше 170 мкмоль/л).

***Надпеченочная* *желтуха***обусловлена повышенным образованием билируби­на в связи с гемолизом эритроцитов в сочетании с пониженной экскреторной функцией печени.

Основная причина надпеченочной желтухи — наследствен­ные (микросфероцитарная анемия Минковского — Шаффара, серповидноклеточная анемия, талассемия и др.) и приобретенные (аутоиммунная, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, токсические, посттрансфузионные вследствие переливания несовместимой крови и др.) анемии, некоторые инфекционные заболевания (малярия, висцеральный лейшманиоз, токсоплазмоз, сепсис и др.), злокачественные опухоли, такие как рак и саркома различной локализации, лейкозы, лучевая болезнь, инфаркты различных органов (чаще легких) и обширные гема­томы (например, расслаивающая гематома аорты).

Большая часть наследственных гемолитических анемий со­провождается клеточным гемолизом, самым достоверным признаком которого является укорочение жизни эритроцитов. При внутрисосудистом гемолизе отличительными признаками считаются повышение свободного гемоглобина плазмы, гемо­глобинурия и гемосидеринурия, гемосидероз внутренних ор­ганов, склонность к микротромбозам различных локализаций.

Диагностические критерии:

• желтуха умеренная, неяркая, неинтенсивная, с лимонно-желтым оттенком на фоне общей бледности (пациент скорее бледен, чем желтушен);

• общий билирубин редко превышает 80 мкмоль/л, преоб­ладает непрямой (неконъюгированный) билирубин;

• в моче увеличено содержание уробилина, но отсутствуют желчные пигменты;

• кал темного цвета (плейохромия) вследствие большого содержания стеркобилина;

• печень может быть нормальных размеров, чаще незначи­тельно увеличена; спленомегалия в большинстве случаев;

• кожный зуд и расчесы на теле отсутствуют;

• функциональные пробы печени практически не изменены;

• нормохромная (при таласемии - гиперхромная) гиперре­генераторная анемия с гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге;

• типичные для соответствующих вариантов гемолитиче­ских анемий изменения величины и формы эритроцитов (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микросфероцитоз, микроцитоз, серпо­видные эритроциты и др.);

• снижение гематокрита (ниже 38);

• повышение уровня сывороточного железа;

• укорочение продолжительности жизни эритроцитов, устанавливаемое с помощью радиоактивного 51Сг;

• снижение осмотической резистентности эритроцитов;

• образование желчных (пигментных) камней при массив­ном гемолизе и/или желчнокаменной болезни при хроническом гемолизе;

• гемолитические кризы с болями в животе, пояснице, ли­хорадкой, сердцебиением, арталгиями, слабостью, развитием тромбозов и т.п.

Положительная прямая реакция Кумбса при иммунных и аутоиммунных анемиях.

***Печеночная желтуха***обусловлена изолированным или ком­бинированным нарушением захвата, связывания и выведения билирубина из-за поражения гепатоцитов и желчных капилля­ров различной природы. В зависимости от механизма патоло­гического процесса выделяют три разновидности печеночной желтухи: печеночно-клеточную, холестатическую (внутрипе-ченочный холестаз) и энзимопатическую.

Печеночно-клеточная желтуха является одним из самых час­тых признаков острых и хронических поражений печени. На­блюдается при острых и хронических гепатитах различной эти­ологии, циррозах печени, инфекционном мононуклеозе, лепто-спирозе, гепатоцеллюлярном раке. Ведущее значение в патоге­незе принадлежит нарушению проницаемости или целостности плазменных мембран гепатоцитов с выходом конъюгированно-го билирубина в синусоиды, а затем - в кровяное русло.

Диагностические критерии:

• оранжево-красный (рубиновый) оттенок желтухи;

• содержание связанного (конъюгированного) билирубина в крови до 300 мкмоль/л и выше;

• в моче обнаруживаются билирубин и желчные пигменты (задолго до появления видимой желтухи) с постепенным их увеличением;

• редко наблюдается полное обесцвечивание кала;

• гепатомегалия; спленомегалия у части пациентов;

• могут быть боль в области печени, кожный зуд, умеренно выраженная лихорадка;

• «малые печеночные признаки» у пациентов с хрониче­скими гепатитами и циррозами печени: пальмарная эритема, сосудистые «звездочки», карминово-красные губы, «карди­нальский» язык, гинекомастия, атрофия яичек и др.;

• появление портальной гипертензии при трансформации гепатита в цирроз;

• цитолитический и мезенхимально-воспалительный син­дромы;

• появление гепатодепрессивного синдрома по мере прог-рессирования хронического процесса.

