Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в печени» селезенке и костном мозге в результате слож­ного комплекса окислительно-восстановительных реакций. Ко­нечным продуктом распада гема является биливердин, не содер­жащий железа и белковой части (свободный билирубин). За сут­ки у здорового человека распадается около 1 % циркулирующих эритроцитов с образованием в среднем 120 мг билирубина, при этом 15% его образуется из гемоглобина незрелых и преждевре­менно разрушенных эритроцитов и других гемосодержащих ве­ществ. Это так называемый шунтовый билирубин, количество которого может значительно увеличиваться при болезнях, свя­занных с неэффективным эритропоэзом (железодефицитная ане­мия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластическая ане­мия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление). Образовавшийся в результате распада гемоглобина свободный билирубин в крови соединяется с альбумином (альбумин-билирубиновый комплекс). В последующем происходит отделении свободного (непрямого, неконъюгированного) билирубина оn альбумина на уровне микроворсинок гепатоцитов (цитоплазматическая мембрана), захвате его внутриклеточным протеином (белок лиганд) и переносе в цитоплазму гепатоцита. На мембра­не эндоплазматической сети непрямой билирубин при участии специфического фермента (УЦФ-глюкуронилтрансфераза) превра­щается в глюкуронид билирубина.

Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что и обеспечивает переход его в желчь, фильтрацию в почках и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом. Образующийся пигмент глюкуронид-билирубин называ­ется связанным или прямым билирубином. Существуют диглюкоронид и моноглюкуронид билирубина. Выделение билирубина в желчь представляет собой конечный этап обмена пигмента в печеночных клетках. В желчи обнаруживается в основном лишь конъюгированный билирубин. Билирубин выделяется из гепато­цитов в желчь через цитоплазматические мембраны билиарного полюса с участием лизосом и пластического комплекса. Конъю­гированный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. С желчью билирубин поступает в тонкую кишку, где под влиянием кишечной микрофлоры образуется уробилиноген, часть которого всасывается через кишечную стенку, попадает в пор­тальную вену и током крови переносится в печень. В печени пиг­мент полностью разрушается. Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена (стерюобилиногена) варьирует от 47 до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола

Уровень уробилиногена в моче у здоровых людей невысок, и при исследовании используемые пробы выпадают отрицатель­ными Он может повышаться при гемолизе, когда уровень неконъюгированного (связанного) билирубина в плазме крови ре­зко увеличен При механической желтухе уробилиноген в моче отсутствует, но зато имеет место билирубинурия, так как при этой патологии в крови увеличивается уровень прямого (конъюгированного) билирубина, который проходит через почечный барьер

Желтушность кожи и видимых слизистых оболочек стано­вится заметной тогда, когда уровень сывороточного билирубина достигает 50 ммоль/л и выше Выделяется три типа желтух надпеченочная, печеночная и подпеченочная. Их можно разделить на основании клинических, биохимических и инструментальных исследований, результаты которых базируются на понимании ме­таболизма билирубина.

При многих заболеваниях желтуха может иметь диагности­ческое значение .

Преобладающий тип билирубина в сыворотке крови следует определить перед постановкой диагноза

Преимущественное увеличение неконьюгированной фракции билирубина наблюдается при гемолизе, синдроме Жильбера, Криглера — Найяра (дети), при рассасывании больших посттрав­матических гематом, но без клинически определяемой желтухи

Преобладание коньюгированнои гипербилирубинемии имеет место при холестазах (внутри- и внепеченочных), синдроме Дабина — Джонсона

**Клинические признаки**

Важно систематизировать симптомные проявления заболе­вания

**Анамнез**

1 Профессия (связанная с алкоголем, контактом с животны­ми, воздействием гепатотоксических ядов)

2 Предшествующие путешествия за границу (посещение эн­демических районов по малярии)

3 Контакт с желтушными больными

4 Инъекции, особенно во внебольничных условиях (нар­котики, переливание крови и плазмы, экстракция зубов, татуи­ровки)

