

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциальная диагностика паренхиматозной желтухи

Кандоба О. Н.

ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», (ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, 115093, Россия)

Резюме

В статье вниманию заинтересованных специалистов (инфекционистов, гастроэнтерологов, педиатров) представлены сведения об определении и классификации желтух, физиологии билирубинового обмена, патогенетических механизмах развития печеночных форм синдрома желтухи и наблюдающихся при этом синдромах, а также заболеваниях, как инфекционных, так и соматических,

при которых встречается паренхиматозная желтуха. На конкретном клиническом примере подробно разбираются особенности клинического течения, диагностики и дифференциальной диагностики, тактики лечения печеночной желтухи, развившейся у подростка 16 лет с хроническим вирусным гепатитом С и синдромом Жильбера.

Ключевые слова: желтуха, билирубиновый обмен, хронический вирусный гепатит С, синдром Жильбера, дети

Для цитирования: Кандоба О. Н. Дифференциальная диагностика паренхиматозной желтухи. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):91–94. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-91-94

CLINICAL CASE

Differential diagnosis of parenchymal jaundice

O. N. Kandoba

Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

Summary

The article presents to the attention of interested specialists (infectious disease specialists, gastroenterologists, pediatricians) information on the definition and classification of jaundice, the physiology of bilirubin metabolism, pathogenetic mechanisms of the development of hepatic forms of jaundice syndrome and the syndromes observed in this case,

as well as diseases, both infectious and somatic, in which parenchymal jaundice occurs. Using a specific clinical example, the features of the clinical course, diagnosis and differential diagnosis, and tactics of treatment of hepatic jaundice developed in a 16-year-old teenager with chronic viral hepatitis C and Gilbert's syndrome are analyzed in detail.

Keywords: jaundice, bilirubin metabolism, chronic viral hepatitis C, Gilbert's syndrome, children

For citation: Kandoba O. N. Differential diagnosis of parenchymal jaundice. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):91–94. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-91-94

Введение

Желтушное окрашивание кожи является хорошо заметным признаком, обращающим на себя внимание не только врачей, но и самого больного и окружающих, поэтому диагностика синдрома желтухи трудностей не представляет.

Значительно сложнее выяснить причины желтухи, так как она наблюдается при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Проводить дифференциальную диагностику с выделением этиологически значимого

Информация об авторах / Information about authors

✉ Кандоба Ольга Николаевна, научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний; e-mail: pediatrik-7@yandex.ru

Источник финансирования

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ Olga N. Kandoba, researcher of the department of children's infectious diseases; e-mail: pediatrik-7@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4006-4987

Funding source

This article was written based on our own research, and was not funded by sponsors and is not part of a grant.

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

фактора чаще всего приходится инфекционистам, так как, обнаружив желтуху у пациента, врачи начинают думать в первую очередь о вирусных гепатитах.

Желтуха (греч. *icterus*) – желтое окрашивание кожного покрова и видимых слизистых оболочек в результате накопления пигмента билирубина в сыворотке крови и последующего его отложения в тканях. Нормальные показатели общего билирубина сыворотки крови составляют 3,4–20,4 мкмоль/л, непрямой (неконъюгированный, свободный) билирубин представлен значениями до 16,5 мкмоль/л, прямой (конъюгированный, связанный) билирубин – от 0 до 5,1 мкмоль/л [1].

