

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.С. Кабанец, П.Г. Фоменко, Донецкий национальный медицинский университет

# Синдром желтухи в клинической практике

Продолжение. Начало в № 12/1

## Доброкачественные (функциональные) гипербилирубинемии

**Пигментные гепатозы** — заболевания, связанные с наследственными нарушениями обмена билирубина (энзимопатиями), проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного первичного изменения структуры и функции печени и без явных признаков гемолиза и холестаза.

**Синдром Криглера-Найяра** описан в 1952 г. американскими педиатрами J.F. Crigler и V.A. Najjar. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1А-5) гена уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (УДФГТ). С равной частотой встречается у мальчиков и девочек. Патогенез — отсутствие (1-й тип — см. рис. 4) или снижение (2-й тип) активности УДФГТ.

При синдроме Криглера-Найяра 1-го типа уровень неконъюгированного билирубина в крови выше 200 мкмоль/л. Происходит накопление билирубина в ядрах серого вещества головного мозга, в результате чего развиваются судороги, опистотонус, нистагм, атетоз и т.д. Манифестация наступает в первые часы жизни, причем больные чаще погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи. Изменений печени (биохимических, гистологических) не обнаруживают. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента препарат не имеет точки приложения).

При синдроме Криглера-Найяра 2-го типа манифестация наступает несколько позже — в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом 1-го типа, но менее тяжелые, так как УДФГТ присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л.

**Синдром Дабина-Джонсона** описан в 1954 г. T.N. Dubin и G.D. Johnson. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Частота — 0,2-1,0%. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин в возрасте 20-30 лет. Патогенез заключается в несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (каналцев), в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь (рис. 5).

Клиника синдрома Дабина-Джонсона представлена постоянной желтухой без зуда или (редко) с небольшим зудом, болями в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных коликов, выраженными диспепсическими явлениями, утомляемостью, плохим аппетитом, субфебрилитетом, гепатомегалией. Возможна также спленомегалия.

Диагностика синдрома Дабина-Джонсона основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счет деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, в моче — билируинурии. Показатели щелочной фосфатазы обычно не изменены. Характерен подъем уровня бромсульфалеина в крови через 2 часа после введения.

При холецистографии тень желчного пузыря отсутствует. У женщин ухудшение, как правило, наступает на фоне беременности или приема пероральных контрацептивов.

Макроскопически в ткани печени определяются темные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина. Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек.

**Синдром Ротора** описан в 1948 г. A.V. Rotor, L. Manahan, A. Forentin. Тип наследования аутосомно-доминантный. Патогенез связан с нарушением не только экскреции билирубина (как при синдроме Дабина-Джонсона), но и его захвата синусоидальным полусом гепатоцитов. Чаше развивается у мальчиков в пубертатном периоде. Клиника сходна с синдромом Дабина-Джонсона. В крови определяется гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л (в равной мере повышены показатели прямого и непрямого билирубина). Имеют место билируинурия; нарушение поглощения бромсульфалеина печенью, но второй пик концентрации в крови, как при синдроме Дабина-Джонсона, отсутствует; при холецистографии желчный пузырь контрастируется. При биопсии печени накопление пигмента обнаруживают редко, более характерна мелкокапельная жировая дистрофия преимущественно по ходу желчных капилляров. Прогноз благоприятный.

**Синдром Люси-Дрисколл** — редкий вариант наследственной гипербилирубинемии. Заболевание манифестирует у детей в первые дни жизни, но лишь у тех, которые находятся на грудном вскармливании. Развивается выраженная гипербилирубинемия, возможна билирубиновая энцефалопатия. Нарушение конъюгации билирубина обусловлено наличием в молоке матери ингибитора УДФГТ, поэтому прекращение грудного вскармливания приводит к выздоровлению.

**Синдром Аагенеса** (норвежский холестаз) проявляется нарушением функций печени вследствие гипоплазии ее лимфатических сосудов с развитием холестаза. Манифестация обычно наступает в неонатальном периоде с возможными рецидивами у взрослых. Возможно интермиттирующее течение желтухи, сопровождающееся дефицитом витамина Е, вследствие которого возникают дегенеративные изменения ЦНС.

**Синдром Байлера** (злокачественный семейный холестаз) — крайне редкий вариант генетически обусловленной гипербилирубинемии. Развивается на первой неделе жизни ребенка. В патогенезе имеют значение формирование перипортального фиброза и пролиферация желчных протоков, из-за которых развивается холестаз. Заболевание протекает с тяжелой желтухой (билирубин в крови достигает 300 мкмоль/л за счет прямого), гепато- и спленомегалией. Прогноз неблагоприятный.

**Первичная гипербилирубинемия** — очень редкое заболевание, связанное с избыточным образованием рано меченного билирубина в костном мозге. Причиной считают преждевременное разрушение в

костном мозге незрелых предшественников эритроцитов, т.е. неэффективный эритропоэз. В периферической крови разрушение эритроцитов происходит с обычной скоростью. Клинически заболевание проявляется компенсированным гемолизом.

**Синдром Жильбера** — описан в 1901 г. французскими терапевтами A. Gilbert и P. Lereboullet.

При синдроме Жильбера нарушены захват, транспорт и конъюгация билирубина. Имеют место (рис. 6):

- недостаточность билиотранслоказы, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит;

- дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам;

- дефицит УДФГТ, обеспечивающий перенос глюкуроновой кислоты к билирину.

Генетический дефект состоит в наличии на промоторном участке А(ТА)6ТАА гена, кодирующего УДФГТ, дополнительного динуклеотида ТА, т.е. образуется участок А(ТА)7ТАА. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Различают «врожденный» вариант синдрома Жильбера, когда клинические проявления развиваются в возрасте 12-30 лет без предшествующего острого вирусного гепатита, и синдром Жильбера, клинические проявления которого манифестируют после перенесенного острого вирусного гепатита. В этом случае имеет место так называемая постгепатитная гипербилирубинемия. Причем, она может быть связана не только с инициацией клинических проявлений генетического дефекта (с истинным синдромом Жильбера), но и с развитием хронического вирусного гепатита. То есть больные с постгепатитной гипербилирубинемией требуют тщательного наблюдения и проведения дифференциальной диагностики между синдромом Жильбера и хроническим вирусным гепатитом.