***Холестатическая желтуха (внутрипеченочный холестаз)***обусловлена нарушением метаболизма компонентов желчи и формированием желчных мицелл, экскреции желчи из микро-сом к желчным капиллярам или по внутрипеченочным желч­ным протокам. Данный вид желтухи встречается при острых гепатитах различной этиологии, в том числе лекарственных, холестатических формах хронических гепатитов, алкогольной болезни печени, холангитах, первичном билиарном циррозе печени и др. Внутрипеченочный холестаз лежит в основе всех печеночно-клеточных желтух. Часто эти два варианта парен­химатозных желтух сочетаются.

Диагностические критерии:

• интенсивная желтуха;

• упорный кожный зуд, расчесы на теле;

• формирование ксантом и ксантелазм при хроническом

течении;

• повышение в крови конъюгированного и неконьюгированного билирубина в большей степени за счет конъюгированного;

• ахоличный (обесцвеченный) кал;

• нарушение всасывания жиров (абдоминальный диском­форт, диарея, стеаторея, похудение);

• наличие в моче желчных пигментов и отсутствие уробилина;

• биохимический синдром холестаза.

Энзимопатическая желтуха обусловлена недостаточностью ферментов, обеспечивающих захват, конъюгацию и экскрецию билирубина. Наблюдается при наследственных пигментных гепатозах, объединяемых собирательным понятием «доброка­чественные гипербилирубинемии», поскольку нарушения об­мена билирубина сопровождаются хронической или переме­жающейся желтухой без выраженных изменений структуры и функций печени. У взрослых чаще встречаются синдромы Жильбера, Криглера - Найяра II типа, Дабина - Джонсона и Ротора.

Синдром Жильбера обусловлен нарушением захвата неконъюгированного (непрямого) билирубина гепатоцитами в связи с снижением активности фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы, обеспечивающего процесс его связывания с глюкуроновой кислотой, а синдром Криглера — Найяра - выраженной недостаточностью этого фермента (I тип болезни) или полным его отсутствием (I тип). Патогенез синдрома Дабина - Джонсона связан с нарушением транспорта билируби­на в гепатоцит и из него за счет несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы мембран. В связи с этим на­рушается поступление билирубина в желчь, что, по-видимому, обусловливает возникновение рефлюкса билирубина в кровь из гепатоцита. Патогенез синдрома Ротора заключается не только в нарушении экскреции билирубина, но и преимуще­ственно в нарушении его захвата синусоидальным полюсом гепатоцита. Кроме того, имеются данные об изменении глюкуронирования пигмента.

Клиническая картина различных доброкачественных гипербилирубинемий во многом сходна. Заболевания проявля­ются в молодом возрасте (синдром Криглера - Найяра I типа в 1-е сутки после рождения с летальным исходом в течение 1-го года жизни, II типа — в течение 1-го года жизни, но при адекватно начатом лечении фенобарбиталом - прогноз благо­приятный). Характерным является обычно нерезко выражен­ная желтуха, часто заметная только на склерах, астено-вегетативный синдром, иногда диспептические симптомы и очень редко — незначительная гепатомегалия.

Среди доброкачественных гипербилирубинемий самой рас­пространенной является синдром Жильбера. Длительное вре­мя он может протекать латентно, сопровождаясь легкой иктеричностью склер и кожных покровов после физической на­грузки или после продолжительного голодания. Печень не увеличена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови составляет около 80 мкмоль/л и снижение его отмечается по­сле приема *фенобарбитала* по 0,1 г 3 раза в день в течение 2 недель или *кордиамина* по 20 капель 3 раза в день в течение 10 дней. Результаты функциональных печеночных тестов и морфология печени (по данным УЗИ, биопсии) у пациентов не отклоняются от нормы. Пациентам не рекомендуется прини­мать парацетамол вследствие образования токсичного метабо­лита при катаболизме в системе цитохрома Р-450.

