

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖЕЛТУХИ

Учебно-методические рекомендации

ПЕНЗА 2008

57 страниц

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖЕЛТУХИ

Учебно-методические рекомендации

ПЕНЗА 2008

Представлены современные данные об этиологии, патогенезе различных типов желтух.

Большое внимание уделено клиническим и лабораторным проявлениям наиболее часто встречающихся заболеваний, протекающих с надпеченочной, печеночной и подпеченочной желтухой. Очерчен необходимый объем исследований, позволяющий провести дифференциальную диагностику при синдроме «желтуха».

Содержатся вопросы по тестовому контролю, клинические задачи. Методические рекомендации подготовлены на кафедре «Внутренние болезни» и предназначены для студентов 4-6 курсов медицинских вузов, интернов и терапевтов.

Одобрено и рекомендовано к изданию методической и редакционно-издательской комиссиями медицинского института Пензенского государственного университета.

Составители: **Л.Е. Рудакова, Ф.К. Рахматуллов,**
Л.А. Бондаренко

Рецензент **Б.Г. Искендеров**, доктор медицинских наук,
профессор кафедры ПИУВ МЗ РФ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Понятие «желтуха».....	5
Обмен билирубина.....	6
Классификация желтух.....	9
Надпеченочная желтуха.....	10
Печеночная желтуха.....	15
Внутрипеченочный холестаз.....	25
Подпеченочная желтуха.....	26
Приложение	39
Вопросы тестового контроля.....	42
Клинические задачи.....	52
Вопросы по теме «Желтухи».....	54
Ответы на тестовые вопросы.....	56
Список литературы.....	57

Понятие «желтуха»

Желтуха – это чрезвычайно серьезная проблема в практической работе врача. Желтухой называют окрашивание в желтый цвет кожи, склер, слизистых оболочек, вызванное отложением билирубина вследствие избыточного накопления его в крови. Желтушность кожи и видимых слизистых оболочек становится заметной тогда, когда уровень сывороточного билирубина достигает 34 - 50 мкмоль/л, а отчетливой при 120 мкмоль/л. Обычно вначале появляется желтое окрашивание склер, затем – слизистых оболочек, а позднее – кожи. Последними желтеют ладони и подошвы. Для выявления желтухи осмотр больного следует производить при дневном освещении или при использовании лампы дневного света.

Выделяют различные оттенки желтушного окрашивания: лимонно-желтый (характерен для гемолитических процессов), оранжево-красный (свойственен печеночно-клеточным поражениям), зеленоватый (встречается при затяжной подпеченочной обтурации), а также темно-оливковый, почти черный (наблюдается при очень длительных холестазах). Дифференциально-диагностическое значение указанных оттенков относительно, наличие того или иного оттенка свидетельствует, прежде всего, о длительности желтухи.

Не всякое желтое окрашивание кожи можно назвать желтухой. Существуют другие варианты желтого окрашивания кожи, которые не являются «желтухой» в медицинском значении этого слова. Это так называемые ложные желтухи. Они тоже проявляются желтым окрашиванием кожи или склер, но не обусловлены повышенным содержанием билирубина в сыворотке крови.

Из ложных желтух выделяют следующие:

1. Отложение жира на конъюнктиве в углу глаза, дающее легкое желтоватое окрашивание склеры, которое никогда не сочетается с прокрашиванием кожи, всегда бывает на ограниченном участке. Склера при этом никогда вся не желтеет, уровень билирубина в крови в пределах нормы.
2. Ксантомы, возникающие в углу глаза. Одновременно эти желтоватые образования обнаруживаются на тыльной поверхности рук, часто на разгибательной поверхности в области локтевого сустава. Образование ксантом наблюдается при нарушении липидного обмена.
3. Желтушное окрашивание склеры и даже кожи возможно при употреблении внутрь некоторых лекарственных препаратов, например акрихина .
4. При почечной недостаточности избыток урохрома в крови может дать желтое окрашивание кожи.

5. Своеобразный желтый цвет кожи может возникнуть в результате избытка каротина при употреблении большого количества моркови или тыквы.

Истинная желтуха является распространенным синдромом при заболеваниях печени, желчных путей, а также поражениях системы эритропоэза.

Прежде чем перейти к вопросам дифференциальной диагностики желтух, вспомним, как происходит обмен билирубина.

Обмен билирубина

Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, образующегося в результате распада гемоглобина. Известно, что гемоглобин состоит из двух основных частей — гема и глобина. При гемолизе глобин распадается на аминокислоты, а из гема в клетках РЭС - в костном мозге, в селезенке и в купферовских клетках образуется билирубин. В общей сложности за сутки образуется от 100 до 300 мг билирубина.

Основная часть (около 80%) билирубина образуется за счет распадающихся эритроцитов (рис. 1).

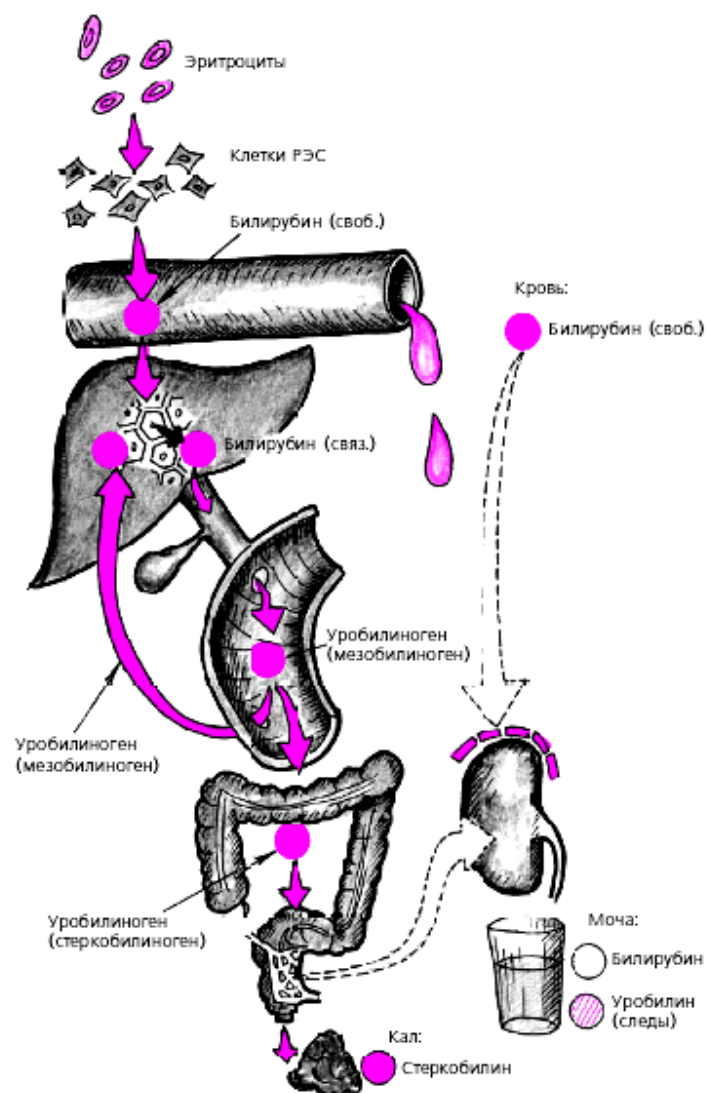


Рис. 1. Общая схема метаболизма билирубина в организме.

За сутки распадается приблизительно 1% циркулирующих в крови эритроцитов. Одновременно образуется так называемый шунтовый билирубин (он составляет от 5 до 20%) из гемоглобина распадающихся в костном мозге эритробластов, ретикулоцитов, а также из некоторых протеинов, содержащих гем (миоглобин, цитохромы, каталаза и др.). Образующийся из гема билирубин циркулирует с кровью, не растворим в воде и транспортируется альбумином. Его называют «непрямым», так как он дает положительную реакцию Ван ден Берга на билирубин только при добавлении алкоголя или других реактивов. При значительном увеличении концентрации непрямого билирубина в сыворотке крови (до 171-256 ммоль/л) часть пигмента не связывается с альбумином. Непрямой билирубин, не связанный с альбумином, является токсичным для головного мозга.

С током крови непрямой (свободный) билирубин попадает в печень (рис. 2).

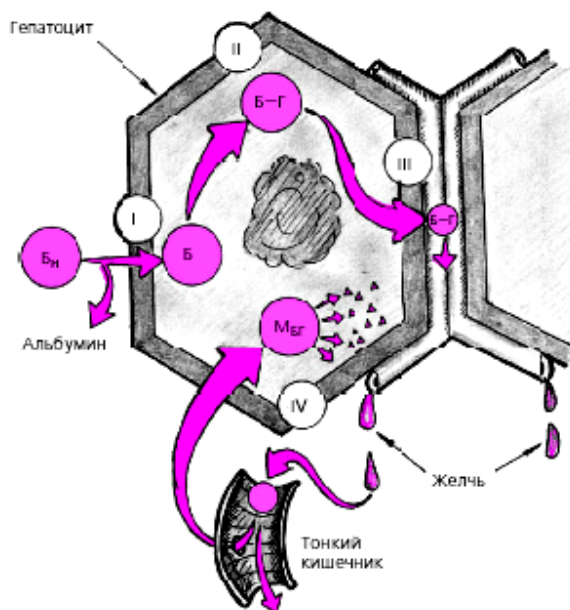


Рис. 2. Процессы превращения свободного (непрямого) билирубина и мезобилиногена (уробилиногена) в печеночной клетке. Бн - свободный (непрямой) билирубин; Б-Г - билирубин-глюкуронид (связанный, или прямой билирубин); МБГ - мезобилиноген (уробилиноген). Римскими цифрами обозначены этапы превращения.

- 1. I этап — захват билирубина (Б) печеночной клеткой после отщепления альбумина;**
- 2. II этап — образование водорастворимого комплекса билирубин-диглюкуронида (Б-Г);**
- 3. III этап — выделение образовавшегося связанного (прямого) билирубина (Б-Г) из печеночной клетки в желчные каналцы (проточки).**

На сосудистом полюсе гепатоцита билирубин отделяется от носителя, т.е. от альбумина, и дальше движется через мембрану гепатоцита с помощью специального транспортного фермента, носящего название «лигандин», в микросомы, где связывается с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой. Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде. Образуется конъюгированный (прямой или связанный) билирубин, который состоит из моно- и диглюкуронидов, последний составляет 75-80% выделяемого желчью пигмента. Прямой билирубин может проникать через почечный фильтр, он малотоксичен для головного мозга.

Связанный билирубин транспортируется к билиарному полюсу гепатоцита и выделяется в кишечник вследствие активного процесса под влиянием АТФ. У человека существует большой резерв для экскреции билирубина, так как здоровая печень может выделить во много раз больше билирубина, чем его образуется в норме. В то же время экскреция билирубина из гепатоцита – наиболее уязвимое звено внутрипеченочного обмена билирубина. Во внепеченочных желчных ходах и в кишечнике из билирубина образуется уробилиноген, часть которого всасывается через кишечную стенку, попадает в v. Portae и током крови переносится в печень (это так называемая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногена). Почти весь этот уробилиноген захватывается гепатоцитами и полностью разрушается. Только 1% уробилиногена не захватывается гепатоцитами, а поступает прямо в общий кровоток и выделяется в мочу, где под влиянием воздуха и света превращается в уробилин.

Основное количество образовавшегося в желчных протоках и кишечнике уробилиногена, претерпевая дальнейшие превращения, выделяется с калом в виде стеркобилиногена. Стеркобилиноген в прямой кишке и на свету превращается в стеркобилин, придающий калу нормальную окраску. Небольшая часть стеркобилиногена, всасываясь в нижних отделах толстой кишки по геморроидальным венам, минуя печень, попадает в общий кровоток и выделяется почками. Нормальная моча всегда содержит следы стеркобилиногена, который под действием света переходит в стеркобилин.

Таким образом, в моче здорового человека содержится как стеркобилин, так и уробилин в следовых количествах. Уробилин и стеркобилин – это разные химические вещества. Методы их разделения сложны, поэтому при исследовании их определяют вместе и обозначают как уробилиноиды.