5 Лекарства, особенно травяные сборы

6 Сексуальные связи

Проанализировать другие клинические симптомы (последо­вательность появления симптомов часто помогает отдифференцировать гепатит от других причин желтухи), анорексия, тошно­та, отвращение к курению (гепатит), боли в верхнем квадранте живота справа (камни желчного пузыря), падение веса (новооб­разования), темная моча, светлый кал, кожный зуд (холестаз), лихорадка, озноб (холангит, абсцесс печени), объективные ис­следования (физикальные данные)

Желтуху легче выявить при хорошем дневном освещении по­мещения Первые признаки желтухи появляются на склерах (этот симптом обычно предшествует изменению цвета мочи)

Желтуха не позволяет распознать заболевания Необходи­мо обращать внимание на другие симптомы, которые являют­ся характерными для острых и хронических болезней печени При остром гепатите отсутствует падение массы тела с момен­та появления желтухи, а увеличенная печень имеет мягкую консистенцию

При хроническом гепатите и циррозе печени обычно имеют­ся следующие физикальные признаки лейконихия (появление белых участков на ногтевых пластинках), уменьшение мышеч­ной массы (мышечная гипотрофия), телеангиоэктазии («сосуди­стые звездочки»), спленомегалия, асцит, периферические отеки, выпадение волос в подмышечных областях и на лобке, атрофия яичек, контрактура Дюпюитрена Некоторые симптомы являются характерными как для острых, так и для хронических заболева­ний печени, а именно «печеночные» ладони (пальмарная эрите­ма), подкожные кровоизлияния, телеангиоэктазия лица, сплено-мегалия, увеличенная или уменьшенная печень

Однако следует заметить, что ни один из перечисленных симп­томов не является обязательным как для острого, так и для хро­нического заболевания печени, поэтому необходимо обращать внимание на другие симптомы: спутанность сознания и изменение личности (печеночная энцефалопатия), сладкий, тошнотворный запах изо рта (печеночная недостаточность), «хлопающий» тремор вытянутых рук с раздвинутыми пальцами — астфиксис (пе­ченочная энцефалопатия), расширенные пупочные вены с радиаль­ным отхождением от пупка — caput medusae (синдром порталь­ной гипертензии), расширенные околопупочные вены идут только вверх (обструкция только нижней половины), артериальные шумы при аускультации над печенью (гепатома или острый алкогольный гепатит), светлый кал, более достоверно определяемый при рек­тальном исследовании (холестатическая желтуха).

**Обязательные исследования для бальных желтухой**

Анализ крови - минимальный набор клинико-биохимических показателей, необходимых для проведения дифференциальной ди­агностики желтух.

Печеночные ферменты (АсАТ, а также АлАТ, щелочная фосфатаза) являются надежными критериями в оценке цитолитического и холестатического синдромов.

Повышение содержания гаммаглютамилтранспептидазы и ще­лочной фосфатазы отражает поражение печени, тогда как юсти­рованное повышение последней может быть связано только с патологией костной ткани.

Сывороточный альбумин, коагуляция и протромбиновое вре­мя являются лучшими маркерами, отражающими синтетическую функцию печени, но уровень сывороточного альбумина может быть также связан с перераспределением жидкости в организме (например, при отеке, диарее).

**Исследование мочи**

Для оценки типа желтухи моча исследуется менее часто, чем кровь. Билирубин в моче отсутствует при надпеченочной желту­хе (моча светлая, обычная). Уробилин в моче отсутствует при полном ходестазе. Билирубин в моче присутствует при подпеченочной и внутрипеченочной желтухе, если уровень конъюгиро-ванной фракции в крови достигает 15 ммоль/л и более.