При синдроме Жильбера соотношение мужчин и женщин составляет 3-4:1. А. Жильбер описывал характерную триаду клинических проявлений: «печеночная маска» (желтуха), ксантелазмы век, периодичность симптомов. Типично усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола, т.е. после приема тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты. Больные чувствительны к холоду, у них легко возникает «гусиная кожа». Редко обнаруживают пигментацию лица, пигментные пятна на коже. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспепсические явления, астено-вегетативные расстройства. Так, А.И. Шатихин с соавт. (1997) [10] при обследовании 7 больных обнаружил, что у всех пациентов выявлялась повышенная реактивная и личностная тревожность, плохое самочувствие и сниженные активности. Обнаружены увеличенные процентной представленности  $\Delta$  сна;



Н.Б. Губергриц

вегетативные показатели ночного сна и бодрствования не различались. Такие изменения психологической сферы и организации ночного сна, по мнению авторов, возникали первично в ответ на повышение содержания неконъюгированного билирубина вследствие его воздействия на гипоталамус. Повышение уровня неконъюгированного билирубина приводило также к биоритмологическим сдвигам, перестройке мотивационной сферы, сопровождавшейся повышенным уровнем тревожности, что способствовало развитию астенического синдрома.

В 20% случаев при синдроме Жильбера обнаруживают умеренное увеличение печени; в 30% случаев — холецистит, в том числе калькулезный, холангит; в 42% случаев — дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди; в 12,5% случаев — хронический гепатит алкогольной, вирусной этиологии, а также реактивный; в 7,4% случаев — жировую дистрофию печени; в 0,7% случаев — гемангиомы печени.

По данным М.А. Коноваловой и соавт. (1999) [5], при ультразвуковой холецистографии нормальная функция желчного пузыря отмечается в 29,3%, дискинезия по гипертоническому типу — в 20,7%, по гипотоническому типу — в 50% случаев. При многомоментном дуоденальном зондировании те же авторы констатировали наличие у больных дискинезии желчевыводящих путей в 88% случаев (с преобладанием гипотонической дискинезии желчного пузыря — в 51,7% случаев); нарушения функции сфинктера Одди — в 72,4% случаев (гипотонус сфинктера — 39,7% наблюдений, гипертонус — у 34,5% обследованных). У 96% больных выявлены изменения биохимического состава желчи, изменения показателей, характеризующих литогенность желчи: снижение холево-холестеринового коэффициента и холато-холестеринового индекса, повышение индекса литогенности. Авторы считают, что пациентов с синдромом Жильбера следует отнести в группу риска развития холелитиаза.

При синдроме Жильбера в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% — снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. Вопрос о наличии скрытого гемолиза при синдроме Жильбера (ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов) является темой многолетнего обсуждения. Гипербилирубинемия не превышает 80-100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямого фракции. Возможно небольшое нарушение выведения бромсульфалеина, увеличение содержания в крови кишечной фракции щелочной фосфатазы. В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса-Данло.

Разработаны и специальные тесты для диагностики синдрома Жильбера. Так, ограничение калорийности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение двух суток приводит к увеличению показателя свободного билирубина в крови. Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови.

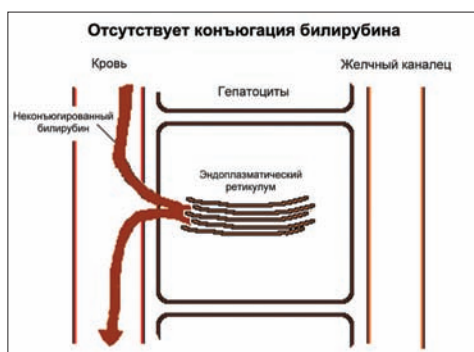


Рис. 4. Патогенез синдрома Криглера-Найяра 1-го типа

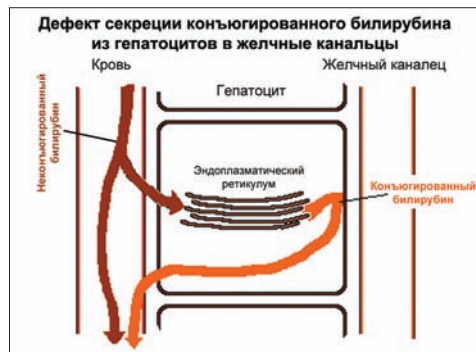


Рис. 5. Патогенез синдрома Дабина-Джонсона

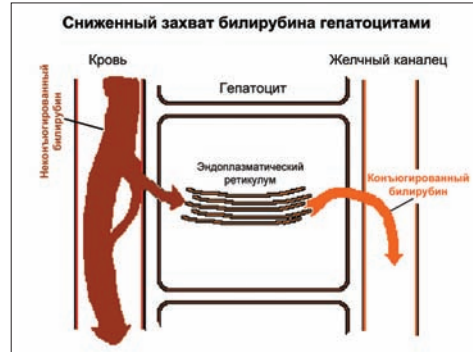


Рис. 6. Патогенез синдрома Жильбера



Прием фенобарбитала в дозе 3 мг/кг/сут в течение 5 дней при синдроме Жильбера инициирует снижение уровня билирубина в крови, так как препарат индуцирует активность УДФГТ. Применяют также рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается. Морфологически характерно накопление пылевидного золотисто-коричневого фермента липофусцина преимущественно в центре долек. Усиленное образование липофусцина считают приспособительным механизмом, так как этот пигмент является результатом реакции аутоокислации металлофлавопротеидов и является одним из источников энергии в гепатоците. Кроме того, при гистологическом исследовании у 20-24% больных обнаруживают сопутствующую патологию печени различной тяжести.