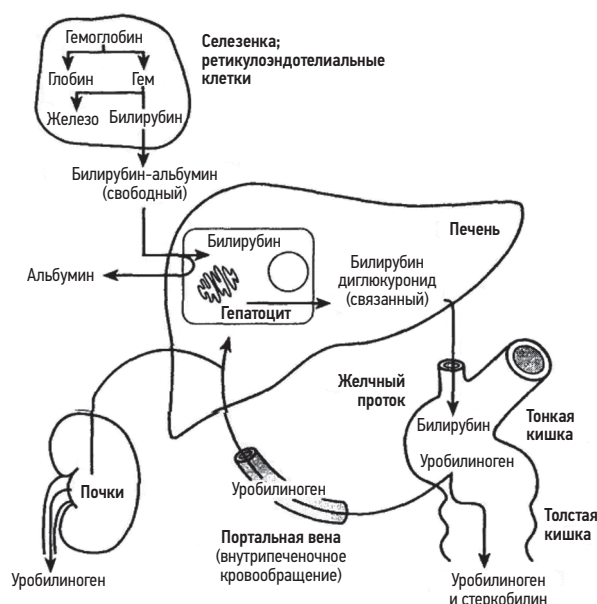
Синдром желтухи можно обнаружить при объективном осмотре пациента при значениях билирубина на уровне 40–70 мкмоль/л. Яркая желтуха сопровождается показателями выше 120 мкмоль/л. Причиной любой желтухи является нарушение равновесия между образованием и выделением билирубина. В этой связи общепринята патогенетическая классификация желтух, предложенная А. Ф. Блюгер в 1968 г., согласно которой выделяют желтуху надпеченочную (гемолитическую), печеночную (паренхиматозную) и подпеченочную (механическую). Но необходимо учитывать, что «чистые» формы желтухи обычно не встречаются. Так при гемолитической желтухе присоединяется механический компонент из-за сгущения желчи и закупорки желчных путей. К механической желтухе присоединяется поражение печеночных клеток, и она приобретает характер паренхиматозной и т.п. [2].

Общим для всех желтух биохимическим признаком является повышение уровня билирубина в сыворотке крови. Основная часть билирубина образуется из гема: 80% при разрушении стареющих эритроцитов в клетках ретикулоэндотелиальной системы и 20% – при разрушении других гемопroteинов. Сначала гем превращается в биливердин (зеленый пигмент), затем – в билирубин (оранжевого цвета). Этот нерастворимый в воде билирубин называют непрямой (неконъюгированным, свободным). Он не проходит почечный фильтр и не попадает в мочу, являясь гидрофобным, но хорошо растворяется в липидах, поэтому легко накапливается в жировой ткани, проявляя липофильные свойства. Непрямой билирубин транспортируется в плазме в виде тесного соединения с альбумином.

Захват билирубина печенью происходит быстро, но без поглощения связанного с ним альбумина плазмы. Непрямой билирубин в гепатоцитах соединяется при помощи фермента глюкуронилтрансферазы с глюкуроновой кислотой, в результате чего образуется прямой билирубин, обладающий гидрофильными свойствами и способный выделяться из организма с мочой. Прямой билирубин секретируется в желчные каналцы, наряду с другими составными частями желчи, и далее поступает в кишечник.

В кишечнике под действием бактериальной микрофлоры происходит деконъюгация пигмента и восстановление его до различных соединений, называемых стеркобилиногенами. Основная их часть выделяется с фекалиями, которым придает коричневый цвет. Часть билирубина (около 20%) и стеркобилиногена абсорбируется в кишечнике, превратившись в крови в уробилиноген, затем повторно экскретируется в желчь, а небольшая часть выделяется с мочой. Также почками выводится прямой билирубин, что объясняет темный цвет мочи

Рисунок.
Физиология билирубинового обмена
Figure.
The physiology of bilirubin metabolism



при печеночной (паренхиматозной) и подпеченочной (механической) желтухах, тогда как при надпеченочной (гемолитической) желтухе билирубин в моче отсутствует и цвет мочи не изменяется (см. рисунок) [3].

В диагностике желтух необходимо оценивать все этапы преобразования и транспортировки гемоглобина: от разрушения эритроцитов до выделения билирубина с желчью и почками. При проведении дифференциальной диагностики следует определить принадлежность желтухи к той или иной группе, а затем уже проводить анализ клинико-лабораторных показателей внутри данной группы.