Содержание билирубина в сыворотке крови здорового человека составляет 6,8–20,5 мкмоль/л (по Иендрашику). В норме прямой билирубин составляет менее $\frac{1}{4}$ общего билирубина в сыворотке крови, непрямого билирубин – остальные $\frac{3}{4}$.

Классификация желтух

Несмотря на большое количество классификаций желтух, чаще пользуются делением их на надпеченочные, печеночные (внутрипеченочные) и подпеченочные.

Надпеченочная желтуха

Надпеченочная желтуха не связана с поражением печени, а обусловлена избытком непрямого (неконъюгированного) билирубина в результате повышенного разрушения эритроцитов (рис. 3).

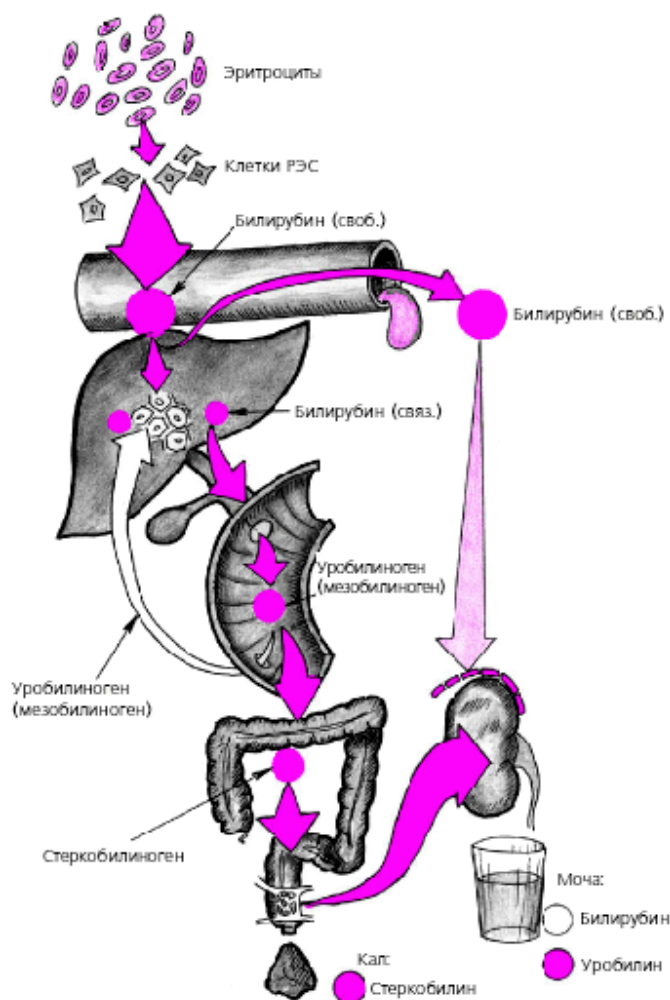


Рис. 3. Общая схема нарушения метаболизма билирубина в организме при надпеченочной желтухе.

В этих случаях речь идет о первичных поражениях эритропоэтической системы, значительном распаде эритроцитов, что увеличивает продукцию желчного пигмента. Известно, что печень способна метаболизировать и выделять в желчь количество билирубина, в 3—4 раза превышающее нормальный физиологический уровень. Если в крови повышается уровень неконъюгированного билирубина, значит печень не справляется ни с транспортом непрямого билирубина в микросомы, ни с процессом конъюгации, что свидетельствует как минимум о 4-кратном повышении распада эритроцитов. Казалось бы, при этом варианте желтухи билирубин должен быть всегда непрямым, поскольку речь идет о накоплении непрямого, свободного

билирубина. Тем не менее, следует учитывать, что в печеночную клетку поступает избыточное количество билирубина, он конъюгируется, а транспортная система выведения билирубина из клетки может оказаться недостаточной, и тогда в крови наряду с непрямым билирубином, содержание которого будет увеличено в первую очередь, одновременно наблюдается повышение содержания и прямого билирубина.

Мы остановились детально на патогенезе этой формы желтухи для того, чтобы не было излишне прямолинейного однозначного подхода к оценке прямого и непрямого билирубина. При надпеченочной желтухе содержание непрямого (неконъюгированного) билирубина должно преобладать, его должно быть много, но наряду с ним возможно увеличение и прямого (конъюгированного) билирубина.

При надпеченочной форме желтухи возможен еще один патологический процесс, который представляется очень важным. В связи с избытком непрямого билирубина возможно образование и выделение в желчь прямого билирубина, содержащего более 25% моноглюкуронида. Последний нерастворим в воде и может быть причиной образования желчных камней.

Кал у больных с надпеченочной желтухой имеет более темную окраску из-за наличия в нем повышенного количества стеркобилиногена и **стеркобилина**. В связи с увеличенным содержанием желчных пигментов, попадающих в кишки, в общий кровоток попадает большое количество уробилиногена, которое не успевает метаболизироваться в печени. В связи с этим в моче повышается **уровень уробилиногена**.

Функциональные пробы печени при этой разновидности желтухи обычно существенно не изменяются.

Надпеченочная (гемолитическая) желтуха сопровождается характерной **клинической триадой: анемией, желтухой, спленомегалией**.

При обследовании больных гемолитической анемией в периферической крови определяется повышенное количество **ретикулоцитов**, а в костномозговом пунктате – **гиперплазия эритроидного ростка**. Важным лабораторным признаком гемолитической желтухи является **укорочение продолжительности жизни эритроцитов**. В диагностике используют также такие гематологические исследования, как проба Кумбса (на выявление АТ к АГ эритроцитов), электрофоретическое исследование типов гемоглобина и др. При гемолитической желтухе значительно повышается уровень сывороточного железа в сыворотке крови, выявляется гемоглобинемия и гемоглобинурия.

Гемолиз эритроцитов может быть внутриклеточным и внутрисосудистым. При внутриклеточном гемолизе небольшое количество гемоглобина может

попадать в плазму, но здесь он сразу же связывается гаптоглобином (α -гликопротеином) и вновь используется для кроветворения.

При внутрисосудистом гемолизе гемоглобинемия резко возрастает, гаптоглобин не может захватить весь Нб и он появляется в моче – возникает гемоглобинурия. Моча больных имеет при этом красный, бурый или почти черный цвет.

Появление патологического гемолиза бывает связано с двумя основными причинами: изменением строения эритроцитов (наследственным или приобретенным) или воздействием на нормальные эритроциты каких-либо внешних факторов, которые вызывают гемолиз.

Выделяют 2 группы гемолитических анемий – **наследственные и приобретенные**. Большая часть наследственных гемолитических анемий сопровождается клеточным гемолизом.

В группе наследственных гемолитических анемий выделяют анемию, связанные:

- с нарушением структуры мембраны эритроцитов – **эритроцитопатии**;
- с нарушением активности ферментов – **ферментопатии**;
- с наличием генетических аномалий гемоглобина – **гемоглобинопатии**.

К **эритроцитопатиям** относится наследственная микросфероцитарная анемия – болезнь Минковского-Шоффара. Данное заболевание обусловлено наследственным дефектом в структуре белков мембраны эритроцитов, что приводит к повышенной проходимости ионов Na через клеточную мембрану. Ионы Na накапливаются внутри эритроцитов, которые приобретают форму сфероцитов, их объем увеличивается, а диаметр уменьшается, резко понижается осмотическая резистентность, и эритроциты быстро разрушаются в селезенке. Это наиболее распространенная в средней и северной полосе России гемолитическая анемия.

Заболевание имеет обычно семейно-наследственный характер и передается по доминантному типу. В литературе описывают случай, когда у 9 членов одной и той же семьи была врожденная гемолитическая анемия с типичными клиническими признаками: лимонно-желтой окраской кожи и слизистых оболочек, спленомегалией, трофическими язвами голеней, гемолитическими кризами. Отец страдал желтухой более 17 лет и периодически, в связи с ухудшением состояния, поступал в стационар с диагнозом: «малярия». Однако малярийный плазмодий в крови ни разу не находили, и антималярийная терапия эффекта не давала. Два его сына 4 и 8 лет и дочь 18 лет погибли от желтухи. Еще одна дочь за 2 дня до смерти поступила

в больницу в тяжелом состоянии с резко выраженной анемией и погибла в состоянии анемической комы. Другие 2 сына и 2 дочери болеют желтухой на протяжении ряда лет с частыми кризами, которые сопровождаются повышением температуры, ознобами, усилением желтухи.

При болезни Минковского-Шоффара продолжительность жизни эритроцитов значительно укорачивается (до 7-14 дней вместо 120 в норме). Клинические проявления начинаются в детском возрасте. Иногда только желтуха, в тяжелых случаях гемолитические кризы и симптомы анемии: слабость, головокружение, сердцебиение. Кожные покровы лимонно-желтой окраски, в крови непрямого билирубина, кал темно-коричневого цвета. Моча цвета крепкого чая, так как в ней много уробилиногена.

Другим признаком болезни является увеличение селезенки, она достигает больших размеров (1-2 кг). Нередко у больных наблюдаются аномалии развития (башенный череп, седловидный нос, высокое стояние твердого неба) и трофические язвы голеней.

При болезни Минковского-Шоффара содержание гемоглобина и количество эритроцитов снижены, цветовой показатель в пределах нормы. Основным морфологическим признаком болезни – микросфероцитоз, т.е. наличие в крови большого количества мелких круглых эритроцитов (диаметр уменьшен до 5-6 мкм). Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево. Эритроциты изменены не только морфологически, они отличаются также пониженной осмотической резистентностью.

Сфероцитоз характерен также и для аутоиммунной гемолитической анемии. При дифференциальной диагностике с приобретенной аутоиммунной гемолитической анемией следует помнить, что последняя, как правило, протекает тяжелее, чем анемия Минковского-Шоффара. Нет указаний на семейный характер заболевания, проба Кумбса положительная, отсутствуют аномалии развития, осмотическая стойкость эритроцитов понижена незначительно, нет микроцитоза.

Из группы **ферментопатий** наиболее часто встречается гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При дефиците этого фермента нарушается аэробный окислительный путь превращения глюкозы.

Некоторые больные жалуются на постоянную иктеричность склер с детских лет. Селезенка увеличена. У большинства больных заболевание клинически не проявляется без специальной провокации кризов. Гемолитические кризы возникают при приеме хинина, сульфаниламидов, нитрофуранов, 5-НОК, тубазида, фтивазида, ПАСК, викасола, аспирина и сопровождаются желтухой, лихорадкой, выделением мочи черного или бурого

цвета. Имеется указание на семейный характер заболевания. Диагноз заболевания связан с определением активности глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы.

В нашей стране из **гемоглобинопатий** чаще встречается **серповидно-клеточная анемия** и **талассемия**.

Серповидно-клеточная анемия – наследственное заболевание, которым страдают дети, унаследовавшие от родителей аномальный гемоглобин S. Эритроциты больных приобретают серповидную форму. Кроме анемии и желтухи в клинической картине выражены симптомы, связанные с тромбозами мелких сосудов серповидными эритроцитами.

Талассемия. Болезнь обусловлена врожденным дефектом гемоглобина. Фетальный гемоглобин у здорового человека исчезает из крови через несколько месяцев после рождения, у больных талассемией он сохраняется всю жизнь. У детей-гетерозигот, получивших признак от одного из родителей, наблюдаются малая и минимальная формы талассемии, которые обычно протекают без выраженной желтухи. Большинство больных, гомозиготных по этой патологии, умирают в детстве.

Диагностические признаки болезни: повышенная устойчивость эритроцитов к гипотоническому раствору хлористого натрия, высокое содержание железа в сыворотке крови, гипохромная анемия, характерная (мишеневидная) форма эритроцитов. Содержание в крови фетального гемоглобина у этих больных иногда достигает 20%. Содержание его у здорового человека не превышает 4%.

Приобретенные гемолитические анемии могут быть **острыми и хроническими** и сопровождаются желтухой. Она возникает как в результате аутоиммунного гемолиза, так и при воздействии инфекций и гемолитических ядов. Острые гемолитические анемии обусловлены преимущественно внутрисосудистым гемолизом. Причины их разнообразны:

- инфекции (сепсис, малярия и др.);
- интоксикации гемолитическими ядами (фосфор, змеиный, грибной яды, отравление уксусной кислотой);
- физические факторы (ожоги, охлаждение);
- переливание несовместимой крови;
- лекарственные средства: хинин, сульфаниламиды, некоторые антибиотики.