**Синдром Мейленграхта** до недавнего времени считали почти синонимом синдрома Жильбера, который нередко даже называли «синдром Жильбера-Мейленграхта». Однако позже было доказано, что это разные синдромы со сходной клинической картиной. Общим для двух синдромов является снижение уровня билирубина при назначении активаторов микросомальных ферментов печени, возраст манифестации, интермиттирующий характер желтухи, уровень билирубина в крови не более 80-100 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции, клинические проявления в виде иктеричности кожи и слизистых, диспепсии, астении. При синдроме Мейленграхта имеет место только изолированное снижение активности УДФГТ, а мембрана гепатоцита в отличие от синдрома Жильбера активно участвует в захвате билирубина. Лечение сходно с лечением синдрома Жильбера, эффективен фенобарбитал.

Чрезвычайно важна дифференциальная диагностика синдрома Жильбера с другими заболеваниями, сопровождающимися неконъюгированной гипербилирубинемией. Круг этих заболеваний достаточно широк, а тяжесть клинического течения и прогноза далеки от доброкачественности синдрома Жильбера. Так, А.И. Шатихин (1997) [11] при обследовании больных с неконъюгированной гипербилирубинемией доказал, что в 46% случаев она связана с вирусным гепатитом; в 30% — с алкогольным поражением печени; в 20% — с постгепатитной гипербилирубинемией, которая постепенно исчезала при длительном наблюдении за больными; в 2% случаев — с гемолитической анемией и только у 2% пациентов — с синдромом Жильбера.

Дифференциально-диагностические критерии различных функциональных гипербилирубинемий представлены в таблице 3, диагностический алгоритм при гипербилирубинемии — на рисунке 7.

Так как желтуха — это синдром, сопровождающий различные заболевания, ее следует лечить симптоматически, уделяя основное внимание лечению основного заболевания.

Основные сведения о желтухах у беременных представлены в таблице 4.

#### Основные принципы лечения

• Если известна причина желтухи, проводится этиотропная терапия: лечение вирусных гепатитов, удаление конкрементов, резекция опухоли, отмена гепатотоксичных лекарственных средств, дегельминтизация, хирургическое, эндоскопическое восстановление дренажа желчи (баллонная дилатация стриктур, эндопротезирование, билиодигестивные анастомозы).

• Диета: ограничение употребления жиров (до 40 г в сутки при стеаторее), триглицеридов со средней длиной цепи (до 40 г в сутки).

• Ферментные препараты, золотым стандартом среди которых является Креон.

• Жирорастворимые витамины внутрь: К — 10 мг/сут, А — 25 тыс. МЕ/сут, D — 400-4000 ЕД/сут. В/м: К — 10 мг в месяц, А — 100 тыс. МЕ 3 раза в месяц, D — 100 тыс. МЕ в месяц.

При гиповитаминозе D назначают терапию в дозе 50 тыс. МЕ внутрь 3 раза в неделю или 100 тыс. МЕ в/м 1 раз в месяц (возможно использование и более высоких доз). Если уровень витамина D в сыворотке не контролируется, то парентеральный путь введения предпочтительнее перорального. При сильных болях в костях назначают медленное в/в введение кальция (кальция глюконат по 15 мг/кг в течение нескольких дней), при необходимости — повторными курсами.

Витамины показаны для профилактики гиповитаминозов и печеночной остеодистрофии при желтухе и длительном холестазах. Необходим прием препаратов кальция по 1,5 г в сутки, пребывание в рассеянных лучах солнечного света для синтеза витамина D.

Препаратом выбора при необструктивном холестазах во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Она составляет 0,1-5,0% от общего пула желчных кислот, нетоксична. При лечении УДХК пропорции составных частей желчи смещаются в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. УДХК оказывает мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие, защищая гепатоциты от действия повреждающих факторов; обладает иммуномодулирующей активностью; уменьшает

выраженность иммунопатологических реакций в печени за счет снижения экспрессии антигенов гистосовместимости HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на клетках желчных протоков и уменьшения воздействия иммуноглобулинов (в первую очередь IgM); уменьшает образование цитотоксических Т-лимфоцитов. Стимулируя при холестазах экзоцитоз в гепатоцитах путем активации  $Ca^{2+}$ -зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы, УДХК снижает концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот (холевой, литохоловой, дезоксихолевой и др.). УДХК тормозит всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике (по-видимому, за счет конкурентного механизма), повышает их фракционный оборот при печеночно-кишечной циркуляции; индуцирует холерез с высоким содержанием бикарбонатов, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Замещая неполярные желчные кислоты, УДХК формирует нетоксичные смешанные мицеллы. Снижая синтез холестерина в печени, а также его всасывание в кишечнике, УДХК уменьшает литогенность желчи, снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых конкрементов и предупреждает образование новых.

УДХК абсорбируется в тонком кишечнике за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке — путем активного транспорта. Максимальная концентрация в плазме крови после приема внутрь достигается через 0,5-1 ч. С белками плазмы крови связывается 96-99%. Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи. Около 50-70% общей дозы препарата выводится с желчью, в кишечнике частично расщепляется до литохоловой кислоты, которая при энтерогепатической циркуляции попадает в печень и ретрансформируется в хено- и УДХК. Оптимальная доза УДХК составляет 10-15 мг/кг в сутки. Препарат принимают длительно.

С целью дезинтоксикации, уменьшения выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая нередко сопровождает выраженную желтуху, а также с целью снижения уровня билирубина крови, проводят инфузионную терапию. Средством выбора является препарат с комбинированным действием Гепасол А.

В состав Гепасола А входят:

- L-аргинин 28,9 г/л;
- L-яблочная кислота 14,7 г/л;
- Сорбитол 50,0 г/л;
- $Na^+$  37,0 ммоль/л;
- $K^+$  40,0 ммоль/л;
- $Cl^-$  40,0 ммоль/л;
- Аспарагинат 10,0 ммоль/л;
- Рибофлавин натрия фосфат 0,012 г/л;
- Никотинамид 0,1 г/л;
- D-пантенол 0,02 г/л;
- Пиридоксина гидрохлорид 0,08 г/л.