Печеночная желтуха представляет самую многочисленную группу по возможным причинам нарушения билирубинового обмена и может быть обусловлена изолированным или комбинированным нарушением захвата, связывания (конъюгации) и выведения (экскреции) билирубина гепатоцитами. Повышение билирубина (прямой или непрямой фракций) будет зависеть от того, какая функция гепатоцита страдает. При печеночной желтухе преимущественно отмечается повышение прямой фракции билирубина. Нарушения захвата и связывания билирубина сопровождаются повышением в крови непрямой его фракции. Нарушения экскреции билирубина характеризуются повышением уровня прямой фракции и выделением ее с мочой.

Часто при развитии печеночной желтухи нарушается не одна, а несколько функций гепатоцита. Так при острых и хронических гепатитах наблюдается нарушение экскреции и частично захвата билирубина, нарушение захвата и конъюгации наблюдается при синдроме Жильбера и других пигментных гепатозах. Большинство острых и хронических заболеваний печени, несмотря на различные механизмы поражения гепатоцита, кроме синдрома желтухи, могут сопровождаться развитием синдрома цитолиза, характеризующегося повышением уровня

аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и мезенхимально-воспалительного синдрома, который проявляется повышением концентрации общего белка, β - и γ -глобулинов, IgM, IgA, IgG, изменением показателей осадочных коллоидных проб. Развитие холестатического синдрома клинически проявляется выраженной и длительной желтухой, приобретающей зеленоватый оттенок, значительным увеличением в размерах печени, кожным зудом, стойкой прямой гипербилирубинемией, повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), холестерина, триглицеридов.

Развитие печеночной желтухи наблюдается при многих инфекционных заболеваниях и, в первую очередь, при острых и хронических вирусных гепатитах [1–4]. Наиболее характерна желтуха для вирусного гепатита А, при хронических вирусных гепатитах В и С (ХГС) она встречается нечасто. Помимо поражения печени собственно гепатотропными вирусами паренхиматозная желтуха может развиваться при герпесвирусных инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусом герпеса человека 6-го типа, сепсисе, парвовирусной

и энтеровирусной инфекциях, иерсиниозе, лептоспирозе, лейшманиозе, паразитозах (эхинококкоз, описторхоз, токсокароз), туберкулезе, сифилисе и пр. Печеночная желтуха наблюдается также при аутоиммунном гепатите, первичном склерозирующем холангите, болезни Вильсона-Коновалова, токсическом и лекарственном поражении печени, пигментных гепатозах (синдроме Жильбера) [5, 6].

Россия находится на 6 месте в мире по количеству детей и подростков с ХГС, уступая Пакистану, Китаю, Индии, Нигерии и Египту [7]. По данным Роспотребнадзора в нашей стране за 2022 год в данной возрастной группе зарегистрировано 344 случая ХГС, показатель заболеваемости при этом составил 1,13 на 100 тысяч [8]. При этом распространенность синдрома Жильбера в европейской популяции в настоящее время встречается в пределах 0,5–10%, что считается достаточно высоким уровнем [9]. Однако комбинации ХГС и синдрома Жильбера регистрируются очень редко [10]. В связи с этим у клиницистов в ряде случаев возникают определенные трудности при дифференциальной диагностике синдрома желтухи у коморбидных пациентов, имеющих различное сочетание болезней печени.

Клинический случай

Подросток 2007 года рождения, 16 лет, обратился с жалобами на небольшую общую слабость, желтушность кожи и склер. Анамнез жизни: беременность и роды без особенностей, рос и развивался по возрасту. Болеет ОРЗ нечасто. Занимается тяжелой атлетикой. Аллергологический анамнез не отягощен. Привит согласно Национальному календарю профилактических прививок.

Анамнез заболевания: в ноябре 2011 году проходил стационарное лечение по поводу внебольничной правосторонней очаговой пневмонии. При рентгенографии органов грудной клетки выявлено объемное образование плевры справа. Был направлен на консультацию в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер». В декабре 2011 года выполнена торакотомия справа, проведена биопсия удаленной опухоли правого гемиторакса, идентифицированной гистологически как эмбриональная рабдомиосаркома. Проводилась полихимиотерапия, лучевая терапия. С заместительной целью переливалась кровь и тромбоцитарная масса. При предоперационной подготовке в биохимическом анализе крови от 12.04.2012 г. АЛТ – 37,3 Ед/л, АСТ – 38,6 Ед/л, ПЦР на РНК ВГС – отрицательно.

