

DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1854

П.Ф. Литвицкий, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## Типовые формы патологии печени у детей\*

### Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 18.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

В лекции для системы послевузовского медицинского образования анализируются причины, виды, ключевые звенья патогенеза, проявления основных типовых форм патологии печени — печеночной недостаточности, печеночной комы, желтухи, холемии, ахолии, холелитиаза и их осложнений у детей. С целью контроля усвоения лекционного материала приводятся ситуационные задачи и тестовые задания с вариантами ответов.

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, печеночная кома, желтуха, холемиа, ахолия, холелитиаз.

**(Для цитирования:** Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Типовые формы патологии печени у детей. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 38–53. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1854)

38

К основным типовым формам патологии печени у детей относят печеночную недостаточность, печеночную кому, желтуху, холемию, ахолию, холелитиаз [1, 2]. В детском возрасте наиболее часто диагностируются желтухи, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, хронические гепатиты (в основном вирусного генеза), циррозы печени [1–4].

В норме печень — один из основных органов, обеспечивающих гомеостаз организма (рис. 1). Повреждение печени различного характера может привести к ее недостаточности.

### ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Печеночная недостаточность (ПН) характеризуется стойким снижением или полным выпадением одной, нескольких или всех функций печени, что приводит к нарушению жизнедеятельности организма.

Различные формы патологии печени могут быть охарактеризованы согласно критериям недостаточности

функций печени (печеночная недостаточность, включая печеночную кому) и/или синдрома желтухи [1, 2].

### Виды печеночной недостаточности

По различным критериям (масштаб повреждения, происхождение, скорость возникновения, обратимость повреждений) выделяют несколько видов ПН (рис. 2).

По происхождению ПН выделяют две ее формы:

- печеночно-клеточную (син. печеночную), как результат первичного повреждения гепатоцитов и недостаточности их функции;
- шунтовую (обходную), обусловленную нарушением в печени тока крови и в связи с этим ее сбросом (минуя печень) по анастомозам (портокавальным и cavoкавальным) в общий кровоток [1, 2].

По скорости возникновения и развития дифференцируют три варианта ПН:

- молниеносную, или фульминантную (развивается в течение нескольких часов);

\* При написании настоящей лекции использованы фрагменты собственного текста, впервые опубликованные в работах [1] и [2].

Peter F. Litvitskiy, Larisa D. Maltseva, Olga L. Morozova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

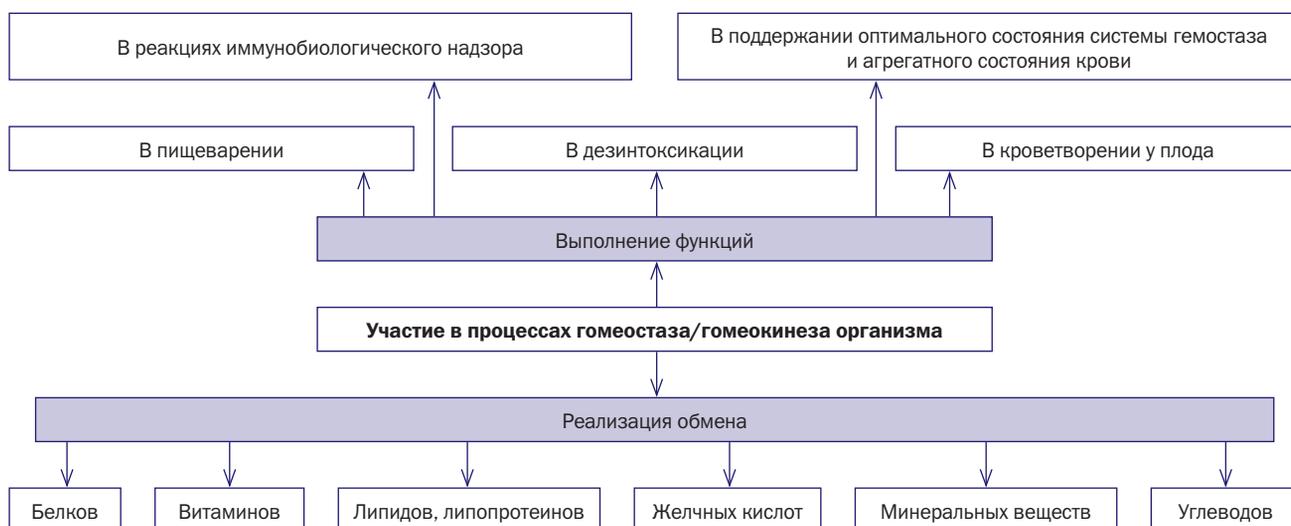
## Typical Forms of Liver Pathology in Children

This lecture for the system of postgraduate medical education analyzes causes, types, key links of pathogenesis, and manifestations of the main typical forms of liver pathology — liver failure, hepatic coma, jaundice, cholemia, acholia, cholelithiasis, and their complications in children. To control the retention of the lecture material, case problems and multiple-choice tests are given.

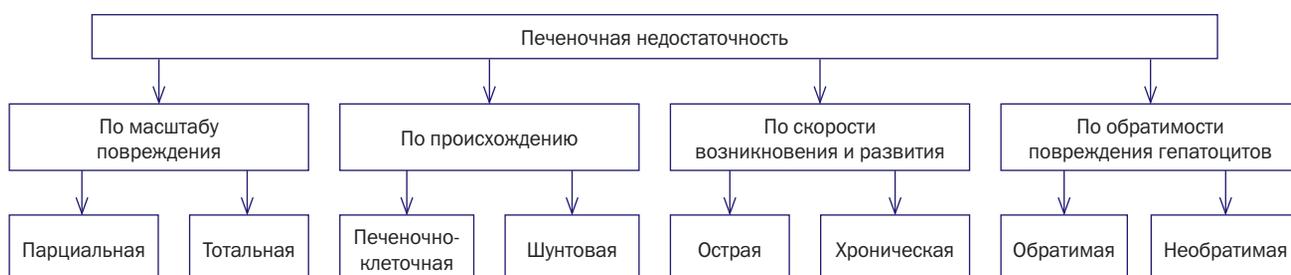
**Key words:** liver failure, hepatic coma, jaundice, cholemia, acholia, cholelithiasis.