**Другие исследования**

При УЗИ возможно выявление расширенных внутри- и внепеченочных желчных протоков, наличие метастазов в печени. Метод позволяет определить размеры печени, селезенки, ПДЖ, оценить портальный кровоток, лимфоаденопатию, асцит, но с его помощью невозможно диагностировать цирроз печени. Расши­рение протоков — объективное доказательство в поддержку на­личия механической обструкции билиарного тракта. Нерасширен­ные желчные протоки дают основание предположить наличие вну-трипеченочного холестаза. Однако необходимо иметь в виду, что даже при наличии внепеченочной обструкции (стриктура, опу­холь, холедохолитиаз) иногда отсутствует дилатация протоков. Общий желчный проток обычно бывает умеренно расширенным у больных, перенесших холецистэктомию. Результаты исследо­вания зависят от квалификации специалиста и модели аппарата.

При рентгеновском исследовании грудной клетки следует ис­ключить рак бронхов и метастазы в легкие.

Исследования при внепеченочных и внутрипеченочных холестатических желтухах представлены в соответствующем разделе.

Дополнительные исследования проводятся в зависимости от типа желтухи, результатов проведенных исследований и предпо­лагаемого диагноза.

**Надпеченочная желтуха**

Желтуха умеренная, сывороточный билирубин редко превышает 90 ммоль/л, неконъюгированный. Нет изменений в окраске мочи

1 Сывороточный гаптоглобин (снижен при гемолизе)

2 Прямой тест Кумбса

3 Консультация гематолога (исследование костного мозга, тест для исключения ночной пароксизмальной гемоглобинурии).

**Печеночная желтуха**

1 Вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, антитела к вирусу ге­патита А, С, D и другие исследования для обеспечения этиологи­ческой диагностики гепатитов)

2 Реакция Пауль — Буннеля при подозрении на инфекцион­ный мононуклеоз

3 Антигладкомышечные, антимитохондриальные и антинук-леарные антитела, если вирусные маркеры отрицательные и име­ются симптомы аутоиммунного гепатита или первичного билиар-ного цирроза печени

4 Биопсия печени, если диагноз остается неясным в результате проведенных неинвазивных исследований и предполагается хро­ническое активное заболевание печени или ферменты печени ос­таются не нормальными после острого вирусного гепатита В биоптатах должны быть определены железо и медь.

5 Если отсутствуют вирусные маркеры и аутоантитела, не­обходимо исследовать сывороточное железо, железосвязываю-щую способность крови, ферритин (гемахроматоз), медь сыво­ротки, церрулоплазмин и 24-часовую экскрецию меди (болезнь Вильсона — Коновалова).

**Лекарственные повреждения печени**

Список лекарств, которые вызывают повреждения печени, до­вольно значительный, но лекарственно индуцированные желтухи встречаются нечасто Повреждения печени, связанные с лекарствами, обычно проявляют себя бессимптомным повышением печеноч­ных ферментов Гепатотоксический эффект различается на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количе­ства того или иного препарата, и дозонезависимый, связанный с идиосинкразией

Лекарственное повреждение печени подозревается, когда изменя­ются лабораторные показатели или появляется желтуха в преде­лах 3-х месяца от начала приема нового препарата Эозинофилия крови не является характерной, в то же время увеличение эозинофилов в биоптате печени может отражать лекарственно ин­дуцированные повреждения.

**Дозозависимые гепатотоксические препараты:** парацета­мол (более 10 г/сут, но у алкоголиков доза может быть и мень­шей); тетрациклин (3—4 г/сут); анаболические стероиды (зав и сит от способа введения и активности препарата).

**Галатаниндуцированные повреждения печени** частично связаны с дозой препарата, но все же его не рекомендуется ис­пользовать для обезболивания повторно одному и тому же боль­ному с интервалами менее 6 недель.

**Метотрексат** при длительном применении может обусловить развитие дозозависимого цирроза печени, но не желтуху. Пос­ледняя обычно присоединяется только в терминальной стадии уже развившегося цирроза печени. С целью раннего распознавания цирроза печени целесообразно после приема в общей сложно­сти 2 г препарата сделать биопсию печени, но при этом следует иметь в виду, что алкоголь существенно усиливает гепатотокси-ческий эффект метотрексата.

