

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
(Зав. каф. д.м.н., профессор З.Т.Астахова)

З.З. ДЗУКАЕВА

МЕТОДИЧЕСКАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛТУХ
(для студентов 6 курса)

Владикавказ 2022

Желтухи

Желтуха – желтое окрашивание кожи и слизистых оболочек, связанное с накоплением в них билирубина вследствие гипербилирубинемии. Возникновение желтухи всегда связано с нарушением обмена билирубина.

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 рН 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

супрастин, пипольфен) – вызывают слабый антипруритозный эффект у больных желтухой.

Антагонисты наркотических анальгетиков (налоксон и др.) – способны ликвидировать кожный зуд у больных желтухой. Механизм этого действия не ясен.

Фенобарбитал – в комплексной терапии может использоваться в дозе 0,05-0,06 г 3-4 раза в день как средство, уменьшающее кожный зуд, но эффект препарата невысок.

Зиксорин – как и фенобарбитал, является индуктором ферментов гепатоцитов, иногда может уменьшить кожный зуд. Назначается в суточной дозе 300-400 мг (1 капсула со 100 мг препарата утром и 2-3 капсулы вечером за 30 минут до еды). Курс лечения – 3-7 недель.

В последние годы появились сообщения о применении препарата *гептрал* для лечения внутрипеченочного холестаза при прецирротических и цирротических состояниях. Гептрал применяется также для лечения депрессивных состояний и алкогольного абстинентного синдрома. Активным веществом препарата является адеметионин 1,4-бутандисульфонат (SD-4). Это соединение встречается во всех тканях и жидких средах организма. Его молекула включается в большинство биологических реакций и является донором метиловой группы и предшественником физиологических тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион, коэнзим-А и др.). Препарат вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 800 мг в сутки после предварительного растворения в прилагаемом растворителе в течение первых 2-3 недель лечения, а затем применяется внутрь по 1 таблетке 4 раза в день в течение 2 недель. Побочных явлений у препарата нет.

Химические вещества, определенные препараты, принимаемые внутрь, могут вызвать желтую окраску и создать впечатление желтухи.

Наиболее часто кожа окрашивается в желтый цвет при приеме атебрина. Трипафлавин, сантонин и пикриновая кислота также вызывают мнимую желтуху. Понос и спастические боли в животе, сопровождающие появление желтой окраски кожи при отравлении пикриновой кислотой, усугубляют возможность ошибочного диагноза. Все эти вещества, в отличие от истинной желтухи, вызывают слабую желтую окраску склер, содержание желчных пигментов в сыворотке крови не превышает 1 мг/100 мл, желчные пигменты в моче отсутствуют, цвет ее не темный, как при желтухе.

При хроническом нефрите и хронической уремии в результате наличия *урохрома* в крови кожа окрашена в бледно-желтый цвет, возникает подозрение на желтуху, но нормальное содержание сывороточного билирубина при этих состояниях рассеивает сомнения.

Наибольшее сходство с желтухой имеют *каротинемия*, *ксантоз*. Однако при этих состояниях желтый цвет кожи имеет сильно выраженный красноватый оттенок (цвет моркови), кроме того, желтый цвет сначала появляется на ладонях и подошвах, и в этих местах наиболее выражен. Склеры, напротив, не становятся желтыми, содержание желчных пигментов в сыворотке крови нормальное, моча желчных пигментов не содержит. Содержание же сывороточного каротина увеличивается (в норме 40-300 нм/100 мл).

Каротинемия может наблюдаться у здоровых людей при потреблении большого количества моркови, тыквы или при накоплении каротина в результате торможения процесса превращения его в витамин А при поражении паренхимы кишечника или печени. Каротинемия может наблюдаться при пониженной функции щитовидной железы, так как гормон щитовидной железы необходим для превращения каротина в витамин А, при гипопитуитаризме и при диабете.

Другие изменения окраски кожи (гемохроматоз, болезнь Аддисона, аргироз) трудно принять за желтуху.

Лечение желтух

Таблица 1

1. Лечение основного заболевания.
2. Симптоматическое лечение желтух.

Кожный зуд – важнейший клинический симптом желтухи, обусловлен высоким уровнем в крови желчных кислот. Соли желчных кислот, особенно дигидроксилированных и неконъюгированных, накапливаются в коже и вызывают раздражение окончаний кожных нервов. Согласно другой гипотезе, мембраны гепатоцитов повреждаются накапливающимися в печени желчными кислотами, вследствие чего из гепатоцитов выходят неидентифицированные соединения, которые обуславливают зуд.

При кожном зуде используют следующие средства.