Компоненты препарата сбалансированы в количественном отношении и их действие направлено одновременно на несколько звеньев интоксикации при заболеваниях печени таким образом, чтобы обеспечить максимальный эффект по связыванию токсических веществ, в частности аммиака, в нетоксичные соединения [9]:

- аргинин — полузаменимая аминокислота — важное метаболическое звено в образовании мочевины в печени (рис. 8), уменьшает гипераммониемию (см. выше);
- яблочная кислота участвует в синтезе АТФ (цикл Кребса), является предшественником аспартата, глутаминовой кислоты, связывающих аммиак (см. выше);
- аспарагинат — важный исходный продукт для синтеза аминокислот и мочевины, обладает анаболическими свойствами;
- сорбитол — углевод, источник энергии для синтеза мочевины. Частично метаболизируется посредством фруктозы, независимо от инсулина и обладает сильным антикетогенным эффектом;
- витамины группы В важны для оптимизации метаболических процессов в печени.

Продолжение на стр. 32.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика функциональных гипербилирубинемий (по А.С. Кузнецову с соавт., 2001)

Синдром	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления	Лечение
Кригера-Найяра 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие УДФГТ	Манифестация в первые часы жизни, ядерная желтуха тяжелого течения, билирубиновая энцефалопатия. Билирубин > 200 мкмоль/л	Фототерапия, ТП
Кригера-Найяра 2-го типа	Аутосомно-рецессивный	Снижение активности УДФГТ	Манифестация в первые месяцы жизни, ядерная желтуха средней степени тяжести. Билирубин < 200 мкмоль/л	Фенобарбитал, фототерапия
Жильбера	Аутосомно-доминантный	Снижение активности УДФГТ, нарушение захвата билирубина гепатоцитом	Чаще у мальчиков, манифестация в возрасте от 7 до 30 лет. Интермиттирующая иктеричность склер и кожи, редко диспепсия, астенизация	Фенобарбитал
Дабина-Джонсона	Аутосомно-доминантный	Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него	Чаще у мужчин в возрасте 25-30 лет. Желтуха, боли в правом подреберье, увеличение печени и селезенки	Нет
Ротора	Аутосомно-доминантный	Тот же, что при синдроме Дабина-Джонсона, и нарушение конъюгации билирубина	Чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Желтуха, диспепсия, боли в правом подреберье	Нет
Люси-Дрисколл	Неизвестен	Наличие ингибитора УДФГТ в молоке матери	У детей первых дней жизни, находящихся на грудном вскармливании. Билирубиновая энцефалопатия	Отказ от грудного вскармливания
Доброкачественный семейный возвратный холестаза	Аутосомно-рецессивный	Гиперплазия лимфатических сосудов печени с развитием холестаза	Манифестация в неонатальном периоде. Интермиттирующее течение желтухи. Могут быть дегенеративные процессы ЦНС	Нет
Болезнь Байлера	Не известен	Перипортальный фиброз с нарушением оттока желчи	Манифестация в первые недели жизни. Выраженная желтуха, билирубин до 300 мкмоль/л	Нет

Таблица 4. Желтухи, обусловленные патологическим течением беременности (по Б.А. Герасун и соавт., 2008)

Форма патологии беременности, синдром, состояние	Характер гипербилирубинемии	Ведущая причина желтухи	Ведущий патогенетический механизм
Относительный недостаток белка у беременных	Шунтированная непрямая	Нарушения плазменного транспорта билирубина	Повышение содержания билирубина из-за недостаточности билирубин-альбуминового комплекса
Стадия перестройки кровотока плода с эмбрионального на нормобластное	Шунтированная непрямая	Разрушение клеток эритропоэтического ряда	Неэффективность эритропоэза вследствие дефицита антианемических факторов, в частности витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты
Жировой гепатоз беременных (синдром Шихана)	Смешанная с преобладанием прямой фракции билирубина	Мелкокапельное ожирение печени	Множественное разрушение митохондрий с нарушением жирового и углеводного обмена; метаболические нарушения в системе «мать-плод»
Холестатическая желтуха беременных	Холестатическая прямая	Недостаточность гепатоцитарной экскреции	Высокое содержание прогестерона с усилением синтеза холестерина способствует уменьшению проницаемости мембраны гепатоцита и сгущению желчи, регургитация
Ранний гестоз (неукротимая рвота беременных)	Смешанная незначительная или умеренная	Поражение гепатоцитов	Нарушение нейрогуморальной регуляции желчевыведения, белковое голодание и токсический гемолиз
Поздний гестоз	Смешанная незначительная или умеренная	Поражение гепатоцитов	Недостаточность захвата и экскреции билирубина из-за поражения мембран, сосудисто-реологических нарушений, диссеминированного внутрисосудистого фибринообразования
HELLP-синдром (Hemolysis — гемолиз, elevated liver enzymes — печеночная гиперферментемия, low platelets — тромбоцитопения)	Гемолитическая непрямая (может быть комбинированная, но со значительным преобладанием непрямого билирубина)	Интенсивный гемолиз эритроцитов	Глубокие метаболические нарушения, полиорганная функциональная недостаточность, обусловленная обеспечением потребностей плода, внутрисосудистая коагуляция, аутоиммунные процессы



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Н.С. Кабанец, П.Г. Фоменко, Донецкий национальный медицинский университет

## Синдром желтухи в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 30.

Заболелания печени, особенно хронические, часто сопровождаются гиповитаминозами, которые приводят к ослаблению антиоксидантной защиты [4]. В связи с этим наличие витаминов в составе Гепасола А обеспечивает антиоксидантные свойства препарата (см. ниже).

Препарат вводят по 500 мл внутривенно капельно со скоростью 40 капель в минуту. Введение повторяют каждые 12 ч до исчезновения неврологической симптоматики. Гепасол А целесообразно назначать не только при наличии гиперазотемии, но и для ее профилактики.