**(For citation:** Litvitskiy Peter F., Maltseva Larisa D., Morozova Olga L. Typical Forms of Liver Pathology in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 38–53. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1854)

**Рис. 1.** Участие печени в процессах гомеостаза организма [2]  
**Fig. 1.** Liver participation in the body's homeostasis [2]



**Рис. 2.** Виды печеночной недостаточности [2]  
**Fig. 2.** Types of liver failure [2]



- острую (развивается в течение нескольких суток);
- хроническую (формируется в течение нескольких недель, месяцев или лет) [1, 2].

По обратимости повреждения гепатоцитов ПН подразделяют:

- на обратимую (наблюдается при прекращении воздействия патогенного агента и устранении последствий этого воздействия);
- необратимую (прогрессирующую), развивающуюся в результате продолжающегося влияния причинного фактора и/или неустранимости патогенных изменений, вызванных им: такая форма ПН нередко приводит к гибели пациента [1, 2].

#### Причины печеночной недостаточности

Причины развития ПН могут быть двух категорий:

- печеночными (гепатогенными, к которым относят патологические процессы и/или воздействия, прямо повреждающие клетки печени);
- внепеченочными (негепатогенными, которыми являются патологические процессы, протекающие за пределами печени, но вторично повреждающие ее).

Причины обеих категорий недостаточности приведены на рис. 3.

**Дистрофии и дегенеративные изменения в печени** наиболее часто развиваются под действием химических

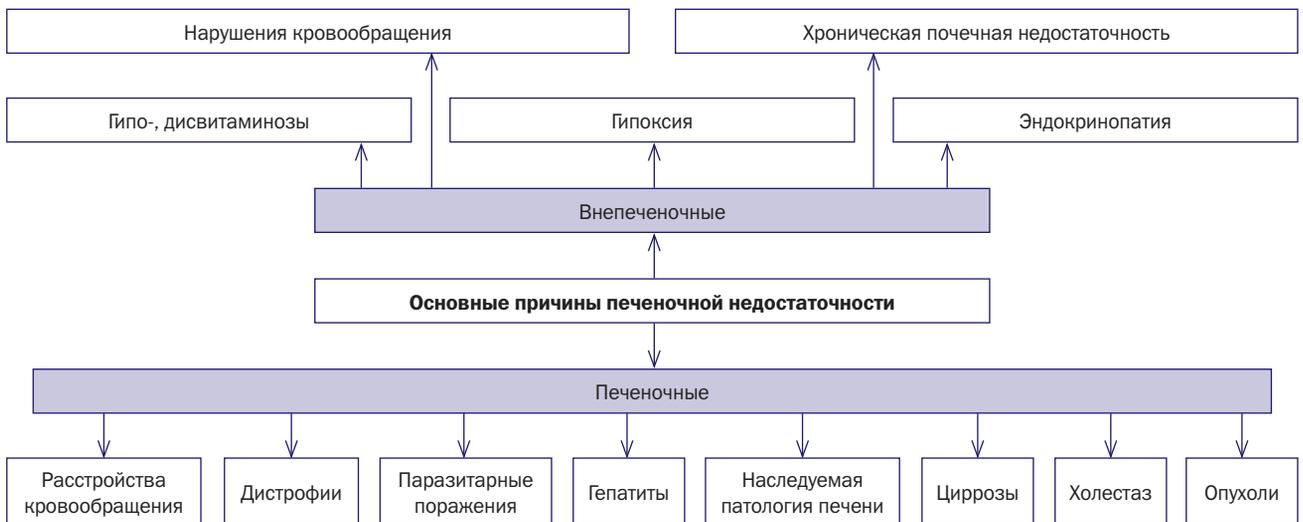
веществ: например, антибиотиков, сульфаниламидов, наркотиков; промышленных ядов (бензола, четыреххлористого углерода, метанола, нитрокрасок), бытовых ядов (этанол и других спиртов), а также вследствие отравлений грибами [1, 2, 5].

**Гепатиты** чаще всего возникают в результате вирусной инфекции или интоксикации различного происхождения.

Вирусные гепатиты — группа полиэтиологических вирусных поражений печени с различными механизмами и путями передачи возбудителей. Впервые отделить инфекционный гепатит от прочих поражений печени предложил выдающийся российский терапевт С.П. Боткин (1888). Клинико-морфологическая картина гепатита характеризуется преимущественным развитием диффузного воспалительного процесса в печеночной ткани с соответствующими астеновегетативными и общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом возможных внепеченочных поражений (артриты, узелковые периартерииты, гломерулонефриты и т.д.) [2–4].

Причиной вирусного поражения печени могут быть вирусы различных групп (например, возбудитель желтой лихорадки или герпесвирусы). Однако развитие тяжелого, клинически манифестирующего поражения печени при этих инфекциях либо непостоянно, либо возникает у пациентов с иммунодефицитами. Возбудителями такой формы

**Рис. 3.** Основные причины печеночной недостаточности [2]  
**Fig. 3.** The main causes of liver failure [2]



гепатита являются вирусы различных таксономических групп. Всех их отличает способность вызывать преимущественно специфические поражения гепатоцитов. В настоящее время выделяют 7 типов возбудителей вирусного гепатита, обозначаемых заглавными латинскими буквами (соответственно от А до G), и вирус ТTV [2–4].