Холестирамин – ионообменная смола, принятая внутрь, связывает желчные кислоты в виде прочного комплекса в кишечнике, далее этот комплекс выводится с фекалиями. Суточная доза препарата составляет 10-16 г (по 1 чайной ложке на стакан воды или сока 3 раза в день), его принимают за 40 минут до завтрака и за 40 минут до обеда, т.е. в те часы, когда в кишечник поступает наибольшее количество желчных кислот. Длительность курса лечения индивидуальная и колеблется от 1 месяца до нескольких лет. Зуд кожи ослабевает на 6–30-й день после начала лечения и исчезает спустя 10 дней – 2 месяца. При нормализации уровня желчных кислот в крови зуд полностью исчезает. При выраженных явлениях печеночно-клеточной недостаточности лечение холестираминем нецелесообразно. Длительное применение холестирамина может способствовать развитию остеопороза, так как повышается экскреция кальция с мочой.

Билигнин – отечественный препарат, получаемый из древесины, тормозящий реабсорбцию желчных кислот в кишечнике и оказывающий противозудный эффект, иногда более выраженный, чем у холестирамина. Доза препарата составляет 5-10 г на прием. Назначается 3 раза в сутки за 30-40 минут до еды. Длительность курса лечения – 1-3 месяца.

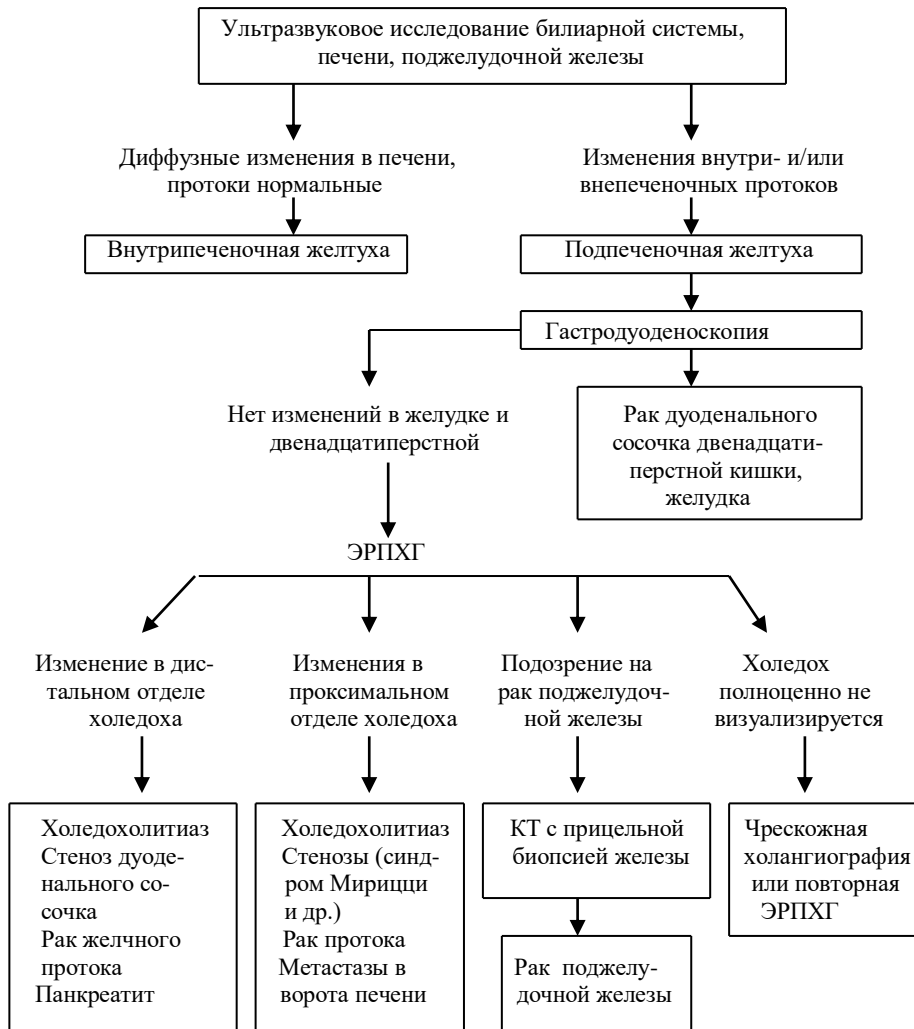
При отсутствии этих препаратов можно применять *активированный уголь* до 10-20 г в сутки (адсорбирует желчные кис-