Аутоиммунные гемолитические анемии встречаются наиболее часто среди приобретенных анемий. При этих формах анемий происходит выработка АТ против АГ собственных неизмененных эритроцитов. По этиологическому принципу аутоиммунные гемолитические анемии делят на идиопатические (причина не известна) и симптоматические, когда удастся установить основную болезнь. Чаще всего ею оказываются гемобластозы, СКВ, ХАГ, малярия, сепсис.

Болезнь начинается остро или подостро, среди полного благополучия появляются слабость, боль в пояснице, сердцебиение, лихорадка, желтуха, которую нередко принимают за ОВГ. У больных выявляется спленомегалия. Основным лабораторным тестом, который указывает на иммунный характер гемолиза, является положительная прямая проба Кумбса. Еще более чувствителен метод агрегат-гемаглютинации.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели) является приобретенной гемолитической анемией с постоянным внутрисосудистым гемолизом и выделением с мочой гемосидерина. Гемолитические кризы происходят в ночное время, сопровождаются болью в животе и тромбозом мелких вен. Патогномонична для данного заболевания повышенная склонность эритроцитов к гемолизу при подкислении сыворотки крови (проба Хайна).

К приобретенным гемолитическим анемиям относят гемолитическую болезнь новорожденных, возникающую при резус-несовместимости крови матери и плода.

Печеночная желтуха

Печеночная желтуха обусловлена нарушением внутрипеченочного обмена билирубина (рис. 4, 5).

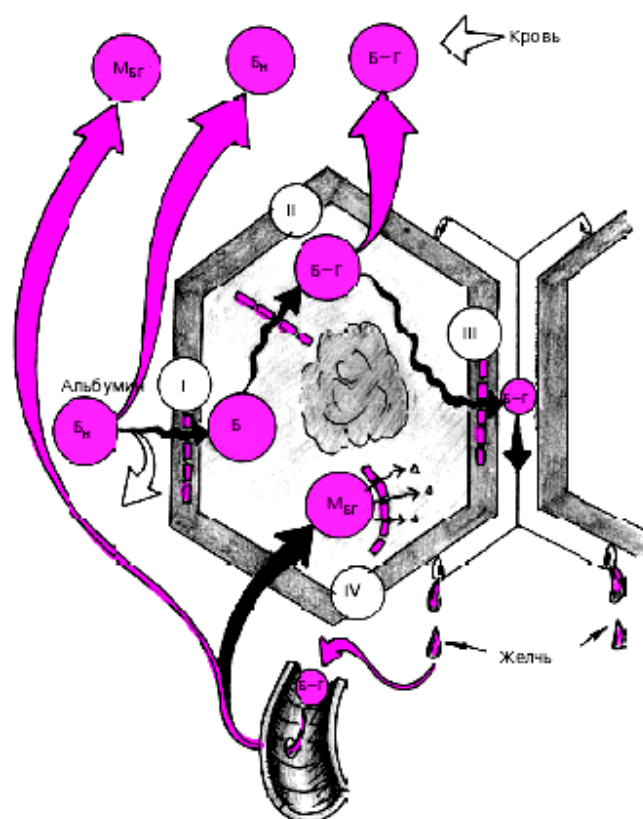


Рис. 4. Нарушение процессов превращения билирубина и мезобилиногена (уробилиногена) в печеночной клетке при печеночной желтухе.

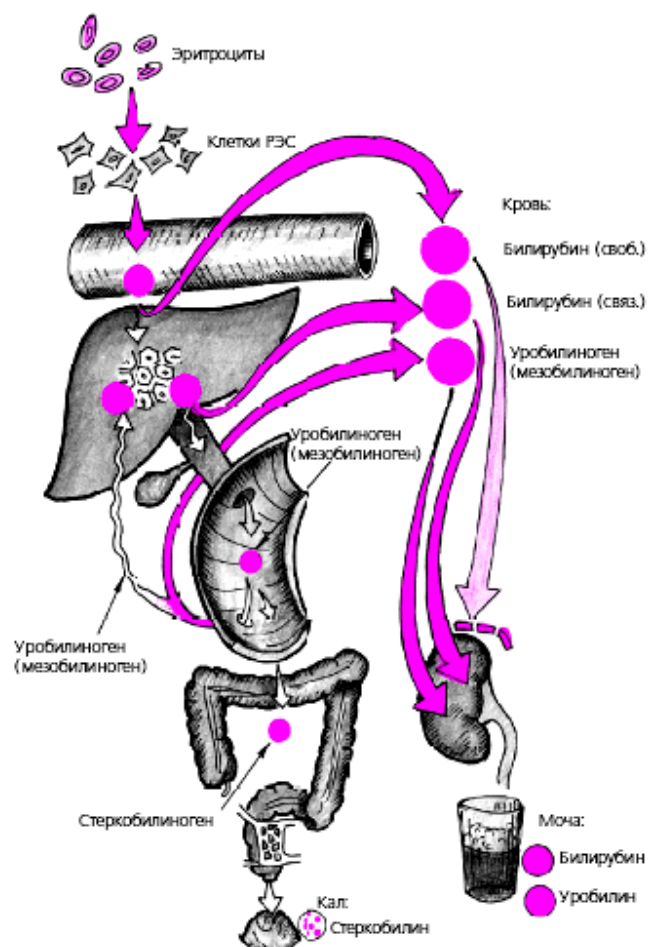


Рис.5. Общая схема нарушения метаболизма билирубина в организме при печеночной желтухе.

Известны следующие варианты нарушения различных этапов внутрипеченочного обмена билирубина:

- Нарушение захвата билирубина гепатоцитами вследствие низкого уровня лигандин. Подобный вариант желтухи бывает при голодании, после введения рентгеноконтрастных веществ, ингибирующих лигандин.
- Нарушение процесса конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в результате снижения активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ). Нарушение процессов конъюгации может быть врожденным и приобретенным. Врожденное нарушение процессов конъюгации наблюдается при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра. При нарушении процесса конъюгации повышается уровень свободного билирубина и уменьшается содержание билирубина в желчи.
- Нарушение внутрипеченочного обмена билирубина вследствие повреждения гепатоцитов и их цитолиза.

- Нарушение транспорта желчи и в ее составе прямого билирубина в желчный капилляр – внутрипеченочный холестаз. При этом происходит поступление прямого билирубина из гепатоцита прямо в кровь.
- Возможен еще один вариант внутрипеченочного холестаза, при котором нарушается транспортировка желчи по мельчайшим желчным протокам. Это происходит в результате сдавления желчных капилляров поврежденными отечными гепатоцитами, что нарушает эвакуацию из них желчи и создает условия для увеличения резорбции прямого билирубина в кровь. Не последнюю роль здесь играет и дефект транспортных ферментов. При внутрипеченочном холестазе выделение билирубина с желчью в кишечник резко снижается.

Существует несколько классификаций печеночной желтухи в зависимости от уровня, на котором происходит нарушение метаболизма и транспорта билирубина.

Согласно одной из них, печеночную желтуху подразделяют на **гепатоцеллюлярную** и **постгепатоцеллюлярную**, а гепатоцеллюлярную - дополнительно на **премикросомальную**, **микросомальную** и **постмикросомальную**.

В основе премикросомальной желтухи лежат нарушение захвата билирубина гепатоцитом и нарушение соединения его с цитоплазматическими протеинами.

В патогенезе микросомальной желтухи ведущую роль играет нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой, вследствие чего нарастает уровень неконъюгированного билирубина.

Постмикросомальная гепатоцеллюлярная желтуха возникает наиболее часто. При этом варианте желтухи нарушается экскреция связанного билирубина в желчь и происходит поступление его из гепатоцита в кровь, вследствие этого в крови повышается содержание конъюгированного билирубина.

При постгепатоцеллюлярной печеночной желтухе происходит нарушение транспорта желчи на уровне внутрипеченочных протоков, в результате чего конъюгированный билирубин возвращается в кровь.

В целях детализации механизмов, приводящих к развитию желтухи, А.И. Хазанов предлагает следующую классификацию печеночной желтухи:

- паренхиматозно-микросомальная;
- паренхиматозно-цитолитическая;

- паренхиматозно-экскреционная;
- паренхиматозно-холестатическая;
- каналикулярно-холестатическая.

Представленные классификации печеночной желтухи близки между собой и дополняют одна другую. В классификации А.И. Хазанова не отражено нарушение премикросомального этапа метаболизма и транспорта билирубина, но в ней нашел отражение очень важный механизм развития печеночной желтухи – цитоллиз гепатоцитов (паренхиматозно-цитолитическая желтуха). Кроме того, А.И. Хазанов выделяет паренхиматозно-экскреционную желтуху (синдром Дабина-Джонсона и синдром Ротора), подчеркивая ее отличие от паренхиматозно-холестатической желтухи. Паренхиматозно-холестатическая желтуха соответствуют постмикросомальной гепатоцеллюлярной желтухе, а каналикулярно-холестатическая – постгепатоцеллюлярной.

При дальнейшем изложении материала буду использованы обе классификации.

Следует иметь в виду, что у одного и того же пациента может быть нарушено несколько фаз внутрипеченочного обмена билирубина, при этом нарушение одной из фаз преобладает.

ПАРЕНХИМАТОЗНО-МИКРОСОМАЛЬНАЯ ЖЕЛТУХА обусловлена недостаточностью ферментов, ответственных за конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой и характеризуется накоплением в крови неконъюгированного билирубина

Накопление в крови неконъюгированного билирубина наблюдается при наследственных негемолитических желтухах, среди которых в настоящее время различают синдром Жильбера и Криглера-Найяра.

СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА во всех случаях носит наследственный характер и передается по аутосомно-доминантному типу. Более чем в половине случаев клинически впервые проявляется в связи с острыми заболеваниями (чаще всего в исходе острого гепатита). Тогда условно говорят о «постгепатитной» форме синдрома Жильбера, подразумевая при этом, что вирусный гепатит играет роль фактора, выявляющего наследственный дефект.

Этиология и патогенез. При синдроме Жильбера имеется генетически обусловленная недостаточность в гепатоцитах фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы, с помощью которого осуществляется конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой. Кроме того, происходит нарушение транспортной функции белков, доставляющих неконъюгированный билирубин на эндоплазматическую сеть гепатоцита.

Синдром Жильбера, как правило, наблюдается в молодом возрасте. В 90% случаев заболевание манифестирует в 20-30-летнем возрасте. Намного чаще встречается у мужчин (10:1) по сравнению с женщинами. В целом синдром Жильбера встречается у 1-5 % населения.

Клиника. В клинической картине заболевания ведущим симптомом является хроническая или интермиттирующая желтуха. Степень ее колеблется в широких пределах: от субиктеричности склер до выраженной желтушности кожи. Цвет мочи не изменен, возможно посветление кала. Нередко желтуха единственный симптом и выявляется при обследовании больных по поводу других заболеваний.

Желтушность склер и кожи впервые обнаруживается в детском возрасте и обычно носит перемежающийся характер. Обострения могут провоцироваться умственным или физическим перенапряжением, приемом алкоголя, погрешностями в диете, приемом лекарств, инфекцией в желчных путях.

Больных беспокоит боль или чувство тяжести в правом подреберье, диспепсические расстройства. Возможны жалобы астенического характера.

Гепатомегалия наблюдается у 25-60% больных, хотя и выражена незначительно. У большинства больных печень на 1-2 см выступает из-под реберной дуги по срединно-ключичной линии, консистенция ее мягкая, пальпация безболезненная.

Для синдрома Жильбера характерен изолированный характер непрямого гипербилирубинемии, которая лишь у отдельных больных превышает 50-70 мкмоль/л. Все остальные функциональные печеночные пробы, а также серологические показатели нормальные. При синдроме Жильбера билирубинурия отсутствует, количество уробилиновых тел в кале и моче, как правило, не изменено.

Преходящее умеренное повышение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ-5, умеренная диспротеинемия не противоречат диагнозу синдрома Жильбера. Показатели функциональных проб печени тем чаще бывают изменены, чем длительнее срок заболевания.