Социальная значимость и экономический ущерб, наносимый вирусными гепатитами, очень высоки, что и определяет их первостепенность для здравоохранения всех стран мира. В частности, гепатитом А ежегодно заболевают более 1 млн человек, а число носителей вируса гепатита В превышает 1 млрд [3, 4, 6].

Путей передачи возбудителя два — парентеральный и энтеральный [2–4].

*Парентеральный вариант* характерен для вирусных гепатитов В, С, D, G. Он реализуется при рождении детей матерями, инфицированными вирусом гепатита В, С, D, G (антенатальный и перинатальный путь заражения детей); трансфузии крови и ее препаратов, гемодиализе, инъекциях, оперативном лечении в течение предыдущих 6 мес; половых контактах с лицом, инфицированным вирусом гепатита В, С, D; тесном бытовом контакте с членом семьи, инфицированным вирусом гепатита В, С, D, G.

*Энтеральный (фекально-оральный) путь передачи* (вирусные гепатиты А и Е) реализуется при контакте с больным за 15–60 сут до начала клинической манифестации заболевания, проживании в эпидемиологически неблагополучном районе. Свойственен также групповым заболеваниям с формированием эпидемических очагов в детских и молодежных коллективах.

**Циррозы печени** — хронически протекающие патологические процессы в печени, характеризующиеся прогрессирующим повреждением и гибелью гепатоцитов, развитием избытка соединительной ткани (фиброзом), замещающей паренхиму [2, 5]. Проявляется недостаточностью функций печени и нарушением кровотока в ней.

Наиболее частой причиной цирроза у детей служат различные заболевания гепатобилиарной системы — вирусные и аутоиммунные гепатиты, токсические поражения печени, билиарная атрезия, гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, метаболические нарушения (дефицит альфа-1-антитрипсина, гемохроматоз, гликогеновая болезнь IV, семейный внутрипеченочный холестаз,

порфирии, муковисцидоз), первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, правожелудочковая сердечная недостаточность, алкогольное поражение печени. У детей может встречаться врожденный фиброз печени у детей. Основным признаком этого заболевания является более или менее распространенный портальный фиброз, чаще всего клинически проявляется портальной гипертензией [2–4].

**Нарушения кровообращения** наибольшее патогенное и клиническое значение имеют при портальной гипертензии различного происхождения — стойком повышении давления в сосудах системы воротной вены выше нормы (выше 6 мм рт. ст.) [2–4].

Наиболее частыми причинами развития внутрипеченочной портальной гипертензии являются цирроз печени, ее опухоли, шистосомоз, гемохроматоз. Портальная гипертензия надпеченочного генеза обусловлена блокадой притока крови по портальным сосудам (например, в результате сдавления, окклюзии, аневризм, тромбозов ствола воротной или селезеночной вены). Подпеченочная портальная гипертензия вызывается каким-либо препятствием оттоку крови от печени (например, при констриктивном перикардите в результате кальцификации ткани перикарда, при тромбозе, эмболии, сдавлении нижней полой вены). Длительно текущая портальная гипертензия нередко приводит к дистрофии печени и ее недостаточности. Нарушения кровообращения центрального, органно-тканевого, в сосудах микроциркуляторного русла наиболее часто наблюдаются при коллапсе, шоке, коме, сепсисе, обширных ожогах [2, 5, 6].

Существует множество других причин возникновения ПН. К наиболее клинически значимым относятся [2, 5, 6]:

- наследуемые поражения печени (например, гликогеноз типа IV или гемохроматоз);
- паразитарные инфекции (например, шистосомоз, клонорхоз, описторхоз, фасциолез);
- опухоли печени;
- холестаз;
- гипоксия различного генеза (например, циркуляторная при сердечной недостаточности, тканевая при интоксикациях, субстратная при сахарном диабете);
- хроническая почечная недостаточность;
- гипо-, дисвитаминозы (например, гиповитаминозы E, D, A);

- эндокринопатии (например, гипокортицизм, патология паращитовидных желез).

### Ключевые звенья патогенеза печеночной недостаточности

Воздействие фактора, повреждающего гепатоциты, формирует разветвленную сеть взаимозависимых и взаимопотенцирующих изменений. Ведущие звенья патогенеза ПН представлены на рис. 4.

Модификация и/или деструкция плазмолеммы, других мембран и цитоскелета гепатоцитов, развитие иммунопатологических, воспалительных, свободнорадикальных процессов, активация гидролаз приводят к массивному разрушению клеток печени, выходу в интерстиций их содержимого, включая многочисленные гидролитические ферменты. Названные факторы дополнительно потенцируют воспалительные, иммунопатологические и свободнорадикальные реакции. Это, в свою очередь, делает процесс поражения печени тотальным и нарастающим по степени [2, 5].

### Проявления печеночной недостаточности

ПН характеризуется типичными расстройствами обмена веществ и функций печени [2, 6].

### Нарушения обмена веществ [2, 3, 6]

*Расстройства обмена белков* характеризуются:

- 1) нарушением синтеза альбуминов гепатоцитами, что проявляется гипоальбуминемией (обуславливающей развитие отеков, а также способствующей формированию асцита в условиях повышенного давления крови в сосудах воротной вены) и диспротеинемией;
- 2) торможением синтеза белков системы гемостаза (проконвертина, проакцелерина, фибриногена, протромбина, факторов Кристмаса и Стюарта Прауэра, антикоагулянтных белков С и S), проявляющимся гипокоагуляцией белков крови, развитием геморрагического синдрома (кровоизлияния в ткани, кровотечения);
- 3) снижением эффективности реакций дезаминирования аминокислот, что приводит к увеличению в крови и моче содержания аминокислот;
- 4) подавлением в гепатоцитах орнитинового цикла синтеза мочевины из токсичного для организма аммиака, что проявляется повышением концентрации аммиака в крови.