Патогенетическая классификация желтух

Причины	Примеры
Увеличение образования билирубина	
Эндогенные: Гемоглобинопатия Ферментопатия Нарушения строения эритроцитов Неэффективный эритропоэз	Серповидно-клеточная анемия Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы Сфероцитоз Талассемия Сидеробластная анемия
Экзогенные: Лекарственные препараты и другие химические соединения Инфекции	α-метилдофа Алкоголь Микоплазмоз
Иммунологические: Несовместимость групп крови и резус-фактора Аутоиммунные Злокачественные заболевания крови Травма форменных элементов крови	Вирусные инфекции Системная красная волчанка Лейкозы Искусственные клапаны сердца
Нарушения функции печени	
Эндогенные: Нарушения потребления билирубина печеночными клетками Нарушения конъюгации билирубина Нарушения экскреции билирубина печенью Изменения цитоплазмы клеток	Болезнь Жильбера Синдром Клиглера-Найяра Синдром Дубина-Джонсона Гемохроматоз Дефицит α ₁ -антитрипсина Болезнь Вильсона
Экзогенные: Нарушения конъюгации билирубина Лекарственные средства	Семейная желтуха новорожденных, синдром Lucey-Driscoll Желтуха в результате кормления женским молоком Гидразид изоникотиновой кислоты, α-метилдофа Эритромицин Препараты, применяемые для холецистографии

Схема

Программа дифференциально-диагностического обследования при желтухе



природы только тем, что продолжительность жизни эритроцитов не снижается.

Гемолитическая и шунтовая билирубинемия относятся к группе надпеченочных желтух (таблица 2).

Транспортная гипербилирубинемия вызывается изменением связывания билирубина с белком и нарушением проницаемости мембран печеночных клеток. Одной из форм ее является *семейная негемолитическая желтуха (синдром Жильбера-Мейленграхта)*.

Гипербилирубинемия при дефиците трансферазы. В результате отсутствия образования глюкуронида повышается содержание непрямого билирубина. Примером этого состояния является *синдром Криглера-Найяра* у младенцев.

Таблица 2

Причины желтух

Типы желтух, фракции билирубина	Причинно-следственные связи
Надпеченочная желтуха. Увеличение образования билирубина, непрямая (неконъюгированная) фракция	
Гемоглобинопатия	Серповидно-клеточная анемия
Ферментопатия	Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Нарушение строения эритроцитов	Сфероцитоз
Неэффективный эритропоэз	Сидеробластная и В ₁₂ -дефицитная анемия
Лекарственные препараты и другие химические соединения	Допегит, алкоголь
Инфекции	Микоплазмоз, вирусные инфекции, сепсис
Несовместимость крови и резус-фактора	Переливание крови
Травма форменных элементов крови (разрушение)	Искусственные клапаны сердца, переохлаждение
Аутоиммунные приобретенные заболевания	Системная красная волчанка, гемолитическая анемия, гепатиты
Злокачественные новообразования	Лейкозы

общего желчного протока позволяет определить уровень обструкции: высокий – в области ворот печени; низкий – у места впадения протока в двенадцатиперстную кишку. В большинстве случаев при низком уровне закупорки протока удается определить характер предполагаемой патологии: холедохолитиаз, опухоль головки поджелудочной железы, опухоль или стриктура самого протока. При высоком уровне обструкции расширение внутрипеченочных желчных протоков не сопровождается расширением общего желчного протока. В этих случаях УЗИ позволяет выявить наиболее вероятную причину блока – рак желчного пузыря или околопузырный абсцесс.

Компьютерная томография (КТ) располагает большими диагностическими возможностями в разграничении подпеченочной и печеночной форм желтухи. Неизменные внутрипеченочные желчные протоки без внутривенного введения контрастных веществ с помощью этого метода не визуализируются. При нарушении оттока желчи благодаря КТ выявляется расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков. Причем изменения фиксируются без введения контрастного вещества, что особенно важно при механической желтухе. КТ в большинстве случаев позволяет определить уровень обтурации, а у части больных установить ее причину – холедохолитиаз, опухоль головки поджелудочной железы, увеличение лимфатических узлов печени и др. В сложных случаях применяется целенаправленная диагностическая прицельная пункционная биопсия органов брюшной полости, осуществляемая под контролем КТ. Пункционная биопсия печени имеет важное значение при выяснении причин печеночной желтухи.

Лапароскопия играет важную роль при проведении дифференциальной диагностики печеночной и подпеченочной форм желтухи. В отдельных случаях только с помощью лапароскопии удается определить уровень и характер обтурации. Для решения этого вопроса большое значение имеет визуализация изменений желчного пузыря. Трудности диагностики заключаются в интерпретации выявляемых при лапароскопии изменений.

Нарушение выделения желчных пигментов, уже превращенных в глюкуроноид, наблюдается при *синдроме Ротора*, *синдроме Дубина-Джонсона* и некоторых подпеченочных гипербилирубинемиях.

Три вышеописанные состояния являются *гепатоцеллюлярными*, или *печеночными* желтухами. Частой формой печеночной желтухи является *истинная печеночная желтуха*, которая развивается в результате деструкции клеток печени; при этом желчные пигменты, частично связанные с глюкуроновой кислотой, попадают в кровяное русло либо непосредственно, либо после прохождения через пространства Диссе, расположенные между разрушенными печеночными клетками.