Течение синдрома Жильбера в подавляющем большинстве случаев волнообразное, с периодическими обострениями.

Одной из наиболее убедительных диагностических проб при синдроме Жильбера является проба с введением индукторов транспортных белков и глюкуронилтрансферазы – фенобарбитала или зиксорина. Через 10 дней после начала приема фенобарбитала по 0,05 г 2-3 раза в день или через 5-7 дней приема зиксорина по 200 мг 3 раза в день у больных отмечается значительное снижение или нормализация уровня билирубина.

Лечение. В связи с благоприятным во всех отношениях прогнозом лица с синдромом Жильбера нуждаются только в постановке точного диагноза, лечении фенobarбиталом или зиксорином в указанных дозах в течение 2-4 недель, интенсивной психотерапии, которая, как правило, приводит к облегчению самочувствия больного.

СИНДРОМ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА имеет наследственную природу, передается по аутосомно-рецессивному типу.

Этиология и патогенез. Патогенетическая основа синдрома – отсутствие в гепатоцитах глюкуронилтрансферазы и в связи с этим полная неспособность печени конъюгировать билирубин.

Длительность жизни эритроцитов, то есть продукция билирубина, не нарушена, а основной путь выведения пигмента из организма заблокирован. В связи с этим в крови устанавливается постоянно высокий уровень неконъюгированного билирубина, который оказывает токсическое действие на ЦНС, вызывая развитие так называемой ядерной желтухи.

Клиника. Клинические проявления заболевания складываются из резко выраженной желтухи и тяжелых неврологических нарушений. Желтуха появляется сразу же после рождения и сохраняется в течение всей жизни. Болеют одинаково часто и мальчики, и девочки. Стул ахоличен, в желчи обнаруживают лишь следы билирубина. Печень у некоторых больных увеличена в размерах. Симптомы поражения ЦНС появляются в грудном возрасте и выражаются в судорогах, опистотонусе, нистагме. Больные дети отстают в умственном и физическом развитии.

Показатели свободного билирубина в сыворотке крови достигают 324-528 мкмоль/л, т.е. выше нормы в 15 –20 раз. Энцефалопатия занимает в клинической картине доминирующее место. Больные погибают в раннем детском возрасте

ПАРЕНХИМАТОЗНО-ЦИТОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА. Ведущее значение в патогенезе имеет нарушение проницаемости и целостности мембраны гепатоцитов с выходом прямого билирубина в кровяное русло. Этот вид желтухи имеет место при острых и хронических повреждениях печени (гепатиты и циррозы) и проявляется в виде характерных изменений пигментного обмена. В крови повышен уровень как прямого, так и непрямого билирубина, выявляется билирубинурия. Частично билирубин поступает в желчь, поэтому в кале есть стеркобилин. Уровень уробилина в моче повышен из-за того, что он не захватывается поврежденными гепатоцитами.

При паренхиматозно-цитолитической желтухе имеются клинические и лабораторные признаки поражения печени. Отражением синдрома цитолиза является повышение в сыворотке крови активности аминотрансфераз: АлАТ и АсАТ. В последнее время используют параллельное определение активности АлАТ в цельной и разведенной сыворотке крови. Это связано с тем, что аминотрансферазы, попав из цитолиза в сыворотку крови, образуют полимерные комплексы, в которых активные центры оказываются закрытыми, а при разведении сыворотки они открываются. У больных ОВГ активность АлАТ в разведенной сыворотке значительно выше, чем в цельной, для ХВГ это не характерно.

В дифференциальной диагностике имеет значение оценка соотношения ферментов. Так, соотношение АсАТ/АлАТ = 2 характерно для алкогольного поражения печени, а АсАТ/АлАТ = 1 – для гепатита, внутрипеченочного холестаза. При циррозах печени, метастазах в печень активность АсАТ выше, чем АлАТ.

При поражении митохондрий гепатоцитов отмечается повышение в крови активности ЛДГ. Это особенно типично для алкогольного повреждения печени, так как алкоголь метаболизируется в митохондриях. Умеренное повышение ЛДГ при значительном увеличении активности АсАТ и АлАТ является типичным для печеночной (паренхиматозной) желтухи. Значительное (в 8-10 раз) увеличение активности ЛДГ при умеренной активности АсАТ и АлАТ характерно для подпеченочной желтухи. Таким образом, отношение АсАТ/АлАТ дает возможность дифференцировать вирусное и алкогольное поражение печени, а отношение ЛДГ/АлАТ – представление о внутри- и внепеченочном холестазе.

Повышение общей активности ЛДГ может наблюдаться при многих заболеваниях печени и других органов. В дифференциальной диагностике существенное значение имеет соотношение изоферментов ЛДГ. Для поражения гепатоцитов характерно повышение активности ЛДГ-5. Длительное увеличение активности ЛДГ-4 и ЛДГ-5 дает основание заподозрить метастазы в печени.

При паренхиматозно-цитолитической желтухе, как правило, имеются проявления синдрома печеночно-клеточной недостаточности: гипоальбуминемия, снижение уровня протромбина, факторов V, VII, IX, X, фибриногена, что может способствовать развитию геморрагического синдрома. Нарушается межклеточный обмен белков, жиров и углеводов и ослабляется защитная функция печени.

Клиника. Желтушная окраска кожи, внепеченочные знаки, увеличение печени, часто увеличение селезенки, признаки печеночно-клеточной недостаточности, возможны симптомы портальной гипертензии.

ПАРЕНХИМАТОЗНО-ХОЛЕСТАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА (внутриклеточный холестаза) наиболее часто наблюдается при острых лекарственных гепатитах (при приеме аминазина, анаболических стероидов, андрогенов, сульфаниламидов) и холестатической форме вирусного гепатита.

В основе паренхиматозно-холестатической желтухи лежит нарушение механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцита и экскреции ее из гепатоцита в желчные протоки (внутриклеточный холестаза). Данный вид желтухи характеризуется повышением содержания в сыворотке крови общего билирубина с преобладанием конъюгированного (прямого). Выделение уробилина с мочой и стеркобилина с калом снижено или отсутствует. Выявляется характерный клинико-биохимический симптомокомплекс: зуд кожи, повышение активности ферментов холестаза, желчных кислот, холестерина.

КАНАЛИКУЛЯРНО-ХОЛЕСТАТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА возникает в результате нарушения оттока желчи по внутрипеченочным желчным путям и характеризуется прямой гипербилирубинемией. Наблюдается при первичном билиарном циррозе, склерозирующем холангите, холестатических гепатитах.

ПАРЕНХИМАТОЗНО-ЭКСКРЕЦИОННАЯ ЖЕЛТУХА. К ней относятся синдромы Дабина-Джонсона и Ротора. Одни авторы включают эти заболевания в группу печеночных холестатических желтух, другие с подобной трактовкой этих заболеваний не соглашаются, поскольку при них только частично нарушается экскреторная функция гепатоцитов.

СИНДРОМ ДАБИНА-ДЖОНСОНА. Заболевание имеет наследственную природу, передается по аутосомно-доминантному типу.

Патогенез. Нарушается выделение из гепатоцита билирубина, холецистографических средств, бромсульфалеина, бенгальского розового, но нарушение экскреции не распространяется на желчные кислоты. Следствием этого является отклонение от нормы показателей билирубина, бромсульфалеиновой пробы, а также частое отсутствие тени желчного пузыря при холецистографии.

Обычно содержание общего билирубина достигает 68 –138 мкмоль/л. Определяется только прямой билирубин или преобладает его фракция.

Вследствие нарушения экскреторной функции гепатоцита в нем накапливается пигмент (природа его не известна), придающий печени необычный цвет – от зеленовато-серого до коричнево-черного.

Клиника. Первые клинические проявления могут обнаружиться в период с рождения до 40-летнего возраста. Заболевание чаще встречается у мужчин.

Основной синдром – хроническая или интермиттирующая желтуха, нерезко выраженная. У большинства больных отмечается умеренное увеличение печени, периодически наблюдаются светлый кал и темная моча. У трети больных никаких субъективных проявлений нет. У остальных больных имеются жалобы, характерные для астено-невротического синдрома.

Синдром Дабина-Джонсона можно отличить от других форм гипербилирубинемии по повышению концентрации бромсульфалеина в крови через 2 часа после начала исследования и удлинению полупериода выведения бенгальской розовой, меченной I^{131} , до 7 часов.

СИНДРОМ РОТОРА. Патогенез синдрома Ротора аналогичен таковому при синдроме Дабина-Джонсона, но при синдроме Ротора дефект экскреции менее выражен. Поэтому при наличии многих сходных клинических признаков и нарушений пигментного обмена отсутствуют характерные нарушения экскреторной функции при проведении бромсульфалеиновой пробы, оральная холецистография дает положительный результат.

Макроскопически печень обычно не изменена, в гепатоцитах не содержится неидентифицированный пигмент, характерный для синдрома Дабина-Джонсона.

Заболевание одинаково часто поражает мужчин и женщин. Первые клинические проявления возможны уже в детском возрасте. Основной клинический симптом – нерезко выраженная желтуха. У части больных печень несколько увеличена в размерах. Периодически наблюдается потемнение мочи. Течение синдрома Ротора благоприятное, заболевание длится много лет. По-видимому, изменения, происходящие при синдроме Ротора, не влияют на продолжительность жизни.

Лечение. Лечение больных с синдромами Дабина-Джонсона и Ротора не разработано, но общими являются рекомендации избегать физических и эмоциональных перегрузок, приема алкоголя, придерживаться режима питания.

Еще раз подчеркнем, что печеночная желтуха может протекать как с неконъюгированным, так и с конъюгированным билирубином.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЖЕЛТУХА С НЕКОНЪЮГИРОВАННЫМ БИЛИРУБИНОМ обусловлена нарушением захвата билирубина гепатоцитом, процессов соединения его с цитоплазматическими протеинами, транспорта в микросомы и конъюгации с глюкуроновой кислотой.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЖЕЛТУХА С КОНЪЮГИРОВАННЫМ БИЛИРУБИНОМ возникает в результате:

- 1) Прямого поражения печеночной ткани (цитолиза гепатоцитов):

- агентами инфекционно-паразитарного происхождения (вирусы, бактерии и их токсины);
 - токсическими факторами (отравление органическими и неорганическими ядами, высокими дозами алкоголя);
 - гепатотропными АТ и сенсibilизированными лимфоцитами;
 - опухолевым процессом.
- 2) Внутрпеченочного холестаза (нарушение экскреции желчи из гепатоцитов и транспорта желчи по внутрпеченочным протокам);

Внутрпеченочный холестаз

Печеночная желтуха с конъюгированным билирубином может быть обусловлена **внутрпеченочным холестазом**, который характеризуется уменьшением поступления желчи в 12-перстную кишку при отсутствии обструкции внепеченочного билиарного тракта. Внутрпеченочный холестаз может развиваться на уровне гепатоцита, что наблюдается при паренхиматозно-холестатической желтухе и/или на уровне внутрпеченочных желчных протоков при каналикулярно-холестатической желтухе.

ХОЛЕСТАЗ НА УРОВНЕ ГЕПАТОЦИТА может быть обусловлен вирусными, алкогольными, лекарственными, токсическими поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрпеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцедоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность и др.). При этой форме нарушается экскреция желчи в зоне билиарного полюса гепатоцита вследствие поражения ферментных систем, ответственных за экскрецию желчи.

ХОЛЕСТАЗ НА УРОВНЕ ВНУТРПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ имеет место при первичном билиарном циррозе печени, первичном и вторичном склерозирующем холангите и т.д.

При холестазе избыточная концентрация компонентов желчи вызывает ряд печеночных и системных поражений. Основная роль принадлежит детергентному действию желчных кислот.

Клинические проявления холестаза довольно однотипны, независимо от этиологии и механизмов его развития. В основе их формирования лежат три фактора:

- избыточное поступление элементов желчи в кровь;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;

- воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналы.