Рядом исследователей доказана высокая эффективность Гепасола А в уменьшении интоксикации у больных хроническими и острыми заболеваниями печени. Представим результаты некоторых из этих работ. В.Г. Радченко с соавт. (2002) [9] обследовали 25 больных хроническими заболеваниями печени, 5 из которых страдали хроническим гепатитом с выраженной активностью, а 20 – циррозом печени (этиология была вирусной В, С, В+С и алкогольной). Симптомы ПЭ выявлены у всех обследованных больных (латентная – у 5, I стадия – у 7, II стадия – у 6, III стадия – у 5, IV стадия – у 2 больных). В качестве дезинтоксикационного средства назначали Гепасол А по 500 мл ежедневно 3-5 дней. Группу сравнения составили 20 больных, которые в качестве дезинтоксикационной терапии получали Гемодез в таком же объеме и с той же кратностью введения. У 94% больных основной группы с латентной ПЭ, а также с

ПЭ I-II стадии уже в первые дни отмечали уменьшение явлений астении, эмоциональной лабильности. Аналогичная положительная динамика выявлена только в 40% случаев среди больных группы сравнения. Авторы исследования отмечают, что при лечении Гепасолом А время выполнения теста связи чисел уменьшилось от 60 до 48 с, исчез тремор, уменьшилась концентрация аммиака в крови, выраженность желтухи (снизились показатели билирубина), активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, увеличился протромбиновый индекс и содержание альбуминов в крови. Все вышеперечисленные показатели изменились в процессе лечения достоверно [9]. У больных основной группы с ПЭ III-IV стадии положительная динамика выявлялась в 57% случаев, а в группе сравнения – в 20% случаев. При лечении Гепасолом А у больных с ПЭ III-IV стадии существенно уменьшились выраженность желтухи, частота тремора, время выполнения теста связи чисел, показатели билирубина, АЛТ, щелочной фосфатазы крови, повысился протромбиновый индекс. На фоне инфузий Гепасола А повышалась активность антиоксидантной системы, что отразилось в увеличении тиол-дисульфидного соотношения, свидетельствующего об ограничении свободнорадикального окисления липидов [9]. Гепасол А оказывал благоприятное влияние на иммунный статус больных. Увеличивалось абсолютное количество лимфоцитов, моноцитов в периферической крови, повышалась их функциональная активность по результатам

НСТ-теста. На фоне терапии Гепасолом А достоверно улучшались показатели количественной оценки Т-клеточного звена иммунитета: увеличивалось содержание в крови лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, снижался уровень циркулирующих иммунных комплексов, IgM, IgG. В процессе лечения с включением Гепасола А существенно снижались показатели сывороточного

интерферона, повышалась продукция  $\gamma$ -интерферона (что свидетельствует об уменьшении степени интоксикации), нормализовалось функциональное состояние клеток системы мононуклеарных фагоцитов [9]. Инфузии Гепасола А способствовали улучшению показателей реогеографии и доплерографии, которые свидетельствовали о нормализации гемодинамики

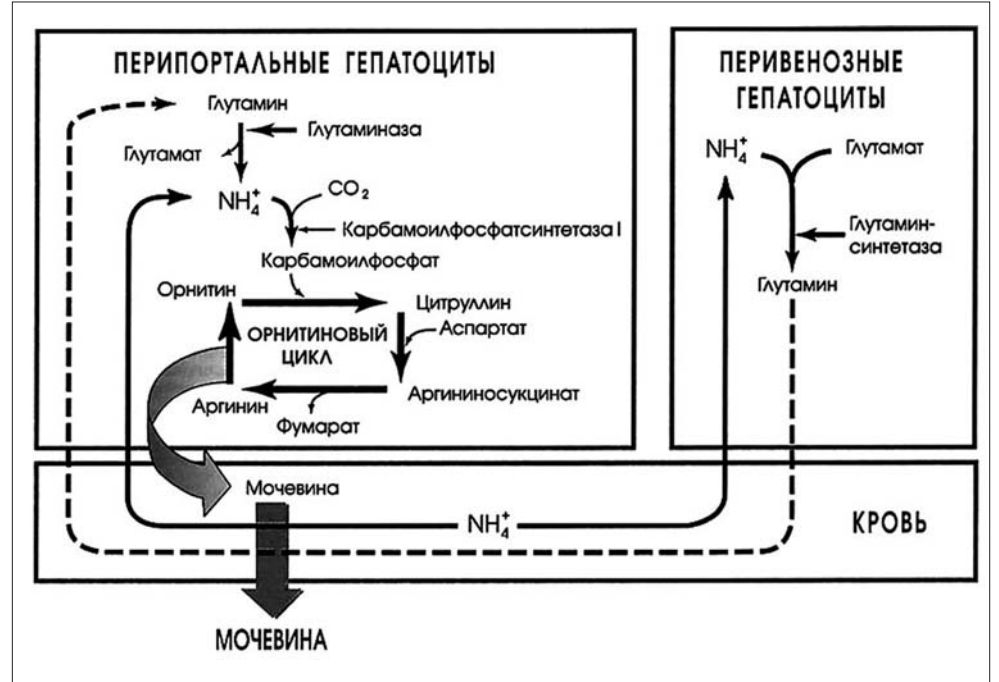


Рис. 8. Обезвреживание аммиака в печени (по М. Ю. Надинской, 2001, 2002)