К печеночным желтухам относится также *внутрипеченочный холестаза*, при котором в мельчайших внутрипеченочных протоках задерживается сгущенная желчь, развивается клиническая картина механической желтухи, но механического препятствия вне печени обнаружить не удается. Подобное состояние наблюдается при некоторых видах гепатита, при билиарном циррозе печени, а также при многочисленных желтухах *лекарственного происхождения*.

При *обструкционной*, или *механической желтухе* вследствие препятствия оттоку желчи и застоя желчные пигменты попадают в систему кровообращения. Эти желчные пигменты дают прямую реакцию и выделяются с мочой, которую окрашивают в коричневый цвет, но в кишечник они не попадают, и поэтому даже при полной закупорке стул бывает ахолическим.

Доброкачественная форма желтухи, наблюдающаяся *после операционных вмешательств*, не может быть отнесена ни к одной из вышеописанных групп, наиболее вероятно, что она возникает в результате внутрипеченочной закупорки.

Желтуха беременных, *желтуха после приема противозачаточных средств* и *доброкачественная возвратная желтуха* наиболее часто возникают в результате холестаза.

Итак, при надпеченочной желтухе первично поражается эритропоэтическая система, имеют место повышенный распад эритроцитов, гиперпродукция билирубина и недостаточный захват его печенью.

Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Надпеченочная желтуха	Печеночная		Камни общего желчного и печеночного протоков	Рак общего желчного протока	Рак поджелудочной железы, дуоденального соска	Сдавление желчных протоков опухолью извне
		Печеночно-клеточная	Внутрипеченочный холестаз				
Возраст	Любой, чаще молодой	Любой	Любой	Преимущественно средний	Преимущественно средний и пожилой	Преимущественно средний и пожилой	Любой
Боль в области печени	Отсутствует	Незначительная, в остром периоде выраженная	Незначительная, в остром периоде выраженная	Интенсивная, приступообразная	Выраженная, непродолжительная	Выраженная, непродолжительная	Чаще отсутствует
Лихорадка	Отсутствует	Может быть в острой стадии	Может быть в острой стадии	Кратковременная, 1-2 дня	Рецидивирующая	Рецидивирующая	Чаще отсутствует
Продормальный период	Отсутствует	Может быть слабость, боль в области печени	Может быть слабость, боль в области печени	Отсутствует	Боль может предшествовать желтухе	Боль может предшествовать желтухе	Отсутствует
Кожный зуд	Отсутствует	Не характерен	Выраженный	Часто интенсивный	Часто интенсивный	Часто умеренный	Часто отсутствует
Печень	Нормальных размеров или незначительно увеличена	Всегда увеличена	Всегда увеличена	Обычно не увеличена, иногда увеличена	Иногда увеличена	Иногда увеличена	Чаще увеличена
Селезенка	Увеличена	Часто увеличена	Может быть увеличена	Не увеличена	Не увеличена	Иногда увеличена	Иногда увеличена
Билирубинурия	Отсутствует	Имеется, иногда отсутствует	Имеется	Имеется	Переменяющаяся	Переменяющаяся	Чаще отсутствует
Уробилинурия	Незначительная	Имеется	Отсутствует	Часто отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Чаще отсутствует

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 плейохромия (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;

- уробилин в моче отсутствует;
- стеркобилин в кале отсутствует (ахолия кала);
- билирубин определяется в моче;
- синдром цитолиза (повышение в крови АлАТ, печеночноспецифических ферментов, альдолазы) в начале желтухи может отсутствовать, но затем возможно его появление, но в менее выраженной форме, чем при печеночной желтухе;
- регистрируются лабораторные признаки холестаза: повышение в крови ЩФ, γ -ГТП, холестерина, желчных кислот, 5-нуклеотидазы, лейцинаминопептидазы;
- УЗИ выявляет камни в желчевыводящих путях или опухоль панкреатодуоденальной зоны. При холестазах выявляются признаки эхографического синдрома билиарной гипертензии – расширения общего желчного протока (более 8 мм) при внепеченочном холестазах; расширение внутрипеченочных желчных протоков в виде звездчатых «желчных озер».

Диагностика. Осмотр производят днем или при лампе дневного света. Лучше всего желтушное окрашивание обнаруживается в конъюктиве глаз, а также на слизистой оболочке мягкого неба или губ. При осмотре можно различить следующие оттенки желтухи (таблица 3):

- оранжево-красный (rubinicterus) или шафраново-желтый при печеночной (паренхиматозной) желтухе;
- лимонно-желтый (flavinicterus) при надпеченочной (гемолитической) желтухе;
- зеленый (verdinicterus) при подпеченочной (механической) желтухе;
- темно-оливковый (icterus melas) при очень длительном холестазах.