Для внутрипеченочного холестаза, кроме желтухи, характерны такие симптомы, как кожный зуд, ксантомы, ксантелазмы, темная моча, а также системные проявления: острая почечная недостаточность, развитие острых язв и эрозий в желудке, кровотечения. Дефицит желчи в кишечнике сопровождается стеатореей, синдромом мальабсорбции, дефицитом жирорастворимых витаминов, нарушением минерализации костей. Избыточное количество компонентов желчи в гепатоцитах и каналикулах приводит к их некрозу и развитию печеночно-клеточной недостаточности. Если холестаз не разрешается, то через 3-5 лет формируется цирроз печени. Тяжесть и выраженность клинических симптомов при внутрипеченочном холестазе чрезвычайно вариабельны, и нередко холестаз протекает бессимптомно (например, лекарственный), когда его единственным проявлением является нарушение биохимических проб печени.

Лабораторная диагностика холестаза основывается на определении в крови щелочной фосфатазы, ГГТП, общего билирубина и его фракций, холестерина, аминотрансфераз.

Подпеченочная желтуха

Подпеченочная желтуха представляет собой стойкое нарушение выведения желчи из желчных протоков и желчного пузыря в просвет 12-перстной кишки. В таблице 1 основные этиологические факторы подпеченочной желтухи.

Таблица 1

Этиологические факторы подпеченочной желтухи

Подпеченочная	
Злокачественного генеза	Доброкачественного генеза
- рак головки поджелудочной железы - рак БДС - рак желчного пузыря - рак желчных протоков - метастазы в ворота печени	- холедохолитиаз - острый и хронический панкреатиты - рубцовая стриктура холедоха - стеноз БДС - перихоледохиальный лимфаденит - склерозирующий холангит

Нарушение оттока желчи приводит к ее застою (холестазу), повышению давления в желчных капиллярах, их перерастяжению, повышению проницаемости стенок и разрыву, что способствует поступлению желчи в кровь как непосредственно, так и через лимфатические пути. Появление желчи в крови приводит к развитию холемического синдрома, который проявляется

выраженным кожным зудом и брадикардией. При полной обтурации желчных путей и прекращении поступления желчи в кишки кал становится ахоличным, т.е. обесцвеченным, имеет глинистый, бело-серый цвет.

Для **подпеченочной желтухи** характерно следующее **нарушение пигментного обмена**:

- повышение в крови общего и особенно прямого билирубина;
- появление билирубина в моче, что обуславливает ее темное окрашивание;
- отсутствие уробилиногена в моче при полной закупорке желчевыводящих протоков;
- отсутствие или понижение стеркобилиногена в кале (рис. 6).

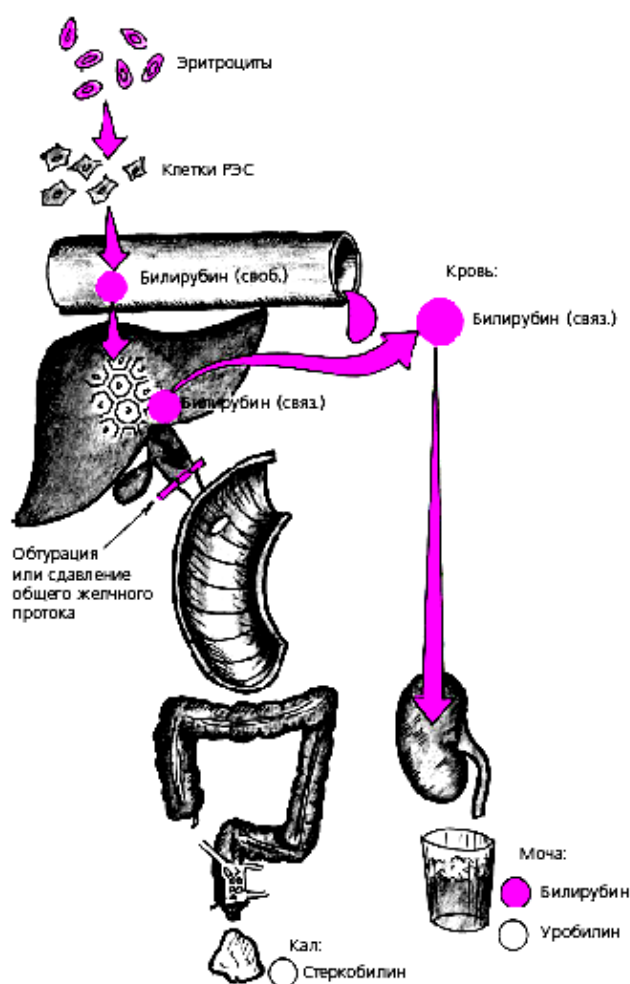


Рис. 6. Общая схема нарушения метаболизма билирубина в организме при подпеченочной желтухе.

Одним из основных клинических проявлений подпеченочной желтухи (внепеченочный холестаз) является кожный зуд. При проведении дифференциального диагноза между внутрипеченочным и внепеченочным холестазом следует помнить, что для внутрипеченочного холестаза характерно сравнительно раннее появление зуда. Зуд предшествует другим проявлениям заболевания. Может наблюдаться тупая, тянущая боль в области печени. Выявляется увеличение печени и иногда спленомегалия. Для подпеченочной желтухи на фоне холелитиаза характерно наличие интенсивной, спастической боли. Зуд появляется позднее.

Для холестатического синдрома (внутрипеченочного и подпеченочного) типичным является повышение активности в сыворотке крови ряда ферментов: щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, 5-нуклеотидазы. При проведении дифференциального диагноза следует иметь в виду, что при внепеченочной обструкции активность ЩФ повышается в 10 раз и более, в то время как внутрипеченочный холестаз обычно сопровождается повышением активности ЩФ в 2-3 раза.

К характерным проявлениям холестаза относят также нарушения липидного обмена. Вследствие нарушений синтеза и экскреции холестерина наступает гиперхолестеринемия, повышается коэффициент холестерина/фосфолипиды. Клиническим отражением гиперхолестеринемии при длительном холестазе является его отложение в коже, особенно на веках (ксантомы, ксантелазмы). Холестаз сопровождается значительным повышением содержания β -липопротеидов и снижением α -липопротеидов в сыворотке крови.

При холестазе наблюдается повышение содержания в крови свободных жирных кислот, в основном за счет насыщенных, при некотором понижении ненасыщенных, увеличение уровня жирных кислот в составе триглицеридов.

Механизм нарушения жирового обмена при холестазе объясняют следующим образом. При блокаде поступления желчи в кишечник изменяется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, поступающих в печень из воротной вены. Наступающее при этом снижение концентрации вторичных желчных кислот является фактором, который стимулирует активацию синтеза печенью холестерина, желчных кислот и мембранозависимых ферментов (ЩФ, ГГТ, 5-нуклеотидаза). Имеет значение также затруднение поступления холестерина в желчные капилляры в связи с желчной гипертензией.

Как для внутрипеченочного, так и для внепеченочного холестаза характерным является снижение уровня протромбина в сыворотке крови. В результате блокады поступления желчи в кишечник понижается всасывание жиров и растворяющихся в них витаминов, в том числе витамина К, необходимого для образования протромбина. Гипопротромбинемия может быть

также следствием нарушения функции печени при паренхиматозно-цитолитической желтухе. Дифференцировать эти состояния позволяет проба Коллера. Так, в ответ на введение витамина К при холестазах отчетливо повышается уровень протромбина, а при паренхиматозно-цитологической желтухе существенных изменений не наступает.

В дифференциальной диагностике внутрипеченочного и внепеченочного холестаза используется ряд инструментальных методов, позволяющих выявить локализацию и причину обструкции билиарного тракта. Наиболее информативны ретроградная панкреатохолангиография и чрескожная холангиография. Однако для постановки диагноза имеют также значение лапароскопия с прицельной биопсией, ультразвуковое исследование, компьютерная томография желчных путей и дуоденоскопия (осмотр большого сосочка двенадцатиперстной кишки).

Если диагностируется подпеченочная желтуха, то необходимо выяснить ее причину. Закупорка желчных протоков чаще всего может быть вызвана или камнем, или опухолью.

Попробуем отдифференцировать эти два принципиально различных состояния.

Холедохолитиаз – наиболее частая причина подпеченочной желтухи. Уточним детали, характерные для желтух, вызванных холедохолитиазом и опухолью. Желтуха, обусловленная закупоркой камнем общего желчного протока, как правило, появляется после сильных болей, т.е. вначале желчная колика, затем — желтуха. При обтурации желчных протоков камнем желтуха возникает довольно быстро – в течение суток. Желтуха на почве опухоли развивается медленно и, как правило, ее возникновению не предшествует болевой приступ.

Боли при желтухе, вызванной опухолью, обычно локализуются не в правом подреберье, а в надчревной области или в центральных областях живота. Для желтухи на фоне холедохолитиаза характерно повышение температуры тела, так как застой желчи приводит к холангиту. При желтухе, связанной с опухолью, температура тела может и оставаться нормальной, или быть повышенной, или даже носить характер «злой», высокой и очень напоминать гектическую. При полной обтурации желчного протока ее необходимо ликвидировать в течение 3—5 дней, иначе может развиться острая печеночная недостаточность, из которой больные, как правило, не выходят.

Чаще обтурация желчных ходов камнем бывает неполной. В этом случае желтуха носит ундулирующий характер. Уровень билирубина сыворотки крови хотя и достигает высоких значений, но редко превосходит 170 ммоль/л. У больных с такой формой желтухи зуд отсутствует или он не так резко выражен,

как при холестатических гепатитах. В то же время при опухолях желтуха постоянная, нарастает зуд, опережая саму желтуху. При камне желчный пузырь, как правило, быстро сморщивается, а при желтухе, связанной с опухолью, желчный пузырь обычно увеличивается (симптом Курвуазье-Терье). Печень при желтухе, обусловленной камнем, может быть увеличена или не изменена. При опухоли, протекающей с желтухой, очень часто печень уже поражена метастазами, поэтому она значительно увеличена и, кроме того, плотна и бугриста. Селезенка при желчнокаменной болезни не увеличена, при опухоли часто бывает увеличена. Постоянный спутник подпеченочной желтухи — рост активности ЩФ, но при камне повышение активности ЩФ меньше, чем при опухоли. И последний синдром — асцит, который, как правило, сопровождает желтуху, обусловленную опухолью, и отсутствует при желчнокаменной болезни.

Камни печеночного протока, как правило, вызывают ту же клиническую картину, что и камни общего желчного протока. **Камни желчного протока** не приводят к желтухе, а вызывают водянку желчного пузыря. Желтуха возникает в том случае, если камень вклинивается в общий желчный проток. **Камни большого дуоденального сосочка** особенно часто сопровождаются полной обтурацией желчных путей и стойкой механической желтухой.

Причиной подпеченочной желтухи могут быть **рубцовые стриктуры внепеченочных желчных протоков**. Они возникают после операции.

Не менее важна дифференциальная диагностика желтух, вызванных опухолью различной локализации. Чаще всего желтуха обусловлена **раком поджелудочной железы**. Характерны выраженный болевой синдром; локализация — надчревная область, реже — левое подреберье, опоясывающие боли. Как правило, при раке поджелудочной железы увеличен желчный пузырь (положительный симптом Курвуазье-Терье), может наблюдаться глюкозурия и гипергликемия, падает содержание панкреатических ферментов. При рентгенологическом исследовании в 12-перстной кишке обнаруживается косвенный признак опухоли головки поджелудочной железы — распрямление «подковы» 12-перстной кишки вследствие увеличения головки поджелудочной железы.

Довольно рано опухоль поджелудочной железы метастазирует в печень, которая увеличивается и становится бугристой. Большим подспорьем в диагностике является УЗД. УЗИ позволяет рано и надежно диагностировать опухоль поджелудочной железы.

Другая локализация опухоли — **большой сосок двенадцатиперстной кишки**. Для этой локализации опухоли характерно, что заболевание развивается исподволь, часто без боли или боль умеренной интенсивности. Часто

обнаруживается увеличенный желчный пузырь, положительный симптом Курвуазье. Характерна полная непроходимость с отрицательной реакцией на желчные пигменты в моче и кале и стабильной билирубинемией до 500 мкмоль/л и сочетание желтухи с кровотечениями и черным калом. Диагноз ставится с помощью дуоденоскопии, рентгенологически можно обнаружить дефект наполнения 12-перстной кишки.