15.05.2012 г. вновь выполнена боковая торакотомия с удалением опухоли правого гемиторакса, резекцией нижней доли правого легкого. Во время очередного предгоспитального скрининга от 14.09.2012 г. в биохимическом анализе крови АЛТ – 160 Ед/л, АСТ – 104 Ед/л, ПЦР на РНК ВГС – обнаружено. В динамике биохимический анализ крови от 29.05.2013 г.: АЛТ – 426 Ед/л, АСТ – 240 Ед/л, щелочная фосфатаза – 266,7 Ед/л, общий билирубин – 26,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 4,2 мкмоль/л. Консультирован гастроэнтерологом, рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты, противовирусная терапия в отношении ВГС назначена не была, что следует расценить как дефект оказания медицинской помощи пациенту (на тот момент дети *of label* получали противовирусную терапию препаратами пегилированного интерферона- α в сочетании

с рибавирином [11], тогда как в настоящее время «золотым стандартом» являются противовирусные препараты прямого действия [12]).

В течение следующих 2-х лет аминотрансферазы постепенно снизились до нормальных значений: АЛТ до 29,9 Ед/л, АСТ до 33,3 Ед/л. При этом общий билирубин периодически повышался до 25,0 мкмоль/л (прямая фракция оставалась в норме – 4,6 мкмоль/л). В 2022 г. обратился повторно к гастроэнтерологу с жалобами на желтушность склер, изменения в биохимическом анализе крови: общий билирубин – 53,0 мкмоль/л, прямой билирубин – 12,9 мкмоль/л, непрямого билирубин – 40,1 мкмоль/л, АЛТ – 58,5 Ед/л, АСТ – 47,9 Ед/л. Анализ крови методом ПЦР на РНК ВГС от 11.12.2022 года – положительно. УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени, перегиб желчного пузыря.

Учитывая жалобы на появление желтухи, данные анамнеза (переливание крови и ее компонентов более 6 месяцев назад), лабораторные данные (обнаружение репликации ВГС в крови, повышение уровня билирубина преимущественно за счет непрямого фракции, небольшое повышение уровня аминотрансфераз), а также данных инструментального обследования (диффузные изменения печени по данным УЗИ), заподозрен ХГС, подросток направлен на консультацию инфекциониста в «Референс-центр по контролю заболеваемости вирусными гепатитами у детей Московской области» ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области».

Объективно: состояние удовлетворительное, общее самочувствие не страдает. Аппетит сохранен. Не лихорадит. Телосложение нормостеническое. Кожа и склеры иктеричные. Зуда нет. Видимые слизистые чистые. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧД – 18 в мин. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шума нет. ЧСС – 70 в мин. АД – 110/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 53 мкмоль/л, прямой билирубин – 8 мкмоль/л, непрямого билирубин – 45 мкмоль/л, АЛТ – 72 Ед/л, АСТ – 40 Ед/л, анализ крови методом ПЦР на РНК ВГС – $3,1 \times 10^6$ копий/мл, генотип 3. Диагноз клинический (МКБ-10: V18.2): Хронический вирусный гепатит С, генотип 3, минимальной степени активности, F0.

Заключение

Таким образом, в приведенном клиническом случае отчетливо видно, что печеночная желтуха, развившаяся у подростка, была обусловлена двумя имевшимися у него заболеваниями, одно из которых инфекционное (ХГС), а другое генетическое (синдром Жильбера). Механизм развития желтухи при каждом из них имел свои особенности, что отразилось на клинко-лабораторном течении этого

Учитывая длительный период повышения билирубина с преобладанием непрямой фракции, что не укладывается в картину ХГС, пациенту рекомендовано генетическое обследование для исключения врожденных нарушений обмена билирубина. При проведении в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» 15.04.2023 года генетического теста выявлена мутация (ТА)6/7 в гене *UGT1A1*, на основании чего установлен сопутствующий диагноз (МКБ-10: E80.4): Синдром Жильбера.