Бледность, сопровождающая анемию, может наблюдаться при гемолизе. Обращает внимание на ксантелазмы и ксантомы, следы расчетов, гиперпигментацию кожи, а также внепеченочные знаки («сосудистые звездочки», пальмарная эритема, «малиновый язык»). Важным симптомом является увеличение печени. Болезненность при

- 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 внутривенных желчных ходах по данным пункционной биопсии.

Подпеченочная (механическая) желтуха. В основе подпеченочной (механической) желтухи лежит нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам вследствие нарушения их проходимости. Следовательно, имеет место нарушение выделения связанного (конъюгированного) билирубина через внепеченочные желчные протоки и его регургитация (обратное поступление в кровь). Регургитация желчи происходит в начале на уровне внутривенных желчных протоков в связи с повышением давления в билиарном дереве, а затем и на уровне гепатоцитов.

Причины подпеченочной желтухи:

- обтурация печеночного и общего желчного протоков (камни, опухоль, паразиты, воспаление слизистой протока с последующим склерозированием);
- сдавление печеночного и общего желчного протоков извне (опухоль головки поджелудочной железы, желчного пузыря, увеличенные лимфатические узлы, кисты поджелудочной железы, склерозирующий хронический панкреатит);
- сдавление общего желчного протока послеоперационными рубцами, спайками;
- атрезия (гипоплазия) желчевыводящих путей;
- обтурация крупных внутривенных желчных протоков (при эхинококкозе печени, первичном и метастатическом раке печени, врожденных кистах).

Основные черты подпеченочной (механической) желтухи:

- наиболее часто встречается у лиц старше 40 лет, как правило, чаще всего это желтуха опухолевого происхождения ($\approx 40\%$) и вследствие желчнокаменной болезни ($\approx 30-40\%$);
- развитию желтухи предшествует боль. При желчнокаменной болезни боль острая, приступообразная,

- локализуется в правом подреберье, иррадирует в область правой половины шеи, плеча, руки, лопатки. Нередко боли подобного характера отмечаются неоднократно, после чего появляется желтуха.

При желтухе опухолевого генеза боль возникает задолго до желтухи, локализуется в основном в эпигастрии, в подреберьях, может быть менее интенсивной, довольно часто имеет постоянный характер. У 20 % больных боли могут отсутствовать;

- характерно наличие диспептических расстройств.

Диспептические расстройства (тошнота, рвота) имеют при доброкачественной желтухе кратковременный характер, т.е. возникают незадолго до появления желтухи; при желтухе, обусловленной злокачественной опухолью они длительно существуют в преджелтушном периоде.

Отсутствие аппетита при доброкачественной механической желтухе появляется незадолго до желтухи, при злокачественной – отсутствие аппетита длительное, возникает задолго до желтухи;

- снижение массы тела более характерно для злокачественной подпеченочной желтухи и мало характерно для доброкачественной;
- температура тела повышена; при доброкачественной желтухе за счет инфекции желчных путей, при злокачественной – за счет самого опухолевого процесса;
- резко выражен кожный зуд;
- имеется выраженная желтуха зеленоватого оттенка;
- при выраженном длительном холестазах отмечается значительное увеличение печени;
- селезенка не увеличена;
- подпеченочная желтуха, вызванная опухолью панкреатодуоденальной зоны сопровождается увеличением желчного пузыря (симптом Курвуазье), реже этот симптом бывает и при доброкачественной желтухе (камень в ductus choledochus);
- гипербилирубинемия резко выражена за счет прямого (конъюгированного) билирубина;

- пункционная биопсия выявляет вторичный гемосидероз печени;
- продолжительность жизни эритроцитов укорочена (по данным исследований с ⁵¹Cr).

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 внутриспеченочном холестазе. Его первичное патогенетическое звено – возврат связанного билирубина в кровь из внутриспеченочных желчных ходов.

Основные черты печеночной (паренхиматозной) желтухи:

- желтуха имеет красноватый оттенок (rubinicterus);

пальпации свойственна острым воспалительным процессам. При хронических заболеваниях печени болезненность органа при пальпации появляется в периоды его активности, присоединения холангита, гнойных осложнений. Гепатомегалия при заболеваниях печени обычно сочетается с увеличением селезенки. В этих случаях консистенция обоих органов чаще плотная, особенно при циррозе и раке печени, величина органов колеблется в зависимости от стадии заболевания и не отражает тяжести процесса.

Спленомегалия при отсутствии гепатомегалии нередко указывает на гемолитическую желтуху. При длительной обструктивной желтухе может выявляться увеличенная селезенка как проявление вторичного билиарного цирроза. Увеличение селезенки иногда наблюдается при раке тела и хвоста поджелудочной железы вследствие сдавливания опухолью селезеночной вены.