Желтуха может наблюдаться при **лимфогранулематозе**, при его брюшной форме в результате сдавления общего желчного протока лимфоузлами. Для лимфогранулематоза характерна типичная клиническая картина. Наиболее часто встречающиеся симптомы: увеличение лимфатических узлов и селезенки, лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ. Точно диагноз ставится при биопсии лимфатического узла.

И еще один вариант опухоли — **гипернефрома правой почки**. Гипернефрома с правой стороны может сопровождаться прорастанием в печень и вызывать желтуху. Для самой гипернефромы характерна постоянная гематурия, возможна лейкоцитурия. Болевые ощущения непостоянны. Основная диагностическая триада гипернефромы: гематурия, боли, увеличенная почка, которую можно определить при пальпации.

Диагностическая программа при печеночной и подпеченочной желтухах

Состоит из 2 этапов диагностики. Сначала устанавливают характер желтухи, а затем, в случае, если это подпеченочная желтуха, определяют причину и локализацию обтурации.

На 1 этапе диагностика основывается на данных клинического и биохимического исследования (таб. 2)

Таблица 2

Основные лабораторные признаки желтух различного происхождения

Лабораторные признаки	Виды желтух		
	Паренхиматозная	Механическая	Гемолитическая
Билирубин в крови	Прямой и не прямой повышены	Прямой повышен	Непрямой повышен
Билирубин в моче	Имеется	Имеется	Отсутствует
Уробилин в моче	Имеется	Отсутствует	Имеется

	(мезобилиноген)		(стеркобилиноген)
Стеркобилин в кале	Имеется, но может быть снижен	Отсутствует	Имеется

УЗИ играет большую роль в дифференциальной диагностике печеночной и подпеченочной желтух и должно выполняться первым из инструментальных методов исследования.

Диагностические возможности ультразвукового метода позволяют определить:

- характер желтухи: паренхиматозная или механическая;
- провести дифференциальную диагностику между желтухой доброкачественного и опухолевого генеза;
- установить уровень обтурации желчных протоков в случае механической природы.

Диагностические возможности метода имеют определенные пределы, однако не снижают ценность метода.

Диагностика желтухи паренхиматозного характера с помощью ультразвукового метода исследования не представляет особых трудностей. К ней могут приводить острый гепатит, ультразвуковая картина которого характеризуется увеличением печени, снижением эхогенности печени, повышением перихоледохеальной эхогенности за счет серозного отека околососудистой клетчатки. При циррозах печени отмечается диффузная неоднородность печени, наличие множественных облитерированных сосудов, увеличение левой доли с атрофией правой, закругление углов печени, признаки портальной гипертензии.

Основным эхографическим признаком паренхиматозного характера желтухи является наличие нерасширенных внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Ключевым признаком механической желтухи при УЗИ является расширение желчных протоков (рис. 7), как внепеченочных так и внутрипеченочных. В норме внутрипеченочные желчные протоки, за исключением долевых, осмотреть которые возможно лишь в 50% случаев, при УЗИ не видны. Степень расширения желчных протоков при механической желтухе зависит от причин нарушения оттока желчи и в большей степени от продолжительности обструкции. Дилатацию внутрипеченочных протоков возможно выявить на 3-5 день после обструкции. Расширение протоков

последовательно распространяется от места закупорки снизу вверх. Внутрипеченочные расширенные протоки при этом имеют вид мешотчатых или трубчатых структур и в отличие от ветвей воротной вены сохраняют значительную степень расширения и прослеживаются практически до периферии. Трудности в определении расширения внутрипеченочных протоков возникают в том случае, когда механическая желтуха возникает остро и по времени является непродолжительной, в случае преходящего холестаза при вентильных камнях, при мелких конкрементах холедоха, которые вызывают кратковременное нарушение проходимости.



Рис. 7. Расширены внутрипеченочные желчные протоки и холедох (22 мм). В желчном пузыре множественные конкременты (не показано).

Наиболее частой причиной механической желтухи является холедохолитиаз (рис. 8). Диагноз достоверен в случае определения в просвете холедоха гиперэхогенной структуры с акустической тенью. На основании этого ультразвукового признака конкременты выявляются лишь в 30-35 % случаев. Относительно невысокий процент обнаружения камней в просвете протока при УЗИ объясняется тем, что в большинстве случаев обтурацию вызывают камни, находящиеся в дистальном отделе холедоха, визуализация которого затруднена из-за ретроудоденального расположения.



Рис. 8. Холедохолитиаз. Конкремент в просвете холедоха (стрелка). Расширены внутрипеченочные желчные протоки (кадр слева).

При наличии стриктуры гепатикохоледох в зоне сужения визуализируется в виде узкой, резко деформированной трубки. Стенки протока на значительном протяжении резко утолщены вследствие выраженного склероза.

Диагностика механической желтухи, вызванной сдавливанием дистального отдела холедоха головкой поджелудочной железы вследствие острого и хронического панкреатита, достаточно высокая. Это обусловлено хорошей визуализацией при УЗИ поджелудочной железы и возможностью с помощью метода оценить ее состояние. Эхографическая картина характеризуется увеличением головки поджелудочной железы, неоднородностью структуры, нечеткостью контуров, снижением эхогенности.

При опухолевом генезе обструкции (рис. 9) дистального отдела холедоха определяется резкое расширение внутри — и внепеченочных протоков и выраженное увеличение желчного пузыря, что объясняется длительным застоем желчи. При этом расширение Вирсунгова протока наблюдается в 9 % случаев при опухоли дистального отдела холедоха, в 40 % при опухоли головки поджелудочной железы, в 67 % при опухоли БДС.



Рис. 9. Рак головки поджелудочной железы. В головке определяется бугристое образование сниженной эхогенности. Вирсунгов проток расширен до 7 мм.

Патогноманичным комплексом для опухоли головки поджелудочной железы является сочетание прямого признака: локальное увеличение головки за счет наличия опухолевидного образования различной эхогенности, но преимущественно сниженной, с косвенными, к которым относятся: эктазия главного панкреатического протока, явления хронического панкреатита, возникающие из-за блокады протока опухолью, а также расширение внутри- и внепеченочных протоков, увеличение желчного пузыря.

Наиболее трудной для УЗ-диагностики является патология БДС.

Ультразвуковая диагностика опухоли БДС основывается на косвенных симптомах, поскольку визуализировать это образование в виде опухолевой массы различного уровня эхогенности в зоне БДС удается редко. Косвенным признаком рака является холангиоэктазия на всем протяжении желчного дерева, при блокаде устья Вирсунгова протока — панкреатоэктазия. Опухоли БДС и

опухоли, исходящие из дистальной части холедоха, имеют сходную эхографическую картину и практически не различимы между собой.

Опухоли средних отделов холедоха дают при УЗИ картину, напоминающую при опухоли головки поджелудочной железы. Отличие заключается в том, что опухоли холедоха реже визуализируются из-за преобладания инфильтративного роста, и чаще всего они прорастают пузырный проток. Диагностика опухолевого прорастания пузырного протока основывается на определении специфической картины желчного пузыря, когда его увеличение сопровождается повышением эхогенности внутреннего содержимого, что характерно для длительно отключенного желчного пузыря от внепеченочных желчных протоков.

Опухоли внепеченочных желчных протоков имеют чаще повышенную эхогенность. Важным косвенным признаком, который наблюдается в 100% случаев, является холангиоэктазия. Исключение могут составлять больные, у которых желтуха отсутствует в связи с наложением ранее билидигистивных анастомозов. Для опухолевой окклюзии долевого протока характерна внутрипеченочная холангиоэктазия на стороне поражения. При локализации рака в зоне ворот печени и проксимального отдела печеночного протока холангиоэктазия определяется в обеих долях печени. Общий печечно-желчный проток ниже опухоли и желчный пузырь в этом случае спавшиеся.

Рак желчного пузыря является трудно диагностируемой опухолью. Трудности диагностики обусловлены тем, что опухоль развивается на фоне длительно существующей ЖКБ, структура ее отличается чаще повышенной эхогенностью. Основным признаком является визуализация опухолевой массы, имеющей интра- или экстраорганный рост. При блокаде опухолью гепатикохоледоха развивается холангиоэктазия выше опухоли.

Таким образом, УЗИ дает важную информацию при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой. Практическое преимущество метода заключается в том, что УЗИ позволяет сократить диагностический период, данные УЗИ можно использовать для построения программы диагностических исследований. Однако диагностические возможности метода имеют предел точности, поэтому данные УЗИ необходимо верифицировать другими методами исследования.

При указании на диффузное поражение печени и неизменные желчные протоки наиболее вероятна печеночная желтуха, причины которой могут быть расшифрованы с помощью иммунологического и морфологического исследований.

При отсутствии существенных причин, объясняющих желтуху, вслед за УЗИ проводят эзофагогастродуоденоскопию. С ее помощью определяется патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: варикозное

расширение вен пищевода, опухоли желудка, большого дуоденального сосочка, деформация желудка и 12-перстной кишки вследствие сдавления ее извне.

Если при дуоденоскопии не выявлено дефекта, должна быть проведена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, позволяющая оценить желчные протоки и протоки поджелудочной железы.

При наличии обоснованного подозрения на рак поджелудочной железы проводят селективную ангиографию. Наиболее четкие ангиографические показатели определяются при опухолях гепатопанкреатобилиарной системы.

При неудавшейся ЭРХПГ может быть проведена чрескожная гепатохолангиография.

Лапароскопию применяют в тех случаях, когда перечисленные мероприятия не привели к определенному диагнозу. Лапароскопия при желтухах позволяет уточнить локализацию патологического очага. Особую ценность этот метод приобретает в тех случаях, когда он сочетается с лапароскопической холецистохолангиографией, позволяющей уже в дооперационном периоде получить полные сведения о характере желтухи, уровне непроходимости желчных протоков и их анатомо-функциональном состоянии. При гепатите печень обычно имеет красно-коричневый оттенок, а при длительно текущем заболевании становится зеленовато-серой. Желчный пузырь во всех случаях при этом бывает спавшимся и имеет вялый тонус. При обтурационных желтухах визуальная картина зависит от уровня обтурации и длительности холестаза. В ранние сроки холестаза печень имеет красноватый оттенок, местами на поверхности ее определяются зеленоватые участки. При длительном холестазе печень становится плотной консистенции, увеличенной в размерах, напряженной, с выраженным зеленоватым оттенком. У большинства больных определяется увеличенный, напряженный желчный пузырь.

В комплексе современных средств диагностики и дифференциальной диагностики желтух немаловажное значение имеют радиоизотопные методы исследования. Они дают возможность определить положение, размеры, форму печени, поглотительно-экскреторную ее функцию, состояние желчного пузыря и проходимость желчевыводящих протоков. Наиболее часто с этой целью применяют коллоидные растворы радиоактивного золота ^{196}Au , бенгальский розовый, меченный ^{131}I , и короткоживущий радионуклеотид технеция ^{99}Tc . Выбор препарата для исследования зависит от поставленных клинических целей.

Для выявления гепатоцеллюлярных изменений в печени или нарушения оттока желчи в кишечник применяется бенгальский розовый, меченный ^{131}I , который из крови захватывается полигональными клетками и выводится с желчью в желчные протоки и кишечник без повторного всасывания в кишечном

тракте. При обтурационных формах холестаза у большинства больных определяется умеренно выраженное нарушение поглотительной и резко выраженное нарушение экскреторной функции печени. При паренхиматозных формах желтухи нарушена как поглотительная, так и экскреторная функция печени, амплитуда гепатограммы бывает низкой, экскреторный сегмент выражен слабо и часто отсутствует.

Коллоидные растворы радиоизотопного золота ^{196}Au захватываются ретикулоэндотелиальными клетками печени, удерживаются в них в течение нескольких дней и позволяют получить четкие изображения органа на сканограмме. При опухолях печени сканографическая картина характеризуется умеренным увеличением размеров печени и нарушением контрастности в отдельных участках органа, т. е. появлением дефектов накопления изотопа. Желтушные формы гепатита наиболее часто проявляются в равномерном увеличении печени с однородным, несколько сниженным распределением изотопа. При билиарном циррозе печени обычно имеется деформация печени с увеличением одной из долей и уменьшением другой, понижением накопления препарата в краевых отделах, на границе между правой и левой долями печени и увеличением накопления препарата в селезенке.