*Расстройства обмена липидов* проявляются:

- 1) нарушением синтеза в печеночных клетках липопротеинов низкой и очень низкой плотности (обладающих атерогенными эффектами), а также липопротеинов высокой плотности (оказывающих антиатерогенное действие), что нередко сопровождается развитием липидной дистрофии печени (жирового гепатоза);
- 2) повышением в плазме крови уровня холестерина (обладающего проатерогенным свойством).

*Расстройства обмена углеводов* характеризуются подавлением процессов гликогенеза, снижением эффективности гликогенолиза, нарушением образования глюкозы. Указанные расстройства проявляются снижением резистентности организма к нагрузке глюкозой — гипогликемией натощак и гипергликемией вскоре после приема пищи, особенно углеводной.

*Расстройства обмена витаминов.* При ПН развиваются гипо- и дисвитаминозы:

- за счет нарушения высвобождения из продуктов питания и всасывания в кишечнике жирорастворимых витаминов А, D, E, K;
- снижения эффективности трансформации провитаминов в витамины (например, каротина в витамин А);
- торможения образования коферментов из витаминов (например, тиаминпирофосфата из витамина В<sub>1</sub>, флавиномононуклеотида и динуклеотида из витамина В<sub>2</sub>, пиридоксаль-5-фосфата из витамина В<sub>6</sub>, коэнзима А из пантотеновой кислоты).

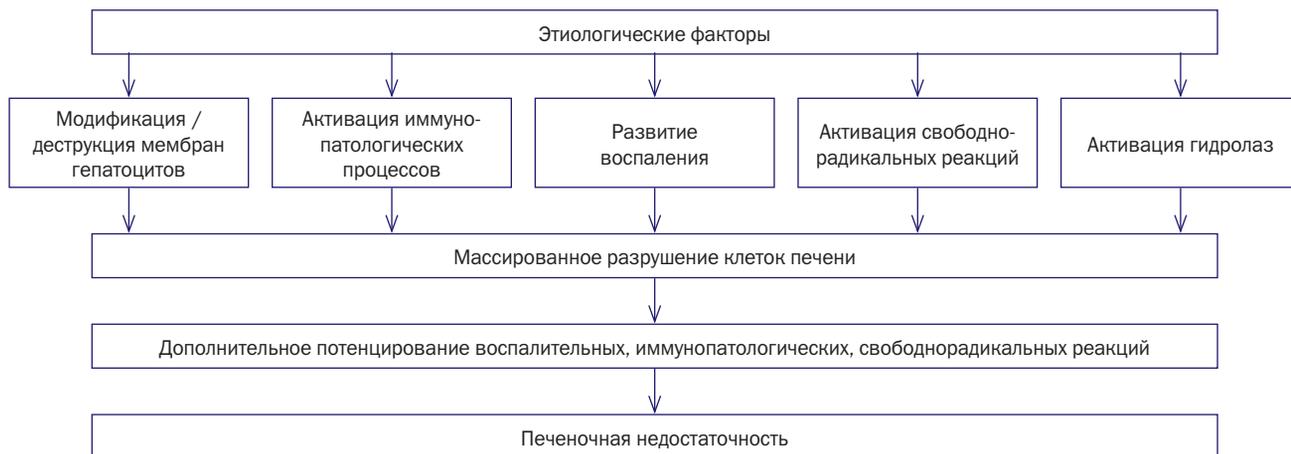
*Расстройства обмена микроэлементов*, как правило, проявляются нарушением содержания в организме таких минеральных веществ, как железо, медь, хром. Например, при наследственной патологии — гемохроматозе — в ткани печени накапливается железо, развиваются гепатомегалия и цирроз [2, 5].

### Нарушения функций печени

При ПН существенно снижается дезинтоксикационная функция печени. В результате этого в организме накапливаются:

- эндогенные токсины (образующиеся и/или накапливающиеся в кишечнике: фенолы, скатолы, аммиак, путресцин, кадаверины и патогенные продукты метаболизма — низкомолекулярные жирные кислоты, сульфатированные аминокислоты и др.);

Рис. 4. Общие звенья патогенеза печеночной недостаточности [2]  
Fig. 4. The main common links of liver failure pathogenesis [2]



- экзогенные ядовитые вещества (например, токсины грибов и микробов; ядохимикаты; лекарственные средства).

*Нарушение антимикробной функции при ПН характеризуется снижением эффективности фагоцитоза микроорганизмов клетками Купфера, транспорта иммуноглобулина класса А в желчь, где он оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие.*

*Нарушение желчеобразования и желчевыделения проявляется желтухой, холеемией, ахолией, диспептическими расстройствами [2–4].*

### ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

Финалом прогрессирующей печеночной недостаточности является кома, которая характеризуется потерей сознания, подавлением или значительным снижением выраженности рефлексов и расстройствами жизнедеятельности организма (включая нарушения дыхания и кровообращения), чреватыми смертью [2–4].

### Виды печеночной комы

В зависимости от причины возникновения печеночной комы выделяют две основных ее разновидности:

- *шунтовую (обходную) вследствие нарушения (вплоть до прекращения) кровотока по портальным венам, например при портальной гипертензии, в связи с чем токсические вещества (избыток продуктов нормального обмена веществ, например аммиака, фенолов или скатолов; вещества, образующиеся в результате нарушения метаболизма, например липидные перекисные соединения, ряд альдегидов; экзогенные соединения, в норме обезвреживаемые гепатоцитами, например метанол, продукты метаболизма этанола; отдельные лекарственные средства — цитостатики, гликозиды) не инактивируются в гепатоцитах и остаются в общем кровотоке. Такие вещества минуя печень по портокавальным анастомозам и, находясь в циркулирующей крови, оказывают повреждающее действие на ткани и органы;*
- *паренхиматозную (печеночно-клеточную) кому, причиной которой наиболее часто является эндогенная интоксикация организма в связи с повреждением и гибелью значительной массы печени (например, при ее травме, некрозе, удалении). В результате этого нарушаются все функции печени. Наибольшее патогенное значение при этом имеет утрата ее дезинтоксикационной функции.*

### Патогенез печеночных ком

Основные факторы патогенеза печеночных ком представлены на рис. 5.