Синдромы Дабина - Джонсона и Ротора встречаются гораз­до реже синдрома Жильбера. Характеризуются постоянной умеренной желтушностью, билирубинурией, неизмененными результатами функциональных печеночных проб и сохранно­стью нормальной морфологии печени. Возможны периодиче­ские печеночные колики (при наличиии камней в желчном пузыре), диспептические явления, редко - незначительное уве­личение печени и селезенки, астенизация. Показатель общего билирубина в крови обычно составляет около 100 мкмоль/л и распределяется в соотношении 50% конъюгированного и 50% неконъюгированного. Лишь при синдроме Дабина - Джонсона с помощью изотопной сцинтиграфии выявляются умеренные нарушения экскреторной функции печени, при холецистографии обычно не контрастируются желчный пузырь и протоки, а при гистологическом исследовании гепатоцитов выявляется характерный темно-коричневый грубозернистый пигмент так называемой шоколадной печени. Электронная микроскопия обнаруживает полное отсутствие или снижение микроворси­нок на билиарном полюсе гепатоцита.

***Подпеченочная (механическая, обтурационная) желтуха***развивается при наличии механического препятствия оттоку желчи из печени в двенадцатиперстную кишку за счет заку­порки, сдавления или стриктуры внепеченочных желчевыводящих путей.

Причины ее возникновения разнообразны: камни в желч­ном пузыре, объемные процессы в билиарной системе и в го­ловке поджелудочной железы, стеноз большого дуоденального (фатерова) сосочка, паразитарные поражения печени, атрезии, а также послеоперационные стриктуры желчевыводящих пу­тей. У пациентов с камнями в пузырном протоке развивается водянка желчного пузыря без желтухи.

Во всех случаях препятствие оттоку желчи приводит к по­вышению давления в вышележащих желчных путях. Желчный пигмент в этом случае диффундирует через стенки расширен­ных желчных капилляров, иногда вызывая их разрывы. Гепатоциты переполняются желчью, которая затем поступает в лимфатические щели и кровь. В крови накапливаются все со­ставные части желчи: билирубин, холестерин, желчные кисло­ты, щелочная фосфатаза.

Обтурационная желтуха характеризуется постепенным на­растанием, в редких случаях - перемежающимся течением (на­пример, при вентильном камне, распаде опухоли, отеке), явля­ясь по существу холестатической (внепеченочный холестаз).

Диагностические критерии:

• предшествующие боли - острые при калькулезном про­цессе в билиарном тракте и хронические боли при опухолях;

• темно-зеленый, почти черный цвет кожи при длительной желтухе;

• воспалительный синдром (повышенная температура, лей­коцитоз) при калькулезной желтухе за счет инфекции, при опу­холях - как паранеопластическая реакция;

• увеличение преимущественно конъюгированного били­рубина в крови;

• темная моча с наличием желчных пигментов и отсутстви­ем уробилина;

• ахолия кала с отсутствием стеркобилина;

• выраженный кожный зуд с расчесами;

• гематомегалия реактивного характера без спленомегалии;

• пальпируемый желчный пузырь (симптом Курвуазье);

• выраженный биохимический синдром холестаза;

• появление цитолитического синдрома при длительно су­ществующей желтухе;

• характерные данные при инструментальных исследова­ниях (УЗИ органов брюшной полости, обзорная рентгеногра­фия желчного пузыря, холецистография, КТ и др.).

Амбулаторный этап диагностического поиска при желтухе включает подробный расспрос пациента. При этом внимание уделяется возможным контактам с желтушными пациентами, пребыванием в эндемичных по гепатитам регионах в течение последних 2 месяцев, парентеральным вмешательствам, вве­дению наркотиков, случайным половым связям в течение по­следних 6 месяцев, наследственному анамнезу, злоупотребле­нию алкоголем, работе с гепатотоксическими веществами, ле­чению гепатотоксичными препаратами. Проводят тщательный осмотр по органам и системам, целенаправленные лаборатор­ные и инструментальные исследования.

Из них обязательны­ми являются:

• общий анализ крови с исследованием ретикулоцитов и тромбоцитов;

• общий анализ мочи;

• исследование мочи на уробилин и желчные пигменты (прямой билирубин);

• копрограмма;

• исследование кала на стеркобилин (при признаках хо-лестаза);

• биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, тимоловая проба, билирубин и его фракции, холесте­рин, глюкоза, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, ГГТП);

• определение протромбинового индекса;

• определение маркеров вирусной инфекции;

• УЗИ органов брюшной полости;

• ФЭГДС или рентгеноскопия желудка и двенадцати­перстной кишки;

• ЭКГ.