При исследовании с радиоактивным технецием (^{99}Tc) удастся оценить не только функциональное состояние печени, но и определить четкую визуализацию внутри- и внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря.

В последнее время большое значение придается исследованиям гепатопанкреатобилиарной системы с помощью компьютерной томографии.

Все перечисленные методы у одного больного в полном объеме, как правило, не применяются. Чаще всего после проведения нескольких видов исследования диагноз становится ясным, и необходимость в дальнейших исследованиях отпадает.

Инструментальные методы, используемые при обследовании больных с желтухой

1. УЗИ печени, желчного пузыря, желчных протоков (внутри- и внепеченочных), поджелудочной железы, селезенки, воротной вены.
2. Эзофагогастродуоденоскопия.
3. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ).
4. Селективная ангиография.
5. Чрескожная холангиография.

6. Лапароскопия.
7. Лапароскопия с холецистохолангиографией.
8. Компьютерная томография.
9. Радиоизотопные методы исследования.

Приложение

Таблица. Дифференциально-диагностическая характеристика некоторых видов желтухи

Показатели	Надпеченочная		Печеночная		Подпеченочная		
	гемолитическая	шунтовая гипербилирубинемия	печеночно-клеточная	холестатическая	камни общего желчного и печеночного протоков	рак общего желчного протока	рак поджелудочной железы, большого сосочка 12-ти пперстной кишки
Возраст	Любой, чаще молодой	Любой	Любой	Любой	Преимущественно зрелый	Преимущественно зрелый и пожилой	Преимущественно зрелый и пожилой
Боли в области печени	Как правило, отсутствуют	Отсутствуют	Незначительные, иногда (в остром периоде) интенсивные	Незначительные иногда (в остром периоде) интенсивные	Интенсивные коликообразные	Выраженные, неопределенного характера	Выраженные, неопределенного характера
Лихорадка	Появляется при гемолитических кризах	Отсутствует	Возможна в острой стадии вирусного, алкогольного, лекарственного гепатита	Острая стадия вирусного, алкогольного, лекарственного гепатита	Часто, кратковременная (1—2 дня)	Рецидивирующая	Рецидивирующая
Продромальный период	Как правило, отсутствует	Как правило, отсутствует	При острых формах заболевания могут быть боли, слабость	При острых формах заболевания могут быть боли, слабость	Отсутствует	Желтухе часто предшествуют боли	Желтухе часто предшествуют боли
Кожный зуд	Как правило, отсутствует	Как правило, отсутствует	Отсутствует	Выраженный	Часто, интенсивный	Часто, возникает периодически	Часто, возникает периодически
Печень	Не увеличена или увеличена незначительно	Не увеличена или увеличена незначительно	Всегда увеличена, различной плотности	Всегда увеличена, различной плотности	Чаще не увеличена; иногда увеличена и резко болезненна	Чаще не увеличена	Чаще не увеличена
Селезенка	Чаще увеличена	Как правило, не увеличена	Чаще увеличена	Иногда увеличена	Не увеличена	Не увеличена	Как правило не увеличена

Билирубинурия	Отсутствует	Отсутствует	Имеется, иногда отсутствует	Имеется	Имеется	Возникает периодически	Возникает периодически
Уробилиногенурия	Отсутствует или незначительная	Отсутствует	Имеется	Может отсутствовать	Часто отсутствует	Отсутствует	Возникает периодически
Содержание пигмента в кале	Резко повышено	Резко повышено	В норме	Понижено или отсутствует	В норме или отсутствует	Отсутствует	В норме, иногда отсутствует
Содержание билирубина в крови	Незначительно (в 3-5 раз) повышено, реакция непрямая	Незначительно повышено, реакция непрямая	Повышено, реакция преимущественно прямая	Повышено, реакция прямая и непрямая	Значительно (в 10 раз) повышено, реакция преимущественно прямая	Часто значительно (более чем в 20 раз) повышено, реакция преимущественно прямая	Периодически возникающая выраженная (билирубин повышается более чем в 20 раз) гипербилирубинемия; реакция преимущественно прямая
Содержание холестерина в крови	В норме	В норме	В норме или понижено	В норме или повышено	В норме или повышено	В норме или повышено	Чаще в норме
Активность щелочной фосфатазы	В норме	В норме	В норме или нерезко повышено	Резко повышено	Повышена	Резко повышена	Резко повышена
Активность аминотрансфераз	В норме	В норме	Повышена	Чаще повышена, иногда в норме	Чаще повышена	Чаще в норме, может быть повышена	Чаще в норме, может быть повышена
Тимоловая проба	В норме	В норме	Повышена	Чаще в норме	В ранних стадиях заболевания (до 1—1,5 месяцев) в норме, позже повышена	В ранних стадиях заболевания в норме, позже повышена	В ранних стадиях заболевания в норме, позже повышена

Схема

Программа дифференциально-диагностического обследования при желтухе



Вопросы тестового контроля

1. Перечислите состояния, протекающие преимущественно с повышением прямого (конъюгированного) билирубина в крови:

- 1) синдром Жильбера;
- 2) рак Фатерова сосочка;
- 3) гемолитическая анемия;
- 4) В₁₂-дефицитная анемия;
- 5) синдром Криглера-Найяра.

2. Повышение содержания в крови неконъюгированного (несвязанного, свободного) билирубина происходит в результате всех перечисленных метаболических нарушений, кроме:

- 1) увеличения образования билирубина;
- 2) снижения захвата билирубина печенью;
- 3) дефицита глюкуронилтрансферазы в гепатоцитах;
- 4) расстройства экскреции билирубина печенью;
- 5) повышения гемолиза эритроцитов.

3. При холестатическом синдроме уровень уробилиногена в моче:

- 1) повышается;
- 2) снижается;
- 3) исчезает;
- 4) не изменяется;
- 5) верно 2) и 3).

4. Для распознавания подпеченочной желтухи из перечисленных методов диагностики наибольшее значение имеет:

- 1) пероральная холецистография;
- 2) внутривенная холеграфия;
- 3) сцинтиграфия печени;
- 4) ретроградная панкреатохолангиография;
- 5) прямая спленопортография.

5. Спленомегалия, снижение числа эритроцитов, высокое содержание стеркобилина в кале у больного с желтухой заставляет думать о:

- 1) внепеченочном холестазае.
 - 2) внутрпеченочном холестазае
 - 3) синдроме Ротора.
 - 4) гемолитической желтухе.
 - 5) синдроме Дабина- Джонсона.
6. Выраженное увеличение стеркобилина в кале характерно для:
- 1) подпеченочной желтухи;
 - 2) паренхиматозно-холестатической желтухи;
 - 3) паренхиматозно-микросомальной желтухи;
 - 4) надпеченочной желтухи;
 - 5) паренхиматозно-цитолитической желтухи.
7. Зуд кожных покровов при заболеваниях печени и желчевыводящих путей связан с повышением в крови содержания:
- 1) желчных кислот;
 - 2) неконъюгированного билирубина;
 - 3) холестерина;
 - 4) щелочной фосфатазы;
 - 5) конъюгированного билирубина.
8. Причиной надпеченочной желтухи являются все заболевания, кроме:
- 1) наследственной микросфероцитарной анемии;
 - 2) гемолитической анемии, связанной с дефицитом глюкозо-6 фосфат дегидрогеназы;
 - 3) серповидно-клеточной анемии;
 - 4) железодефицитной анемии;
 - 5) В₁₂-дефицитной анемии.
9. Причиной паренхиматозно-цитолитической желтухи являются следующие заболевания:
- 1) рак печени;
 - 2) синдром Жильбера;
 - 3) первичный билиарный цирроз;

- 4) вирусные гепатиты;
- 5) первичный склерозирующий холангит.

10. Микросфероцитоз, анемия, отрицательная проба Кумбса, спленомегалия, снижение осмотической резистентности эритроцитов, повышение в крови уровня неконъюгированного билирубина характерны для:

- 1) талассемии;
- 2) серповидно-клеточной анемии;
- 3) анемии, связанной с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- 4) болезни Минковского-Шофара;
- 5) аутоиммунной гемолитической анемии.

11. Укажите состояния, при которых нарушена конъюгация билирубина с глюкуроновой кислотой (микросомальная желтуха):

- 1) синдром Дабина-Джонсона;
- 2) длительное голодание;
- 3) синдром Жильбера;
- 4) синдром холестаза;
- 5) синдром Ротора.

12. К индикаторным тестам синдрома холестаза относятся все, кроме:

- 1) повышения уровня щелочной фосфатазы;
- 2) повышения уровня неконъюгированного билирубина;
- 3) повышения уровня конъюгированного билирубина;
- 4) повышения уровня холестерина в сыворотке крови;
- 5) повышения уровня ГГТП.

13. Укажите характер желтухи при синдроме Жильбера:

- 1) надпеченочная;
- 2) микросомальная;
- 3) каналикулярно-холестатическая;
- 4) постмикросомальная;
- 5) подпеченочная.

14. Конъюгированный (связанный) билирубин образуется в клетках печени с помощью фермента:

- 1) глюкуронилтрансферазы;
- 2) лейцинаминопептидазы;
- 3) кислой фосфотазы;
- 4) нуклотидазы;
- 5) все перечисленное неверно.

15. Повышение содержания неконъюгированного (несвязанного, свободного) билирубина в сыворотке крови характерно для всех перечисленных заболеваний, кроме:

- 1) гемолитической анемии;
- 2) Синдрома Жильбера;
- 3) синдрома Криглера-Найяра;
- 4) желчекаменной болезни.

16. Уробилиноген образуется:

- 1) в кишечнике;
- 2) в почках;
- 3) в печени;
- 4) верно 1) и 2).

17. Внутрипеченочный холестаз характеризуют все перечисленные показатели, кроме:

- 1) увеличения в сыворотке крови неконъюгированного (свободного) билирубина;
- 2) билирубинурии;
- 3) увеличения в крови активности щелочной фосфатазы;
- 4) гиперхолестеринемии;
- 5) появления желчных кислот в моче.

18. В диагностике холестатического синдрома имеют значение все перечисленные показатели, кроме:

- 1) повышения активности щелочной фосфатазы крови;
- 2) повышения прямого (связанного) билирубина крови;

- 3) повышения холестерина;
 - 4) повышения активности γ -глутамилтранспептидазы;
 - 5) повышения непрямого (свободного) билирубина крови.
19. Появление билирубина в моче указывает:
- 1) на печеночную желтуху;
 - 2) на подпеченочную желтуху;
 - 3) на надпеченочную желтуху;
 - 4) верно 1) и 2).
 - 5) на все перечисленное.
20. Стеаторея в виде нейтрального жира характерна:
- 1) для механической желтухи;
 - 2) для паренхиматозной желтухи;
 - 3) для хронического панкреатита;
 - 4) верно 1) и 2);
 - 5) для всего перечисленного.
21. Лабораторным показателем, характеризующим синдром Жильбера, является:
- 1) увеличение в крови неконъюгированного (несвязанного) билирубина;
 - 2) билирубинурия;
 - 3) увеличение активности трансаминаз;
 - 4) ретикулоцитоз;
 - 5) гипоальбуминемия.
22. Для надпеченочной желтухи не является характерным:
- 1) увеличение в крови неконъюгированного (несвязанного) билирубина;
 - 2) нормальная активность сывороточных трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы;
 - 3) билирубинурия;
 - 4) ретикулоцитоз;

5) спленомегалия.

23. Уровень конъюгированного (связанного) билирубина в крови не возрастает:

- 1) при синдроме Ротора;
- 2) при синдроме Дабина-Джонсона;
- 3) при гемолитической желтухе;
- 4) при хроническом гепатите;
- 5) при первичном билиарном циррозе печени.

24. При гемолитической желтухе имеет место:

- 1) ретикулоцитоз;
- 2) повышение неконъюгированного (несвязанного) билирубина;
- 3) спленомегалия;
- 4) гиперплазия красного ростка костного мозга;
- 5) все перечисленное.

25. Какое из перечисленных изменений не характерно для биохимического синдрома холестаза?