*К числу общих ключевых звеньев патогенеза печеночных ком относят [1, 2, 6]:*

- гипогликемию: является результатом нарушения гликогенеза и гликогенолиза;
- ацидоз (метаболический, на финальных стадиях комы могут дополнительно развиваться респираторный и выделительный ацидоз);
- дисбаланс ионов в клетках, интерстициальной жидкости и в крови (в крови нарастает  $[K^+]$ , в клетках —  $[Na^+]$ ,  $[Ca^{2+}]$ ,  $[H^+]$ );
- интоксикацию организма — эндотоксинемию (особенно продуктами белкового и липидного метаболизма, а также непрямым билирубином, что обусловлено нарушением его трансформации и конъюгации с глюкуроновой кислотой);
- нарушение центральной, органно-тканевой и микрогемодинамики как следствие сердечной недостаточности, изменения тонуса артериол, развития феномена сладжа;
- полиорганную недостаточность: раньше всего и наиболее выражено нарушаются функции сердца, дыхательного и сердечно-сосудистого центров. Последнее может привести к смешанной гипоксии, прекращению сердечной деятельности, дыхания и смерти пациента.

### ЖЕЛТУХА

Многие формы патологии печени начинаются и/или сопровождаются желтухой.

Желтуха характеризуется избыточным содержанием в крови и интерстициальной жидкости компонентов желчи (включая желчные пигменты), а также желтушным окрашиванием кожи, слизистых оболочек и мочи [1, 2].

Развитие желтухи обусловлено расстройствами желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Эти расстройства могут характеризоваться развитием синдрома холемии, холестаза, ахолии, желчнокаменной болезни [1–4].

Все виды желтух объединены одним признаком — гипербилирубинемией. Именно от нее зависит яркость окраски кожи и слизистых оболочек: от светло-лимонной до оранжево-желтой, зеленой или оливково-желтой (пожелтение кожи и склер начинается при концентрации билирубина более 26 ммоль/л) [2–4].

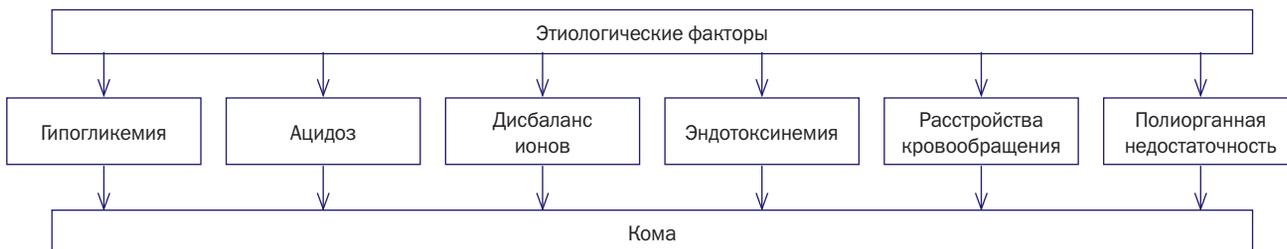
Метаболизм билирубина представлен на рис. 6.

### Виды желтух

*По этиопатогенезу дифференцируют механическую, паренхиматозную и гемолитическую желтухи [2–4].*

Нарушения обмена желчных пигментов наблюдаются при расстройствах функций гепатоцитов (развивается паренхиматозная желтуха), внепеченочных формах патологии (например, при выраженном гемолизе эритроцитов возникает гемолитическая желтуха), а также при нарушениях оттока желчи от печени (развивается механическая желтуха).

**Рис. 5.** Основные факторы патогенеза печеночных коматозных состояний [2]  
**Fig. 5.** The main factors of hepatic coma pathogenesis [2]



В общем виде выделяют две группы желтух — печеночные и внепеченочные (рис. 7) [1–3]:

- печеночные желтухи (печеночно-клеточные, паренхиматозные и энзимопатические) возникают при первичном повреждении гепатоцитов;
- непеченочные желтухи первично не связаны с повреждением гепатоцитов; к ним относят гемолитические (надпеченочные) и механические (подпеченочные) желтухи [1, 4, 6].

### Печеночно-клеточные желтухи

Причинами их могут быть инфекционные и неинфекционные факторы [2–4].

К *инфекционным причинам* относят вирусы, бактерии, плазмодии, к *неинфекционным* — органические и неорганические гепатотоксические вещества (например, четыреххлористый углерод, этанол, парацетамол и др.), гепатотропные иммуноглобулины, гепатотоксические лимфоциты и макрофаги, новообразования.

Печеночная желтуха новорожденных может возникать вследствие нарушения функциональной дифференцировки печени. Развивающаяся при этом гипербилирубинемия временна и умеренно выражена. Это состояние нередко наблюдается у недоношенных детей [2–4].

Характер и выраженность нарушений функций при печеночно-клеточных желтухах зависят от степени альтерации и массы поврежденных гепатоцитов. В значительной части случаев повреждение, начинаясь с изменения структуры клеточных мембран и/или подавления активности ферментов, нарастает и может завершиться деструкцией печеночных клеток [2, 3, 5]. В любом случае при повреждении паренхимы печени происходят расстройства желчеобразования и желчевыведения.