В таблице 1 приводится перечень препаратов, вызывающих повре­ждение печени.

Таблица 1. Дозозависимая гепатотоксичность

|  |  |
| --- | --- |
| Характер повреждения печени | Лекарственный препарат |
| Гепатит острый | Изониазид (тубазид). Рифампицин |
| Холестаз | Глибенкламид (манинил) Аминазин. Хлорпропамид |
| Гепатит хронический | Метилдофа (альдомет). Фенацетин |
| Алкоголеподобный гепатит | Верапамил (изоптин) |
| Гранулематоз | Гидралазин. Аллопуринол. Фенилбутазон |

**Послеоперационные желтухи**

Послеоперационные желтухи могут быть связаны со многи­ми причинами

1 Лекарства, особенно в связи с использованием в качест­ве обезболивающих средств галотана и аналогов

2 Септицемия (включая холестатическую желтуху)

3 Панкреатит (отек ПЖ может обусловить сдавление обще­го желчного протока)

4 Не распознанная в предоперационном периоде патология печени, в том числе латентно текущий ЦП, который декомпенсировался в связи с операцией (гипотензия, гипоксия, лекарства)

5 Гепатиты трансфузия крови, содержащая вирус гепатита В или С (инкубационный период достигает иногда 6 мес, но в этой ситуации он может оказаться менее продолжительным)

6. Хирургическая операция на сердце с имплантацией искус­ственного клапана (возможно развитие гемолитичесмой желтухи).

7. Рассасывание больших гематом, но желтуха при этом воз­никает только тогда, когда имеются сопутствующие нарушения метаболизма билирубина, например синдром Жильбера.

8. Хирургические ошибки: во время операции не были обна­ружены камни общего желчного протока, отек или стриктура в дистальной части холедоха, случайное наложение лигатуры на общий желчный проток.

**Исследования для выявления причины гипербилирубинемии и, возможно, желтухи в послеоперационном периоде:**

1. Посев крови (при латентно текущем сепсисе может отсут­ствовать гипертермия).

2. Серология, включая определение маркеров вирусного ге­патита В, С, A, D, антимитохондриальных антител, а при подозре­нии на галата1ювый гепатит исследование печеночно-почечных микросомальных антител.

3. Определение содержания неконъюгированного билируби­на (при его повышении свыше 75% общего количества били­рубина следует предполагать наличие гемолиза или большой гематомы).

4. УЗИ с целью выявления наличия расширенных желчных протоков при нарушении кинетики желчи и оценки состояния под­желудочной железы. Компьютерная томография является более информативной для выявления камней в общем желчном прото­ке, но если общий желчный проток оказался расширенным, то независимо от того, видны в нем камни или нет, показано прове­дение ЭРХПГ.

5. При обнаружении гепатита, развившегося в результате пе­реливания инфицированной крови вирусом В или С, предпри­нять меры по выявлению донора.

**Желтуха с нормальным уровнем ферментов печени**

Содержание билирубина в крови может быть повышено при нормальном уровне трансаминаз у больных в терминальной ста­дии цирроза печени, когда в печени осталось слишком мало функ­ционирующей паренхимы и гепатоцитов, обеспечивающих про­дукцию ферментов. У этих больных имеется также низкий уро­вень альбумина, холестерина, протромбина и других факторов свертывания крови.

Изолированная гипербилирубинемия встречается редко, и если она имеет место, то необходимо иметь в виду:

1. Гемолиз.
2. Синдром Жильбера,Криглера-Найяра.

**ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ, МОГУЩАЯ ВЫЗВАТЬ ЖЕЛТУХУ.**

**Рак головки поджелудочной железы**. Желтуха развивается вследствие сдавления общего желчного протока опухолью головки поджелудочной железы. Больные отрицают печеночную колику в прошлом. Поражаются раком поджелудочной железы обычно люди пожилого возраста, что также может в некоторой степени служить диагностическим показателем.