- 1) повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы;
- 2) гиперхолестеринемия;
- 3) повышение уровня 5-нуклеотидазы.;
- 4) повышение уровня щелочной фосфатазы;
- 5) неконъюгированная гипербилирубинемия.

26. Какое из перечисленных состояний не является причиной конъюгированной гипербилирубинемии?

- 1) синдром Дабина – Джонсона;
- 2) прием метилтестостерона;
- 3) доброкачественная желтуха беременных;
- 4) синдром Жильбера;
- 5) рак ампулы Фатерова соска.

27. Выраженное увеличение стеркобилина в кале характерно для:

- 1) подпеченочной желтухи;

- 2) внутрипеченочного холестаза;
- 3) печеночной желтухи, связанной с нарушением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой;
- 4) надпеченочной желтухи;
- 5) печеночной желтухи вследствие повреждения и некроза гепатоцитов.

28. Выраженная билирубинурия характерна для:

- 1) подпеченочной желтухи;
- 2) внутрипеченочного холестаза;
- 3) печеночной желтухи, связанной с нарушением конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой;
- 4) надпеченочной желтухи;
- 5) печеночной желтухи вследствие повреждения гепатоцитов.

29. Повышенное содержание в крови конъюгированного билирубина наблюдается при всех перечисленных состояниях кроме:

- 1) холедохолитиаза;
- 2) раке большого дуоденального соска;
- 3) внутрипеченочном холестазе;
- 4) печеночной желтухи вследствие повреждения гепатоцитов;
- 5) талассемии.

30. Стойкое отсутствие стеркобилина в кале свидетельствует о:

- 1) надпеченочной желтухе;
- 2) печеночной желтухе, связанной с нарушением захвата билирубина гепатоцитом;
- 3) внутрипеченочном холестазе;
- 4) подпеченочной желтухе, обусловленной холедохолитиазом;
- 5) подпеченочной желтухе, обусловленной опухолевым процессом.

31. Желтушность кожных покровов может быть обусловлена повышением в сыворотке крови содержания всего, кроме:

- 1) неконъюгированного билирубина;
- 2) конъюгированного билирубина;

3) желчных кислот;

4) урохрома;

5) каротина.

32. Для синдрома холестаза характерно повышение содержания в сыворотке крови всего, кроме:

1) щелочной фосфатазы;

2) γ -ГТП;

3) желчных кислот;

4) неконъюгированного билирубина;

5) конъюгированного билирубина.

33. Основными клиническими признаками синдрома холестаза являются все, кроме:

1) зуд кожных покровов;

2) гиперхолия кала;

3) моча темно-коричневого цвета;

4) ахоличный стул;

5) ксантомы.

34. Причиной печеночной желтухи являются следующие заболевания:

1) вирусные гепатиты;

2) несовместимость группы крови и резус-фактора;

3) аутоиммунные приобретенные заболевания;

4) синдром Криглера-Найяра;

5) стриктура общего желчного протока.

35. Причиной подпеченной желтухи являются следующие заболевания:

1) камни желчного пузыря;

2) камни протока желчного пузыря;

3) рак головки поджелудочной железы;

4) холедохолитиаз;

5) синдром Ротора.

36. При каких заболеваниях желтуха не сопровождается повышением уровня трансаминаз:

- 1) хронические вирусные гепатиты;
- 2) рак печени;
- 3) аутоиммунная гемолитическая анемия;
- 4) первичный билиарный цирроз;
- 5) наследственная микросфероцитарная анемия.

37. Причиной микросомальной (паренхиматозно-микросомальной) желтухи являются следующие заболевания:

- 1) доброкачественная желтуха беременных;
- 2) синдром Жильбера;
- 3) синдром Дабина-Джонсона;
- 4) синдром Криглера-Найяра;
- 5) синдром Ротора.

38. Для каких заболеваний характерны паренхиматозно-экскреционные желтухи:

- 1) синдром Дабина-Джонсона;
- 2) доброкачественная желтуха беременных;
- 3) первичный билиарный цирроз;
- 4) синдром Ротора;
- 5) первичный склерозирующий холангит.

39. Какой вид желтухи характерен для первичного билиарного цирроза:

- 1) паренхиматозно-микросомальная;
- 2) паренхиматозно-цитолитическая;
- 3) паренхиматозно-экскреционная;
- 4) паренхиматозно-холестатическая;
- 5) каналикулярно-холестатическая.

40. Какие методы исследования необходимы для дифференциальной диагностики внутрипеченочного и внепеченочного холестаза:

- 1) УЗИ печени и желчевыводящих путей;

- 2) определение уровня билирубина в сыворотке крови;
 - 3) определение уровня холестерина в сыворотке крови;
 - 4) РХПГ;
 - 5) Лапароскопия.
41. К наследственным гемолитическим анемиям не относится:
- 1) болезнь Минковского-Шофара;
 - 2) синдром Жильбера;
 - 3) синдром Криглера-Найяра;
 - 4) анемия, связанная с дефицитом глюкозо –6 фосфатдегидрогеназы;
 - 5) серповидно-клеточная анемия.
42. Для надпеченочной желтухи не характерно:
- 1) анемия;
 - 2) желтуха;
 - 3) спленомегалия;
 - 4) ретикулоцитоз;
 - 5) аплазия эритроидного ростка.

Клинические задачи

Задача 1

Больной К., 21 года. Студент, поступил с жалобами на кашель с мокротой ржавого цвета, повышение температуры до 39° С, боли в правой половине грудной клетки, связанные с дыханием. При физикальном исследовании установлено притупление перкуторного звука ниже угла лопатки справа, здесь же выслушивалась крепитация. На основании этих данных, а также данных рентгенологического исследования был выставлен диагноз: Внебольничная долевая пневмония нижней доли правого легкого. Внимание врача привлекла иктеричность склер.

При обследовании больного установлено, что размеры печени и селезенки не увеличены, маркеры HAV, HBV, HCV отрицательные, уровень общего билирубина 35 мкмоль/л, неконъюгированного - 30, конъюгированного - 5 мкмоль/л, количество эритроцитов $4,8 \times 10^{12}$ /л.

Вопросы:

- 1) Перечислите возможные причины желтухи
- 2) Какие вопросы должен был уточнить врач после того, как констатировал желтуху.
- 3) Перечислите необходимый перечень исследований для уточнения диагноза
- 4) Поставьте диагноз. Тип желтухи?

Задача 2

Больная П., 64 лет предъявляет жалобы на зуд кожных покровов, слабость, снижение аппетита, похудение. Данная симптоматика появилась месяц назад, а 3 дня назад родственники обнаружили появление желтухи.

При физикальном обследовании отклонений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем не выявлено. При пальпации живота отмечается болезненность в эпигастральной области. Печень выступает из-под реберной дуги на 2-3 см., нижний край печени умеренно болезненный, поверхность гладкая. Размеры печени по Курлову 10, 10, 8. Селезенка не увеличена. Желчный пузырь увеличен, безболезненный. Кал бело-серого цвета, моча цвета «темного пива».

Вопросы:

- 1) Ваш предварительный диагноз? Тип желтухи?
- 2) Объем исследований, необходимый для уточнения диагноза.

Задача 3

Больная С., 45 лет, жалуется на кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, желтушное окрашивание кожных покровов, склер, похудание, боль в костях, разрушение зубов, слабость.

Больной себя считает около года, когда впервые стали беспокоить вышеуказанные жалобы.

При осмотре: состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные. Кожа сухая, со следами расчесов, ксантомы на веках, локтях. Кожа на ладонях и подошвенной поверхности пигментирована. Больная пониженного питания. Со стороны сердца и легких патологии не выявлено. Живот при пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выступает на 5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная, желчный пузырь не пальпируется, селезенка увеличена, у края реберной дуги, плотная.

По данным УЗИ наличие камней в желчном пузыре не выявлено. Установлена гипербилирубинемия (общий билирубин 80 ммоль/л за счет прямой фракции), холестерин – 9,2 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 12 ЕД, β -липопротеиды – 91 ЕД, ГГТП 12 ед/л, общий белок – 60,0 г/л, альбумины – 47,2%, глобулины – 52,8% (α_1 глобулины – 5%, α_2 глобулины – 8%, β -глобулины – 12%, γ – 27,8%), СОЭ – 36 мм/ч, антимитохондриальные антитела в титре 1: 67.

Вопросы:

- 1) Ваш диагноз?
- 2) Тип желтухи?

Задача 4

Больная А., 34 лет, больна СКВ в течение 5 лет. Во время последнего обострения отмечалась кожных покровов и склер.

При обследовании выявлена нормохромная анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина, повышенное содержание стеркобилина в кале, билирубинурия не выявлялась, содержание трансаминаз в пределах нормы, проба Кумбса положительная.

Вопросы:

- 1) Определите тип желтухи.
- 2) Каков патогенез анемии?

Вопросы по теме «Желтухи»

1. Дайте определение желтухи.
2. При каком минимальном уровне билирубина появляются признаки желтухи?
3. Что такое ложная желтуха? Назовите причины ложных желтух.
4. Обмен билирубина в норме.
5. Как печень участвует в обмене билирубина?
6. Где образуется и какими свойствами обладает неконъюгированный (непрямой) и конъюгированный (прямой) билирубин?
7. Каков уровень общего, непрямого и прямого билирубина в сыворотке крови здорового человека?
8. Классификации желтух, широко используемые в клинической практике.
9. Назовите причины надпеченочных желтух
10. Как меняется пигментный обмен при надпеченочных желтухах?
11. Назовите не менее 5 заболеваний, для которых характерна надпеченочная желтуха.
12. Назовите основные дифференциально-диагностические критерии надпеченочной желтухи.
13. Приведите классификации печеночных желтух.
14. Назовите не менее 5 заболеваний, для которых характерна печеночная желтуха.
15. Что такое премикросомальная желтуха? Ее причины, как при этом изменяется пигментный обмен?
16. Особенности патогенеза микросомальной (паренхиматозно-микросомальной) желтухи. Как нарушается при этом обмен билирубина?
17. Назовите заболевания, для которых характерна микросомальная желтуха.
18. Что такое паренхиматозно-цитолитические желтухи? Как при них нарушается обмен билирубина?
19. Назовите заболевания, при которых развиваются паренхиматозно-цитолитические желтухи.
20. Как изменяется обмен билирубина при постмикросомальной (паренхиматозно-холестатической) желтухе?
21. Для каких заболеваний характерна постмикросомальная желтуха?

22. Назовите причины постгепатоцеллюлярной (каналикулярно-холестатической) желтухи. При каких заболеваниях наблюдается данный вид желтухи?
23. Перечислите основные этиологические факторы подпеченочной желтухи.
24. Как нарушается пигментный обмен при подпеченочной желтухе?
25. Назовите основные дифференциально-диагностические критерии подпеченочных желтух
26. Проведите дифференциальный диагноз подпеченочной желтухи, обусловленной холедохолитиазом и опухолями?
27. Проведите дифференциальную диагностику внепеченочного и внутрипеченочного холестаза.

Ответы на тестовые вопросы

1 -	2	12 -	2	23 -	3	34 -	1,4
2 -	4	13 -	2	24 -	5	35 -	3,4
3 -	5	14 -	1	25 -	5	36 -	3,5
4 -	4	15 -	4	26 -	4	37 -	2,4
5 -	4	16 -	1	27 -	4	38 -	1,4
6 -	4	17 -	1	28 -	1	39 -	5
7 -	1	18 -	5	29 -	5	40 -	1,4,5
8 -	4	19 -	4	30 -	5	41 -	2,3
9 -	1,4	20 -	5	31 -	3	42 -	5
10 -	4	21 -	1	32 -	4		
11 -	3	22 -	3	33 -	2		

Список литературы

1. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001.- 693 с.
2. Клиническая гастроэнтерология / под ред. Н.В. Харченко. – Киев: Здоровье, 2000. – 445 с.
3. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней / А.В. Виноградов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. - с. 214-234.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М: ООО «Издат. Дом «М-Вести»», 2002.– 416 с.
5. Практическая гепатология: пособие / под ред. Н. А. Мухина. – М., 2004. – 294 с.
6. Хэглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Р. Хэглин. – М.: Фирма «Миклош», изд-во «Инженер», 1993. - с. 564-597.