Пальпирующийся, гладкий, плотный, увеличенный желчный пузырь у больных желтухой чаще всего указывает на обструкцию желчного протока опухолью (симптом Курвуазье), но он может быть и при камне общего желчного протока.

Цвет мочи и кала – важный диагностический признак. Темная окраска мочи и светлая окраска кала наблюдается при внутриспеченочной и подпеченочной формах желтухи.

УЗИ в большинстве случаев позволяет обнаружить камни в желчном пузыре, гепатомегалию с диффузными или очаговыми изменениями, расширение желчных протоков. Осмотр поджелудочной железы дает возможность установить или заподозрить какую-либо патологию. В таких случаях необходимо провести повторное УЗИ при более тщательной подготовке.

Расширенные внутриспеченочные протоки визуализируются как звездчатая структура, как бы сходящаяся в области ворот печени; они имеют извитой ход, и на периферии органа их число значительно превышает число сосудистых образований. Ранним признаком расширения желчных протоков является удвоение их просвета; при этом диаметр общего желчного протока может достигать диаметра просвета портальной вены. Расширение внутриспеченочных протоков свидетельствует о внутриспеченочной билиарной гипертензии и указывает на механический характер желтухи. Последующий осмотр

При печеночной желтухе патологический процесс локализуется в гепатоцитах, холангиолах, имеется изолированная или комбинированное нарушение захвата, конъюгации и экскреции билирубина из клеток печени.

При подпеченочной желтухе патологический процесс локализуется во внепеченочных желчных протоках, нарушается выделение билирубина через желчные протоки с поступлением его в кровь, а также имеется снижение экскреции пигмента из гепатоцитов.

В настоящее время наиболее часто встречаются гепатоцеллюлярные формы желтухи в результате гепатита, цирроза печени и лекарственной терапии. Механическая желтуха наблюдается реже, но правильно диагностировать ее очень важно, поскольку приходится решать вопрос о хирургическом вмешательстве. Все прочие формы желтухи стали известны только в последнее время.

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).

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха. Надпеченочная желтуха обусловлена чрезмерным образованием билирубина,

Продолжение таблицы 3

Дифференциальная диагностика желтух

Показатели	Надпеченочная желтуха	Печеночная		Камни общего желчного и печеночно-желчного протоков	Рак общего желчного протока	Рак поджелудочной железы, дуоденального соска	Сдавление желчных протоков опухолью извне
		Печеночно-клеточная	Внутрипеченочный холестаз				
Содержание пигмента в кале	Резко повышено (плевихоROMия)	Нормальное	Понижено или отсутствует (ахолия)	Отсутствует (ахолия)	Отсутствует (ахолия)	Периодически отсутствует	Чаще отсутствует
Билирубинемия	Неконъюгированная (повышение не более, чем в 3-5 раз)	Различной степени конъюгированная и неконъюгированная	Различной степени, преимущественно конъюгированная	Резко выраженная с преобладанием конъюгированной	Резко выраженная с преобладанием конъюгированной	Переменно-аполически резко выраженная с преобладанием конъюгированной	Резко выраженная с преобладанием конъюгированной
Содержание холестерина в крови	Нормальное	Нормальное или пониженное	Нормальное или повышенное	Нормальное или повышенное	Нормальное или повышенное	Часто нормальное или повышенное	Нормальное
Активность щелочной фосфатазы в крови	Соответствует норме	Повышена, реже нормальная	Повышена	Повышена	Резко повышена	Резко повышена	Повышена
Показатели тимоловой пробы	Нормальные	Повышены	Повышены	В ранних стадиях (до 1-1,5 месяцев) нормальные, затем повышенные	В ранних стадиях (до 1-1,5 месяцев) нормальные, затем повышенные	В ранних стадиях нормальные, затем повышенные	В ранних стадиях нормальные, затем повышенные
Содержание аланиновой аминотрансферазы в крови	Нормальное	Повышено	Повышено	Часто повышено	Нормальное, иногда повышено	Нормальное, иногда повышено	Может быть повышено
Эффект глюкокортикоидов	Отсутствует	Положительный	Положительный	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Продолжение таблицы 2