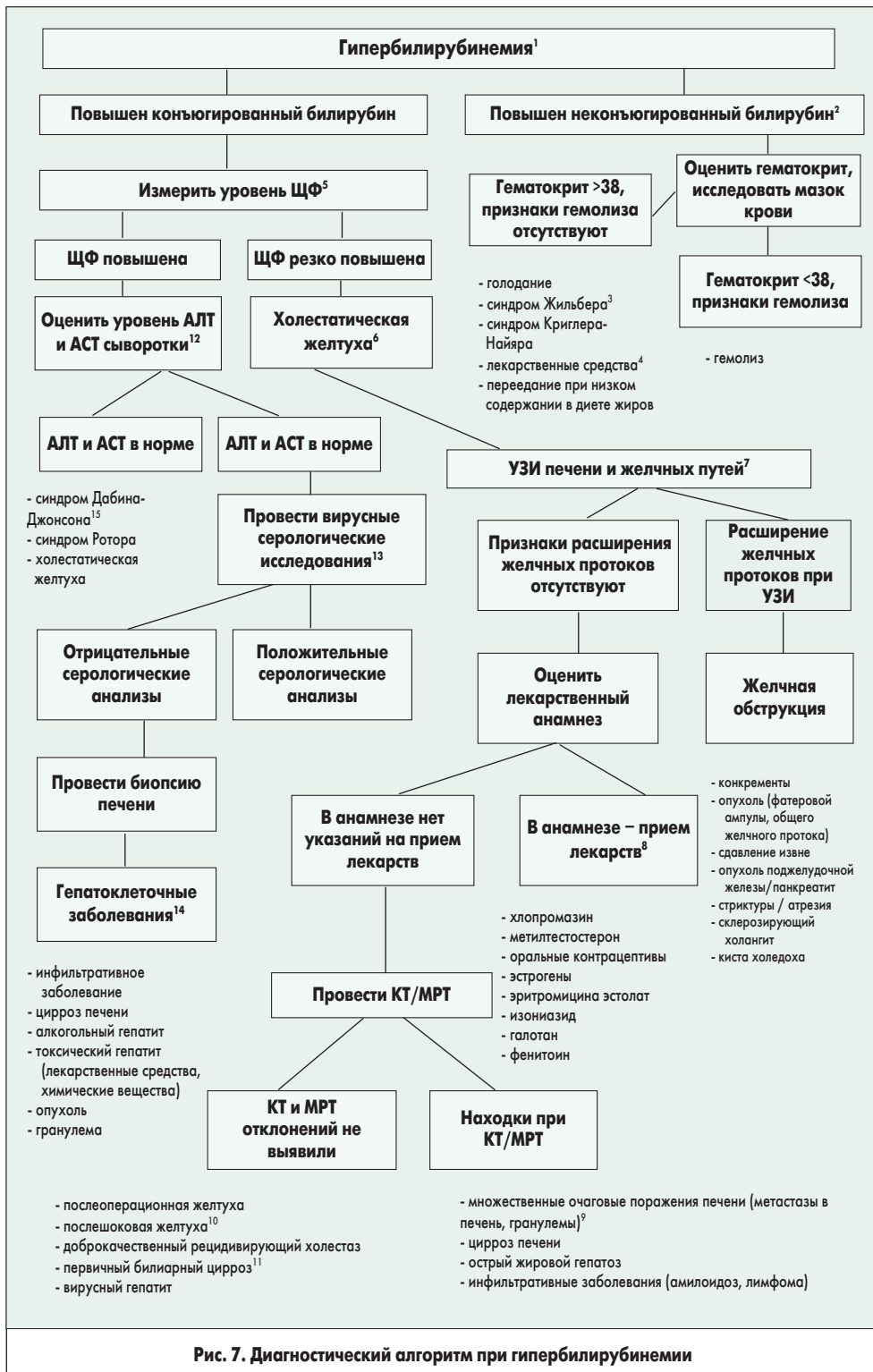


Рис. 7. Диагностический алгоритм при гипербилирубинемии

1. Желтухой называется окрашивание кожных покровов и склер в желтый цвет вследствие отложения в них желчных пигментов.  $\beta$ -каротин и хинкрин – два вещества, которые тоже могут придавать коже желтый цвет, что ошибочно может быть принято за желтуху. Эти вещества, однако, не окрашивают склеры. Поскольку неконъюгированный билирубин интенсивно окрашивает жировую ткань, желтуха, связанная с избытком неконъюгированного билирубина, придает областям с большим содержанием жировой ткани желтый цвет. Конъюгированный билирубин концентрируется преимущественно в эластичных тканях. Желтуха, связанная с избытком конъюгированного билирубина, заметнее на коже, слизистых оболочках и склерах. В целом желтуха может быть выявлена клинически, если уровень общего билирубина сыворотки превышает 34 мкмоль/л. Однако, если осматривать пациента при искусственном освещении, такую желтуху можно не заметить. При искусственном освещении желтуху легко определить лишь при содержании общего билирубина более 68 мкмоль/л.
2. Уровень неконъюгированного (непрямого) билирубина повышается при избыточном образовании билирубина или дефектах его конъюгации. Наиболее частая причина избыточного образования билирубина – гемолитическая анемия. Здоровая печень в состоянии увеличению уровня общего билирубина (до 34-51 мкмоль/л). Если же уровень общего билирубина возрастает до 68-85 мкмоль/л, то, вероятно, гемолиз сопровождается гепатоклеточной дисфункцией. Важно помнить, что при оценке гипербилирубинемии нужно рассматривать клиническую картину в целом. Если гемолитическая болезнь сопровождается обструктивной желтухой, в сыворотке наблюдается значительное повышение как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина. Например, ЖКБ может осложнять хроническое гемолитическое заболевание, такое как серповидно-клеточная анемия, и вести к развитию смешанной гипербилирубинемии. Конъюгированный (прямой) билирубин водорастворим, поэтому любой его избыток легко экскретируется с мочой. Отсутствие билирубинурии у больного с желтухой указывает на неконъюгированную гипербилирубинемии.
3. Болезнь Жильбера – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, при котором нарушается транспорт свободного билирубина из крови в клетки печени, где осуществляется его конъюгация. Эпизоды желтухи (неконъюгированной гипербилирубинемии) при болезни Жильбера могут быть ошибочно приняты за вирусный гепатит. Общий билирубин сыворотки обычно не превышает 51 мкмоль/л; увеличивается, в основном, при сопутствующих заболеваниях. Болезнь Жильбера не сопровождается какой-либо другой патологией печени.
4. Некоторые лекарственные препараты, такие как пропранолол, рифампицин и пробенецид, вмешиваются в микросомальную конъюгацию билирубина и могут вести к развитию неконъюгированной гипербилирубинемии.
5. Уровень ЩФ – наиболее полезный маркер для дифференциальной диагностики холестатической желтухи (при которой причиной повышения билирубина является обструктивный процесс) от острого поражения клеток печени. Значительное увеличение ЩФ (в 3 раза больше нормы) указывает на внепеченочную обструкцию. Менее выраженное увеличение ЩФ может сопровождать любое поражение клеток печени без обструкции желчных путей. Хотя основным источником ЩФ являются клетки, выстилающие желчные протоки, она может также высвобождаться из остеобластов, тонкой кишки и плаценты. При наличии желтухи и патологии печени источник ЩФ очевиден.
6. Холестаз может быть следствием «внутрипеченочной» обструкции из-за нарушений тока желчи в канальцевой системе или «внепеченочной» обструкции, когда имеется препятствие оттоку желчи в желчных протоках и крупных каналах. Внепеченочную обструкцию можно заподозрить, если имеется увеличение печени и болезненность в правом подреберье, а при присоединении инфекции – лихорадка и лейкоцитоз. Внутрипеченочный холестаз редко сопровождается гепатомегалией и болезненностью в правом подреберье.
7. Для выявления расширения внутри- или внепеченочных желчных протоков могут быть использованы неинвазивные исследования, такие как УЗИ. При обнаружении дилатации можно думать о повышенном давлении в желчных путях вследствие обструкции. Помимо расширенных желчных протоков при этих исследованиях можно выявить конкременты и новообразования. Если выявлена дилатация желчных путей, показаны исследования, позволяющие визуализировать участки обструкции (например, чрезкожная транспеченочная холангиография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография). Если вероятность диагноза внепеченочной обструкции высока, а при УЗИ печени ее признаков не найдено, показано проведение инвазивных исследований, поскольку чувствительность УЗИ не превышает 85%. Ложноотрицательные результаты при УЗИ печени могут быть при ЖКБ, когда обструкция желчных путей носит парциальный или эпизодический характер и желчные протоки существенно не расширены. Склерозирующий холангит обычно вызывает сужение внутрипеченочных желчных протоков и придает им четкообразный вид, иногда ведет к сужению внепеченочных желчных путей. Это заболевание является еще одной причиной ложноотрицательных результатов УЗИ печени.