синдрома, который хотя и являлся паренхиматозным, но отдельные наблюдавшиеся у пациента данные не соответствовали полностью ни одной из данных нозологических форм, благодаря чему в результате длительной дифференцировки был выставлен окончательный клинический диагноз, позволивший уточнить природу синдрома желтухи и определить тактику дальнейшего наблюдения подростка.

Литература | References

- Kaganov B.S. [Pediatric hepatology]. Moscow, 2018, 576 p. (In Russ.)
Детская гепатология (под ред. Б. С. Каганова). М., 2009, 576 с.
- Mokhova O.G., Kankasova M.N., Pozdeyeva O.S. Jaundice syndrome in the practice of a pediatrician. *Practical medicine*. 2018, 16(8): 43–49. (In Russ.) doi: 10.32000/2072–1757–2018–8–43–49.
Мохова О.Г., Канкасова М.Н., Поздеева О.С. Синдром желтухи в практике педиатра. Практическая медицина. 2018, 16(8): 43–49. doi: 10.32000/2072–1757–2018–8–43–49.
- Musatova L.A., Krasnova L.I., Kartasheva N.S. et al. [Jaundice syndrome in children, criteria of potential danger]. Penza, 2022, 88 p. (In Russ.)
Мусатова Л.А., Краснова Л.И., Карташева Н.С. и др. Синдром желтухи у детей, критерии потенциальной опасности: пособие. Пенза, 2022, 88 с.
- Volynets G.V., Panfilova V.N., Zhavoronok S.V. [Chronic viral hepatitis in children]. Moscow, 2020, 376 p. (In Russ.)
Волнынец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В. Хронические вирусные гепатиты у детей: учебное пособие. М., 2020, 376 с.
- Dubrovina G.M. [Clinical and paraclinical characteristics of children with Gilbert's syndrome. Diss... Ph.D.]. Moscow, 2017, 136 p. (In Russ.)
Дубровина Г.М. Клинические и параклинические характеристики детей с синдромом Жильбера. Диссертация ... к.м.н. М., 2017, 136 с.
- Wagner K.H., Shiels R.G., Lang C.A. et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018, 55(2): 129–139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
- Schmelzer O., Dugan E., Blach S. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modeling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5(4): 374–392. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30385–1.
- The State report [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022]. Moscow, 2023, 368 p. (In Russ.)
Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации в 2022 году». М., 2023, 368 с.
- Buyukasik Y., Akman U., Buyukasik N.S., Goker H., Kilicarslan A., Shorbagi A.I., Hascelik G., Haznedaroglu I.C. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci.* 2008 Feb;335(2):115–9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318142be0d.
- Piekuse L., Kreile M., Zarina A. et al. Association between inherited monogenic liver disorders and chronic hepatitis C. *World J. Hepatol.* 2014, 6(2): 92–97.
- Ventslovayte N.D., Goriacheva L.G., Greshnyakova V.A., Efremova N.A., Shilova I.V. HCV treatment experience in children over 12 years old with a combined direct acting antiviral containing glecaprevir and pibrentasvir. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. (Infectious Diseases: News, Opinions, Training).* 2021; 10 (3): 57–66. (In Russ.) doi: 10.33029/2305–3496–2021–10–3–57–66.
Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10 (3): 57–66. doi: 10.33029/2305–3496–2021–10–3–57–66.
- [Chronic viral hepatitis C in children]. St.-Petersburg, 2021, 72 p. (In Russ.)
Хронический вирусный гепатит С у детей (методические рекомендации). С.-Петербург, 2021, 72 с.

PBPRUR