Печеночная желтуха. <i>Нарушения потребления (захвата) билирубина печеночными клетками, непрямая фракция</i>	
Инфекция, интоксикация, лекарства	Постгепатитная гипербилирубинемия
Нарушение конъюгации билирубина, непрямая фракция	Синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, гепатиты
Нарушение экскреции билирубина в желчные капилляры, прямая гипербилирубинемия (внутриклеточный холестаза)	Синдромы Дубина-Джонсона, Ротора. Лекарственные воздействия (анаболические стероиды и др.) Доброкачественная желтуха беременных
Повреждение клеток печени (некрозы, дистрофия), гипербилирубинемия за счет прямой и непрямой фракции	Гемохроматоз. Дефицит α_1 -антитрипсина. Болезнь Вильсона-Коновалова. Вирусные гепатиты (острые, хронические). Цитомегаловирус. Амебиаз. Лептоспироз. Инфекционный мононуклеоз. Грануломатозы. Рак печени (первичный, метастатический). Абсцессы печени
Нарушение оттока желчи по внутрипеченочным желчным протокам, прямая гипербилирубинемия (внутрипеченочный холестаза)	Первичный билиарный цирроз. Склерозирующий холангит. Лекарственные холестатические гепатиты
Подпеченочная желтуха. <i>Нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам (обтурационная желтуха)</i>	
Инфекционные заболевания	Восходящий холангит
Желчнокаменная болезнь	Холедохолитиаз
Травма	Доброкачественная стриктура желчного протока
Злокачественные образования	Рак желчного протока, в т.ч. дуоденального сосочка. Рак поджелудочной железы

Эффективность лапароскопической диагностики может быть повышена благодаря использованию таких рентгеноконтрастных методов, как лапароскопическая холецистохолангиография.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (заполнение через хлорвиниловый зонд контрастным веществом панкреатического и общего желчного протоков) играет важную роль при проведении дифференциальной диагностики печеночной и подпеченочной форм желтухи и решающую – в выявлении причин подпеченочной желтухи. Исследование дает возможность определить уровень и причины обтурации желчных путей и степень расширения общего желчного протока, установить характер поражения большого соска двенадцатипестной кишки (БСДК) и поджелудочной железы. С помощью этого метода диагностируют холедохолитиаз, стеноз терминального отдела холедоха и БСДК, рак головки поджелудочной железы, вне- и внутрипеченочных протоков, рак БСДК, перихоледохеальный лимфаденит.

В терапевтической практике ретроградная панкреатохолангиография является методом выбора для исследования желчевыводящей системы у больных с желтухой.

Чрескожная гепатохолангиография применяется при интенсивной и длительной желтухе, когда обоснованно предполагается механическая обтурация желчных путей. Исследование дает возможность получить рентгенологическую картину «желчного дерева», установить уровень и по возможности причину обтурации. Опасным осложнением являются истечение желчи в брюшную полость и кровотечение. Ввиду этого чрескожная холангиография проводится на заключительном этапе дооперационного обследования с переходом при необходимости от обследования к операции. Исследование легче провести при резком расширении протоков, которое обычно характерно для опухолевой обтурации внепеченочных желчных путей. Особое значение имеет чрескожная гепатохолангиография в хирургии рубцовых стриктур магистральных желчных протоков.

Продолжение таблицы 1

Причины	Примеры
Инфекционные заболевания	Вирусный гепатит Цитомегаловирус Вирус Эпштейна-Барр Амебиаз Лептоспироз
<i>Иммунологические:</i>	Хронический активный гепатит Первичный билиарный цирроз печени
Фокальные поражения печени	Гранулематозы (саркоидоз, туберкулез)
Злокачественные новообразования печени	Первичный рак печени Метастатические поражения печени
<i>Нарушение оттока желчи</i>	
<i>Внутрипеченочные:</i> Лекарственные препараты Инфекционные заболевания Иммунологические	Хлорпромазин Шистосомиаз Первичный билиарный цирроз печени Склерозирующий холангит
<i>Внепеченочные:</i> Инфекционные заболевания Желчнокаменная болезнь Травма	Восходящий холангит Холедохолитиаз Стриктура желчного протока
Злокачественные новообразования	Рак желчного протока Рак головки поджелудочной железы

ких состояниях (например, при семейной шунтовой билирубинемии) – из патологического гема сфероцитов. Последний также дает непрямую реакцию, не выделяется с мочой, и гипербилирубинемия при этом отличается от гипербилирубинемии гемолитической

Программа обследования

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Анализ мочи на билирубин, уробилин.
3. Анализ кала на стеркобилин.
4. Определение содержания в крови билирубина и его фракций, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, органоспецифических ферментов печени (фруктозо-1-фосфатаальдо-лазы, орнитинкарбамоилтрансферазы, аргиназы), общего белка и белковых фракций, холестерина, триглицеридов, липопротеинов, меди, железа, γ -глутамилтранспептидазы, мочевины, протромбина.
5. Определение в крови серологических маркеров вирусов гепати-та В, С, D.
6. УЗИ печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, почек.
7. ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и дуоденального соска при подозрении на рак.
8. Компьютерная томография печени, поджелудочной железы.
9. Эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография, если ФЭГДС не выявила патологии.
10. При подозрении на рак поджелудочной железы рекомендуется селективная ангиография.
11. Лапароскопия в тех случаях, когда вышеперечисленные мероприятия не позволили поставить диагноз.