Заболевание развивается медленно. В начальный период жалобы больных сводятся к слабости, потере массы, полному отсутствию апетита, боли в эпигастральной области. Позже, спустя длительное время от начала заболевания, постепенно развивается желтуха. Боль в эпигастральной области принимает опоясывающий характер. Болезнь тянется 6—8 месяцев, приводит к кахексии. Характерны симптом Кур азье (увеличенный, растянутый желчный пузырь, иногда видимый г зами), гликозурия (симптом функциональной недостаточности поджелудочной железы) и наличие эфирорастворимого билирубина в крови.

В периферической крови отмечаются лейкоцитоз, гипохромия, макроцитарная анемия.

Рентгенологически, благодаря расположению поджелудочной железы рядом с кишечником, при раке головки поджелудочной железы может быть обнаружено более развернутое положение двенадцатиперстной кишки или ее деформация. Кроме этого, отмечается застой контрастного вещества в двенадцатиперстной кишке вследствие давления нее увеличенной головки и тела поджелудочной железы.

**Рак фатерова соска**. Желтуха при нем появляется в резу тате сдавления опухолью сфинктера Одди. Наиболее часто поражаю люди в возрасте 50—60 лет, реже—лица молодого возраста. Развивается она медленно с неопределенных общих симптомов, как и при других канцерозных заболеваниях. Желтуха при раке фатерова соска очень стойкая, периодически уменьшается из-за частичного проникновения желчи в кишечник в результате распада опухоли. Отмечается кишечное кровотечение, обусловленное изъязвлением опухоли. Заболевание сопровождается анемией, кахексией. Повышение температуры бывает не всегда. Рентгеноскопия двенадцатиперстной кишки дает дефект наполнения в области фатерова соска. Если помнить об этой болезни всех случаях желтухи и анализировать симптомы вирусного гепатита постепенное начало болезни, продромальные явления, интенсивность и постоянство желтухи в разгар болезни, изменения со стороны крови (лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ в норме или ниже), имеется большая вероятность постановки правильного диагноза.

По нашим данным, большое дифференциально-диагностическое значение имеют исследования меди, железа в сыворотке крови с вычислением их коэффициента, а также фосфатазы, особенно холестерина и лецитина, альдолазная и трансаминазная пробы.

**Гемолитическая желтуха** — семейно-врожденное заболевание, связанное с понижением осмотической стойкости эритроцитов, подвергаюшихся вследствие этого повышенному распаду в органах peтикуло-эндотелиальной системы, преимущественно в селезенке. Начала болезни совпадает с половым созреванием, иногда обнаруживается первых дней жизни. При развитии болезни в детском возрасте наблюдается отставание в росте и изменения костей черепа (башенный круглый череп). Кардинальные симптомы болезни—желтуха гемол ческого типа, резкое увеличение селезенки, характерные изменения, троцитов, ретикулоцитов, понижение осмотической резистентности. В кризах происходит значительное выпадение гемоглобина, уменьшение числа эритроцитов.

Плазма крови имеет интенсивно желтый цвет, что связано с содержанием в ней непрямого билирубина. В моче содержится большое количество уробилина. Кал гиперхоличен из-за большого содержания стеркобилина.

В противоположность гемолитической желтухе вирусный гепатит протекает без гемолитических кризов, без анемии, с обесцвеченным или окрашенным калом, преобладанием прямого билирубина в крови, признаками задержки желчных кислот в организме, т. е. зудом, брадикардией.