8. Лекарственные вещества – довольно частая причина внутрипеченочной холестатической желтухи, преимущественно за счет влияния на транспорт конъюгированного билирубина.
9. Причиной внутрипеченочного холестаза могут быть множественные метастазы в печень или гранулемы. Их легко можно обнаружить при проведении КТ или магнитно-резонансной томографии, кроме того, эти исследования позволяют выявить наличие инфильтративных заболеваний печени, таких как амилоидоз или лимфома (которые тоже могут быть причиной внутрипеченочного холестаза). Биопсия печени – окончательный тест для дифференциальной диагностики этих заболеваний.
10. Если на фоне хронического венозного застоя в печени резко снижается системное артериальное давление (например, при гиповолемическом шоке), в послешоковом периоде может развиться желтуха за счет некроза клеток печени.
11. Первичный билиарный цирроз – заболевание неизвестной этиологии, при котором имеет место прогрессирующая деструкция мелких внутрипеченочных желчных протоков. Наблюдается преимущественно у женщин среднего возраста. Поражение желчных протоков, по-видимому, обусловлено иммунологическими механизмами. У 85-95% пациентов обнаруживают антимитохондриальные антитела.
12. На практике помимо уровня ЩФ одновременно определяют активность печеночных трансаминаз. Характер изменений этих тестов позволяет уточнить диагноз. Крайне высокие уровни трансаминаз сыворотки указывают на острый некроз клеток печени.
13. Вирусные серологические тесты – весьма полезные исследования, помогающие в диагностике вирусных гепатитов. Обнаружение антител к вирусу гепатита А класса IgM (анти-HAV-антитела) указывает на острый вирусный гепатит А, тогда как обнаружение анти-HAV класса IgG – на ранее перенесенную инфекцию. Наличие анти-HBc-антител класса IgM или HBsAg при наличии клинической картины указывает на острый гепатит В. Характер изменений печеночных функциональных тестов при вирусном гепатите имеет свои особенности. Вначале повышаются сывороточные трансаминазы, причем АСТ увеличивается в большей степени, чем АЛТ. Вскоре вслед за трансаминазами увеличивается уровень конъюгированного билирубина и появляется желтуха, наблюдается также умеренное повышение ЩФ сыворотки.
14. Внутрипеченочный холестаз и желтуха могут сопровождать тяжелые заболевания печени, сопровождающиеся повреждением гепатоцитов (за счет нарушения механического или метаболического транспорта конъюгированного билирубина в желчные каналы). Поражение гепатоцитов чаще всего наблюдается при вирусных гепатитах, но может сопутствовать целому ряду других инфекций или алкогольной интоксикации. Токсические вещества, такие как тетрахлористый углерод или фосфор, тоже ведут к повреждению гепатоцитов.
15. Синдром Дабина-Джонсона и синдром Ротора – доброкачественные, аутосомно-рецессивно наследуемые заболевания, клинически проявляющиеся желтухой. При этих состояниях имеет место гипербилирубинемия, но другие печеночные функциональные тесты, включая трансаминазы сыворотки и ЩФ, в норме. Оба эти синдрома достаточно редки и могут быть дифференцированы один от другого с помощью биопсии печени.



печеночной ткани, уменьшении портальной гипертензии [9]. Иммуномодулирующее и антиоксидантное действие Гепасола А подтверждают также исследования у больных острыми вирусными гепатитами [1]. Тем же исследованием доказано уменьшение воспалительной нагрузки на организм, усиление вирулицидной и бактерицидной активности фагоцитирующих клеток на фоне повышения антиоксидантной защиты у обследованных больных. Доказано снижение уровня внутриклеточного кальция и активности фосфолипазы А2 под влиянием терапии Гепасолом А, что, по мнению авторов, определяет уменьшение действия провоспалительных факторов (простагландинов, лейкотриенов и др.) [1].

Эффективность Гепасола А доказана также исследованиями, проведенными на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Показано, что при лечении больных циррозом печени с синдромом ПЭ I-II стадии отмечается регрессия проявлений энцефалопатии, снижение активности АЛТ [12].