Перечисленные патологические состояния, сопровождающиеся желтой окраской кожи, можно назвать *ложными желтухами*.

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). До сих пор эта классификация лучше всего служит целям постановки клинического диагноза. Патогенетическая классификация желтух представлена в таблице 1.

Если проследить путь образования и выделения желчных пигментов (освобождение пигмента крови из разрушенных эритроцитов – превращение в билирубин – транспорт – превращение с помощью трансфераз в моноглюкуронил (25 %) и в диглюкуронил (75 %) – выход через желчные пути в кишечник – превращение в стеркобилиноген, уробилиноген и уробилин – выделение или обратное попадание в печень), то можно увидеть, каковы возможности образования желтухи.

Гемолитическая желтуха развивается, если в процессе гибели повышенного количества эритроцитов происходит образование необычно большого количества желчных пигментов, печень не успевает их выделять, возникает задержка этих веществ, скопление в крови *непрямого билирубина*, не связанного с глюкуроновой кислотой (непрямая реакция Ван-ден-Берга), не растворимого в воде, не выделяющегося с мочой.

Шунтовая билирубинемия. Билирубин происходит не только из гемоглобина, но и из миоглобина, цитохрома, а при патологичес-

лоты в кишечнике).

Холестирамин, билигнин уменьшают также проявления холестатического синдрома.

Рифампицин – стали применять для лечения кожного зуда в последние годы. Этот препарат повышает активность печеночных микросомальных ферментов, способствуя тем самым ускорению сульфоксидации ди- и моногидроксилированных желчных кислот с их последующей элиминацией с мочой и усилению метаболизма нежелчнокислотных пруритогенных субстанций. Для длительного применения рекомендуется суточная доза 10 мг/кг. Зуд исчезает у 80 % больных в течение 7-14 дней, у остальных интенсивность его значительно снижается. В дальнейшем на фоне проводимой терапии зуд не возобновляется. У 10 % больных отмечаются побочные действия: токсический гепатит с повышением активности трансаминаз, разрешающийся после отмены рифампицина; аллергические реакции (эозинофилия, кожные сыпи, отек Квинке и др.).

Метронидазол – установлено, что пульс-терапия метронидазолом (трихополом) по 250 мг 3 раза в день в течение недели приводит к быстрому исчезновению зуда у больных желтухой, ранее рефрактерных как к урсодезоксихолевой кислоте, так и к холестирамину.

Антипруритозный эффект метронидазола связывают также с изменением бактериального метаболизма желчных кислот в кишечнике у больных с холестазом. Зуд возобновляется через 4-6 недель после отмены метронидазола, что, по-видимому, совпадает с бактериальной реколонизацией тонкой кишки. Повторный короткий курс лечения метронидазолом приводит к ликвидации зуда.

Урсодезоксихолевая кислота – используется в качестве базисного (патогенетического) средства, но также для лечения кожного зуда. Препарат назначается в дозе 12-15 мг/кг в сутки. Под влиянием 6-месячной терапии у большинства больных уменьшается кожный зуд, снижается уровень билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз в крови.

Антигистаминные средства (димедрол, диазолин, тавегил,

(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, i -уробилиноген, и l -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.

Желтая окраска кожи не во всех случаях бывает признаком желтухи. Иногда желтоватую окраску имеет отложение жира на конъюктиве глазного яблока. В этих случаях желтый цвет распространяется не равномерно, как это имеет место на склерах при истинной желтухе, а в виде пятен. При более тщательном исследовании становится ясно, что речь идет о желтом цвете не склеры, а только конъюктивы. Желтый цвет имеют также те ксантелазмы, которые выступают из кожи верхнего века вблизи внутреннего угла глаза; их можно обнаружить и в других местах, например на тыльной поверхности рук, в области локтя или на пальцах. Ксантелазмы часто встречаются у больных сахарным диабетом, но могут наблюдаться и при отсутствии нарушений обмена сахара или холестерина. В этих случаях цвет кожи, разумеется, не имеет желтой окраски, содержание желчных пигментов в сыворотке крови нормальное.

Литература

1. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М., 1987.
2. Внутренние болезни. Под ред. Браунвальда К.Дж. Иссельбахера. М., «Медицина», 1996.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. С.-Петербург, 1997.
4. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Т. 1, Будапешт, 1987.
5. Меджерицкий И.М. Секреты гастроэнтерологии. Ростов-на-Дону, «Феникс», 1998.
6. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Болезни органов пищеварения. М., Медицинская литература, 1999.
7. О कोरोков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Т. 1. М., Медицинская литература, 1999.
8. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы. Под ред. Комарова Ф.И. Т. 2. М., «Медицина», 1995.

Методическая рекомендация по диагностике и лечению желтух утверждена Центральным координационным методическим советом СОГМА 25 ноября 2001 г., протокол № 2.