**Приобретенная гемолитическая желтуха**. Этиологическими факторами ее служат длительные затяжные инфекции — сепсис, малярия, сифилис, вирусные заболевания и др. Желтуха является результатом повышенного распада, т. е. гемолиза юцитов под влиянием аутогемолизинов, в результате чего освождается большое количество гемоглобина, из которого и образуется красящее вещество желчи билирубин. Болезнь встречается обычно в Юм возрасте. Желтуха чаще неинтенсивная. Про больных с гемолитической желтухой можно сказать, что они более анемичны, чем желтушны. Заболевание сопровождается значительным увеличением селезенки. В крови определяется большое количество непрямого билирубина. В моче повышено содержание уробилина. Кал холичен ввиду большого выделения в кишечник билирубина, из которого образуется стеркобилин. Кожного зуда и других тяжелых явлений отравления организма желчью не наблюдается. основном отмечаются изменения красной крови — анемия, анизоциоз. В стернальном пунктате—картина интенсивного нормобластического ритропоэза, особенно в периоды гемолитических кризов. Обострение болезни сопровождается повышением температуры. В латентный период температура субфебрильная

**Желтуха как осложнение инфекционного заболевания**. Вторичная желтуха наблюдается при брюшном, возвратном тифе, малярии, сепсисе. В этих случаях на фоне клинической картины основного заболевания имеет место вторичное поражение пе­чени.

Брюшной тиф имеет характерное циклическое течение. Диагноз подтверждается нахождением в крови палочек Эберта и положительной реакцией Видаля. Желтуха возникает вследствие поражения паренхимы печени токсином, выделяемым палочкой Эберта. Развивается желту­ха обычно в поздние сроки брюшного тифа на третьей—четвертой не­деле болезни, когда клиническая картина его полностью развернута, поэтому дифференциальная диагностика токсического гепатита при, брюшном тифе с вирусным гепатитом незатруднительна.

Возвратный тиф нередко сопровождается желтухой, npoтекает с характерными приступами озноба и высокой температуры и под­тверждается нахождением в крови спирохеты Обермейера. После нескольких приступов возвратного тифа развивается так называемый желтушный тифоид, этиология которого не совсем ясна. Многие исследователи считают, что наблюдаемая при желчном тифоиде желтуха обусловлена присоединением к возвратному тифу паратифозной инфекции.

**Крупозное воспаление легких** в тяжелых случаях со­провождается жедтухой, которая развивается в результате поражения паренхимы печени. Диагноз заболевания ставят на основании клиниче­ской картины долевой пневмонии, для которой характерна «ржавая» мокрота и нахождение в ней пневмококка Френкеля или диплобацилла Фриндлендера.

**Тропическая малярия** может протекать с явлениями тяже­лой желтухи (так называемая билиозная форма малярии). Протекает) очень тяжело, с усиленным распадом эритроцитов и поражением ретикуло-эндотелиальной системы. Иногда наблюдаются явления геморраги­ческого диатеза с кровотечениями носовыми и во внутренние органы, а, также геморрагической сыпью на коже. В части случаев заболевание осложняется желтушной гемоглобинурийной лихорадкой. Решающее значение в дифференциальной диагностике от вирусного гепатита имеет наличие характерных для малярии приступов с ознобом и высокой темратурой, анемия и нахождение плазмодия тропической малярии в крови.

**Острый сепсис** иногда сопровождается желтухой, котор части случаев, в зависимости от свойств возбудителя, может быть обусловлена не только поражениями паренхимы печени, но и усиленным распадом эритроцитов. Диагностика этого заболевания основываете выявлении первичного септического очага, характерной септической температуры, септического состояния, на картине крови (характерен лейкоцитоз, нейтрофилез) и результатах бактериологического исследования крови, т. е. на симптомах, которых нет при вирусном гепатите.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бунин К.В., Соринсон С.К*. Неотложная терапия при инфекционных болезнях *– М., Медицина, 1983*
2. *Виленский Б.С.* Дифференциальная диагностика заболеваний печени*– М., Медицина, 1987*
3. *Дунаевский О.А., Поставит В.А.,* Особенности течения некоторых инфекционных болезней*– М., Медицина, 1979*
4. *Казанцев А.Р.* Посиндромная диагностика внутренних болезней. *– М., Медицина, 1980*
5. *Тиц.Н.Г.* клиническая оценка лабораторных тестов*– М., Медицина, 1993*