Характер расстройств и степень их выраженности на разных этапах (стадиях) патологического процесса (следовательно — выраженности желтухи) различны.

### Стадии печеночно-клеточной желтухи [2–4]

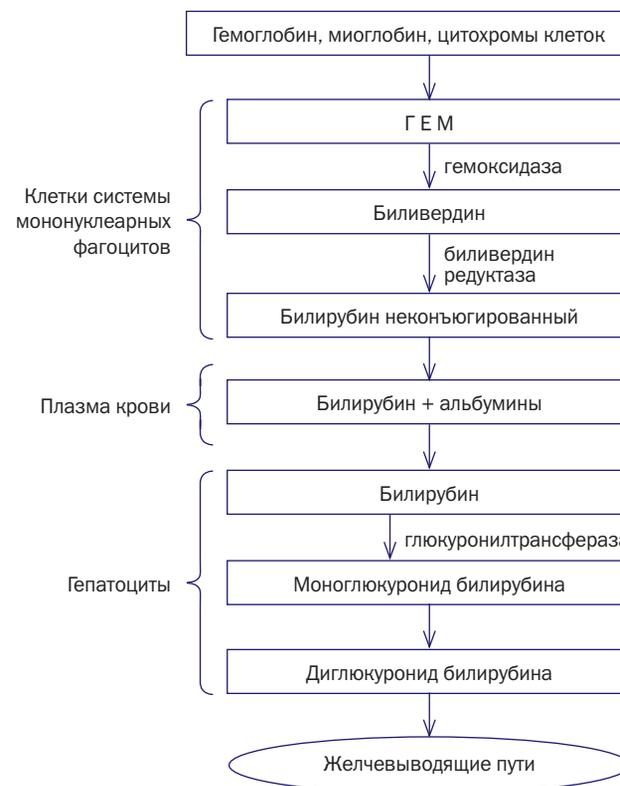
1. Первая стадия (преджелтушная; рис. 8) характеризуется повреждением и снижением активности ферментов, разрушающих уробилиноген [2, 5, 6]. Проявляется эта стадия:

- уробилиногемией и уробилиногенурией;
- альтерацией мембран гепатоцитов, повышением их проницаемости и выходом в интерстиций и кровь компонентов цитоплазмы (характеризуется ферментемией, когда в крови увеличивается активность трансаминаз — АЛТ и АСТ, а также других печеночных ферментов, и гиперкалиемией вследствие повреждения большого числа гепатоцитов);
- снижением активности глюкуронилтрансферазы (проявляется уменьшением образования прямого билирубина и, как следствие, содержания стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах).

Рис. 7. Виды желтух по происхождению [1, 2]  
Fig. 7. Types of jaundice by origin [1, 2]



Рис. 6. Основные этапы метаболизма билирубина [1, 2]  
Fig. 6. The main stages of bilirubin metabolism [1, 2]



2. Вторая стадия (желтушная; рис. 9) характеризуется дальнейшим усугублением альтерации гепатоцитов и их ферментов [1, 5, 6], что приводит к нарушению работы «билирубинового конвейера» (цитоплазматический белок гепатоцитов — лигандин и глюкуронилтрансфераза). Лигандин способствует транспорту желчных пигментов из региона гепатоцита, обращенного к кровеносному капилляру, в регион, прилежащий к желчному капилляру. Расстройство этого механизма в совокупности с повреждением мембран клеток обуславливает нарушение однонаправленного транспорта билирубина. Проявляется вторая стадия печеночно-клеточной желтухи выходом прямого билирубина в кровь и развитием билирубинемии, фильтрацией прямого билирубина почками и его экскрецией с мочой, попаданием компонентов желчи в кровь и развитием холемии [1, 2, 4].
3. Третья стадия (рис. 10) характеризуется [2, 4, 6]:
- прогрессирующим снижением активности глюкуронилтрансферазы гепатоцитов, что приводит к

**Рис. 8.** Основные звенья патогенеза и проявления первой стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 8.** The main links of pathogenesis and manifestations of the first stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



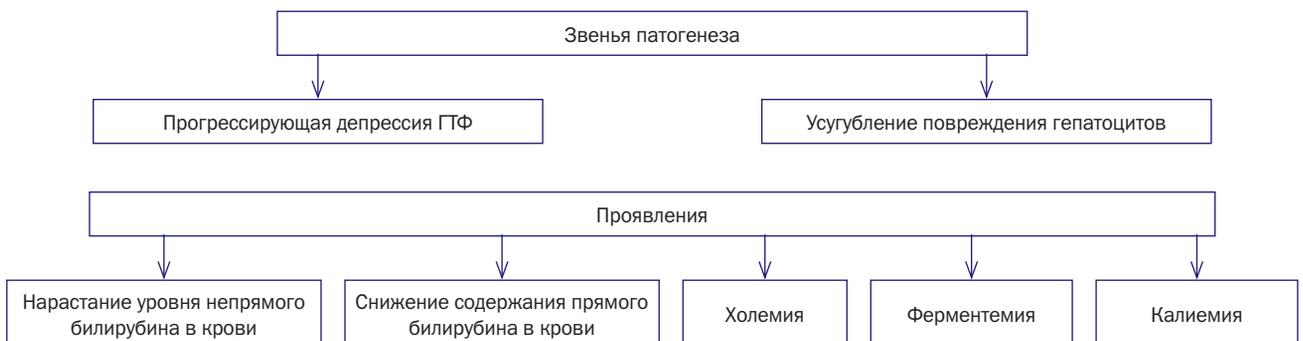
Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

**Рис. 9.** Основные звенья патогенеза и проявления второй стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 9.** The main links of pathogenesis and manifestations of the second stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

**Рис. 10.** Основные звенья патогенеза и проявления третьей стадии печеночно-клеточной желтухи [1, 2]  
**Fig. 10.** The main links of pathogenesis and manifestations of the third stage of hepatocellular jaundice [1, 2]



Примечание. ГТФ — глюкуронилтрансфераза.  
 Note. ГТФ — glucuronyltransferase.