В нашей практике Гепасол А также рекомендовал себя как эффективное средство лечения как латентной, так и выраженной ПЭ, печеночной прекомы и в ряде случаев комы. Гепасол А, по данным клиники внутренней медицины №1 Донецкого национального медицинского университета, способствует отчетливому снижению гипербилирубинемии, выраженности интоксикации независимо от этиологии желтухи. Следовательно, препарат показан и как средство неспецифической детоксикации до установления этиологии желтухи, и как препарат патогенетической терапии различных заболеваний печени.

Длительная желтуха способствует прогрессированию трофологической недостаточности, так как при упорной гипербилирубинемии нарастает витаминная недостаточность [4], нарушаются многие метаболические процессы.

При сочетании желтухи с ПЭ показаны аминокислотные смеси с повышенным содержанием аминокислот с разветвленной боковой цепью и пониженным содержанием ароматических аминокислот. Оптимальным препаратом этой группы является Гепасол НЕО. Его преимущества:

- высокое содержание незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) с разветвленной цепью (42%);
- низкое содержание ароматических аминокислот (2%);
- высокий коэффициент Фишера – 21, 25;
- высокое содержание незаменимых аминокислот (59,4%);
- высокая биологическая ценность.

Следует также помнить, что у больных циррозом печени часто развивается трофологическая недостаточность, и в этом случае они нуждаются в парентеральном введении белка. Могут быть использованы белковые растворы из группы Аминосолов, особенно Аминосол НЕО (НЕО 10%, НЕО 15%, НЕО Е 10%). Эти растворы отличаются высокой концентрацией незаменимых аминокислот (41%), высокой энергетической ценностью, максимальной моноконцентрованностью. Эти препараты содержат таурин, который поддерживает фагоцитарную функцию нейтрофилов, способствует стабилизации мембран клеток, то есть обладает свойствами цитопротектора, имеет антиоксидантную активность. Аминосол НЕО Е 10% кроме аминокислот содержит электролиты, что позволяет проводить коррекцию не только нутритивной недостаточности, но и водно-электролитного баланса.

Для лечения зуда кожи используют фенотербитал и (осторожно!) рифампицин до достижения эффекта и с учетом токсического, седативного действия. При зуде эффективны холестирамин, холестирол, связывающие пруритогены в просвете кишечника; препараты назначают коротким курсом в минимальных дозах, учитывая возможное ухудшение всасывания жирорастворимых витаминов. Имеются данные об эффективности антагонистов опиатов (налмефена, налоксона), антагонистов

серотониновых рецепторов (ондансетрона), антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина (терфенадина), а также S-аденозил-L-метионина (Гептрала), который участвует в детоксикации токсичных метаболитов и повышает уровень цистеина, таурина, глутатиона. При рефрактерном зуде используют плазмаферез, фототерапию (ультрафиолетовое облучение).

В лечении синдрома Криглера-Найяра I-го типа применяют фототерапию, кровопускания, обменные переливания крови, альбумина, плазмаферез, трансплантацию печени (ТП), генную инженерию. Фенотербитал неэффективен. Фототерапия способствует разрушению билирубина в тканях. Частые сеансы фототерапии (до 16 ч в сутки) позволяют продлить жизнь больным; метод эффективен в 50% случаев, его можно проводить амбулаторно. Однако даже при хорошем эффекте фототерапии в течение первых двух десятилетий

жизни может развиваться ядерная желтуха. Поэтому фототерапию следует рассматривать как подготовку к ТП, которая принципиально улучшает прогноз заболевания, так как способствует нормализации обмена билирубина. Кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, которые применяются для снижения уровня билирубина в крови, менее эффективны.

При синдроме Криглера-Найяра 2-го типа достаточно эффективны фенотербитал и фототерапия.

Лечение синдромов Дабина-Джонсона, Ротора не разработано.

Основным средством лечения синдрома Жильбера и синдрома Мейленграхта является фенотербитал. Его эффективность объясняется тем, что препарат индуцирует активность УДФГТ, способствует пролиферации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов. Недостатками фенотербитала

являются седативный эффект, извращение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов. Свойством индукции активности УДФГТ обладает также флумацинол, более известный врачам под торговым названием зиксорин. Однако препарат давно отсутствует в аптеках Украины в связи с окончанием срока регистрации. Ввиду этого при синдроме Жильбера можно применять галстену и цитрагенин.

Таким образом, выяснение типа желтухи, ее патогенеза, лечение гипербилирубинемии – достаточно сложная задача для практического врача. Однако желтуха – это синдром. Врач всегда должен стремиться к нозологическому диагнозу. Только при наличии такого диагноза можно обеспечить обоснованное дифференцированное лечение.

Список литературы находится в редакции.

## ПАРЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ДЛЯ ПРОФЕСІОНАЛІВ

### ПЕЧІНКА ПРАЦЮЄ!



### ПРИ ПОРУШЕННЯХ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА ДЕТОКСИКАЦІЇ

Незамінні амінокислоти, г/л		Напівзамінні амінокислоти, г/л	
L-ізолейцин	10,40	L-аргінін	10,72
L-лейцин	13,09	L-гістидин	2,80
L-валін	10,08	<b>Усього</b>	<b>13,52</b>
<b>АК з розгалуженим ланцюгом</b>	<b>33,57</b>	Замінні амінокислоти, г/л	
L-лізин	6,88	L-аланін	4,64
L-метіонін	1,10	Гліцин	5,82
L-треонін	4,40	L-пролін	5,73
L-фенілаланін	0,88	L-серин	2,24
L-триптофан	0,70	L-цистеїн	0,52
<b>Усього незамінних АК</b>	<b>47,53</b>	<b>Усього замінних АК</b>	<b>18,95</b>
<b>Вміст азоту (г/л)</b>	<b>12,90</b>	<b>Амінокислот всього (г/л)</b>	<b>80,00</b>
<b>Енергетична цінність, ккал</b>	<b>320</b>	<b>Осмолярність, мОсм/л</b>	<b>770</b>

### ГЕПАСОЛ® НЕО 8%



UA2514/01/01 видано МОЗ України 01.08.05.