нарушению трансмембранного переноса конъюгированного билирубина в гепатоциты и торможению процесса глюкуронизации билирубина (проявляется нарастанием уровня непрямого билирубина в крови; уменьшением содержания в крови прямого билирубина вследствие подавления реакции глюкуронизации и снижением в этой связи концентрации стеркобилиногена в крови, моче и экскрементах; уменьшением содержания уробилиногена вплоть до полного исчезновения в крови и, как результат, в моче, что является следствием малого поступления прямого билирубина в желчевыводящие пути и кишечник);

- усугублением повреждения структур и ферментов гепатоцитов, что проявляется нарастанием холемии, сохранением степени ферментемии и гиперкалиемии, прогрессированием печеночной недостаточности, чреватой развитием комы.

### Энзимопатические желтухи

Выделяют две группы энзимопатических желтух — наследуемые (первичные) и приобретенные (вторичные) [1, 2].

#### Наследуемые (первичные) энзимопатические желтухи

Первичные энзимопатии гепатоцитов развиваются при генных дефектах их ферментов и некоторых белков, обеспечивающих метаболизм пигментного обмена в них. Первичные (наследуемые) желтухи характерны именно для детей, так как проявляют себя уже в раннем возрасте или в период новорожденности [2, 3, 6]. К таким наследуемым желтухам относят:

- 1) синдром Криглера–Найяра: наследуется по аутосомно-рецессивному типу; патогенетической основой его развития является недостаточное образование билирубинглюкуронида (прямого билирубина) из непрямого билирубина вследствие выраженной недостаточности фермента глюкоронилтрансферазы. У детей этот синдром проявляется наследуемой негемолитической желтухой; при тяжелых формах развиваются пораже-

ния головного мозга по типу ядерной желтухи. Дети часто погибают в первые месяцы и годы жизни. При выживании детей повышенный уровень билирубина сохраняется на всю жизнь [1, 2, 6];

- 2) синдром Жильбера: наследуется по аутосомно-доминантному типу и также относится к наследуемой семейной негемолитической желтухе (аналогично синдрому Криглера–Найяра) [1, 2, 6]. При синдроме Жильбера наблюдается снижение активности глюкоронилтрансферазы I примерно на 25%, в связи с чем этому типу свойственны более легкая форма течения с отсроченным временем дебюта (чаще манифестирует в возрасте 15–25 лет), без тяжелого поражения головного мозга в форме ядерной желтухи. В патогенезе имеет место нарушение захвата билирубина печеночной клеткой;
- 3) синдром Дабина–Джонсона представляет собой наследственный пигментный гепатоз [2, 4, 6], обусловленный нарушением транспорта билирубина из гепатоцитов в желчь вследствие мутации гена белка, отвечающего за гепатобилиарный перенос билирубина;
- 4) синдром Ротора сходен по патогенезу с синдромом Дабина–Джонсона, но в отличие от него сопровождается экскрецией копропорфина (промежуточный продукт обмена гема и билирубина) с мочой [1, 2, 6]. Основные проявления наследуемых желтух представлены на рис. 11.

#### Приобретенные (вторичные) энзимопатические желтухи

Приобретенные (вторичные) нарушения свойств ферментов, участвующих в метаболизме желчных пигментов и синтезе компонентов мембран гепатоцитов, развиваются вследствие интоксикации организма, особенно гепатотропными ядами (например, этанолом или четыреххлористым углеродом), некоторыми лекарственными средствами (например, парацетамолом, левомецетином), веществами для холецистографии, а также в связи с инфекционными поражениями печени (например, вирусами, бактериями, их эндо- и экзотоксинами), поврежде-

Рис. 11. Наиболее частые виды энзимопатических желтух [1, 2]  
Fig. 11. The most common types of enzyme jaundice [1, 2]



ниями гепатоцитов антителами, цитотоксическими лимфоцитами и макрофагами.

**Внепеченочные желтухи:** к ним относят гемолитическую и механическую желтухи [2, 4, 6].

1. Гемолитическая желтуха (причины и проявления гемолитических желтух представлены на рис. 12). К группе гемолитических желтух относят желтуху новорожденных. Выделяют две разновидности желтухи новорожденных — физиологическую и патологическую [1–3].

— *Физиологическая желтуха (icterus neonatorum)*

Физиологическая желтуха наблюдается у 30–50% детей [2–4]. Характеризуется разрушением эмбриональных эритроцитов у здоровых новорожденных, появляется на 2–5-й день жизни ребенка и исчезает на 7–10-й. Механизмы развития желтухи заключаются в том, что новорожденный ребенок продуцирует непрямого билирубин в 3 раза больше, чем взрослый человек (за счет распада эмбриональных эритроцитов). Однако гепатоциты печени новорожденного не способны полностью связывать его из-за недостатка фермента, обеспечивающего конъюгацию пигмента. Такая физиологическая желтуха отражает временно сниженную способность печени детей в образовании билирубина [1, 2, 6].

— *Патологическая желтуха*

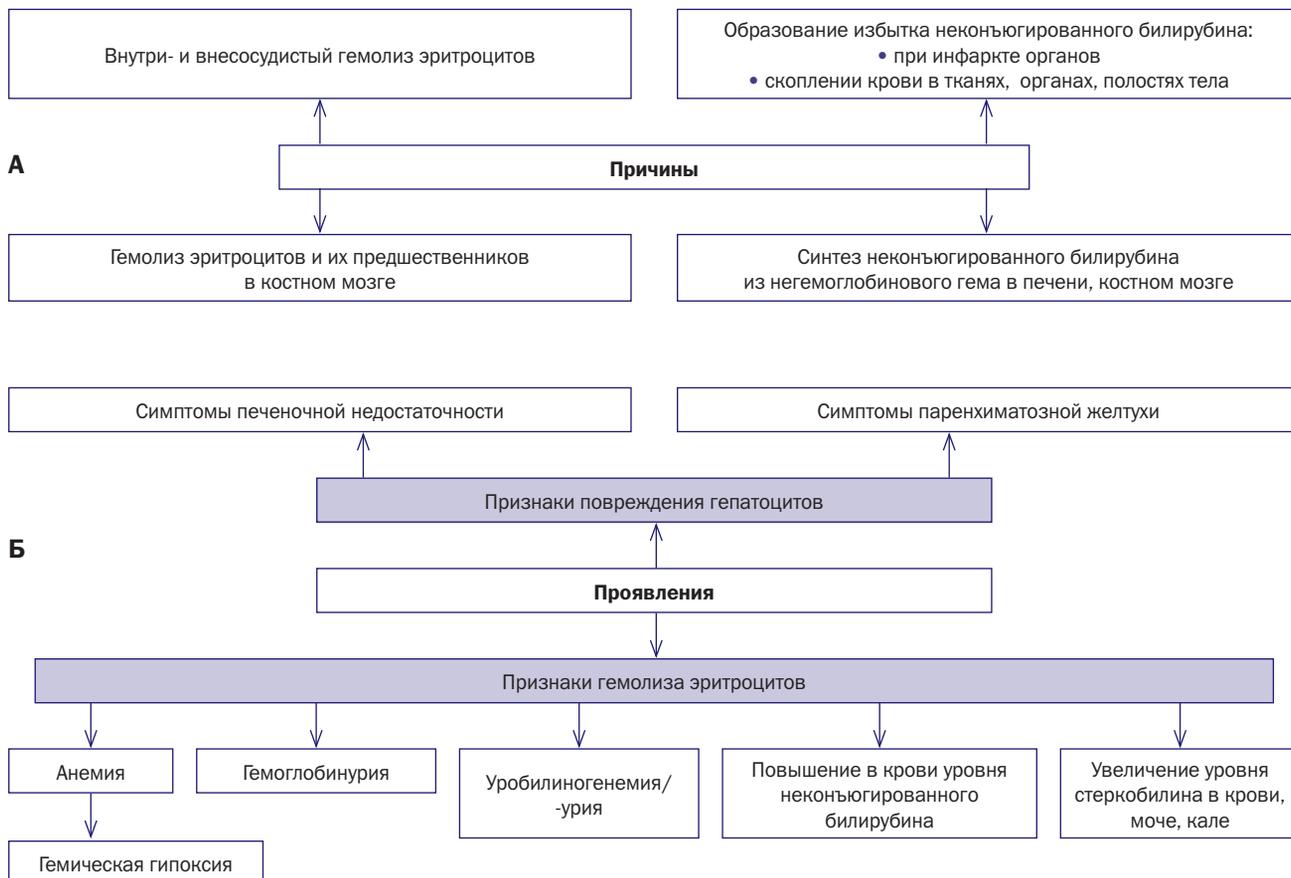
Патологическая форма желтухи проявляется гемолитической болезнью новорожденных при резус-конфликтной беременности [2–4]: в организме резус-отрицательной матери образуются антитела против резус-положительных эритроцитов плода. Возникает иммуно-

генный гемолиз, который в период новорожденности может сопровождаться желтухой с увеличением в крови уровня непрямого — очень токсичного — билирубина, вызывающего значительные нарушения функций нейронов центральной нервной системы [1, 2, 6]. В этих условиях может развиваться ядерная желтуха. Ядерная желтуха новорожденных патоморфологически характеризуется желтым билирубиновым прокрашиванием ядер ствола мозга и мозжечка. Этот термин используют одинаково часто для описания как ранних, так и отдаленных проявлений билирубиновой энцефалопатии. При билирубиновой энцефалопатии наблюдаются нарушения деятельности центральной нервной системы, вызванные токсическим действием билирубина на базальные ганглии и различные ядра мозга. При этом нарушается физическое и интеллектуальное развитие ребенка, в дальнейшем у него может развиваться слабоумие [1, 2, 5].

В генезе гипербилирубинемии имеет значение не только активный гемолиз эритроцитов, но и способность печени конъюгировать билирубин. При незрелости конъюгационных систем печени и быстро прогрессирующем гемолизе эритроцитов билирубин может достигать высоких цифр, поражая все органы и системы (печень, почки, легкие, сердце), но большую опасность имеет повреждение головного мозга — серого вещества коры и подкорковых ядер (гиппокампа, миндалин мозжечка, ядер зрительного бугра, дна IV желудочка, ядер оливы, зубчатого ядра и др.), обуславливающее развитие ядерной желтухи [1, 2, 4]. Высокий уровень свободного неконъюгированного билирубина в сыворотке крови обеспечивает его проникновение через гематоэнцефалический

**Рис. 12.** Основные причины (А) и проявления (Б) надпеченочных (гемолитических) желтух [1, 2]

**Fig. 12.** The main causes (A) and manifestations (B) of cythemolytic (hemolytic) icterus [1, 2]



барьер с дальнейшим накоплением в центральной нервной системе и последующим проявлением токсического действия. Повышают токсичность неконъюгированного билирубина такие факторы, как гипоксия, ацидоз, гипогликемия, гипоальбуминемия, охлаждение, инфекции, а также поступление в организм веществ, конкурирующих с билирубином за места для прочного связывания на альбумине (например, незэтерифицированные жирные кислоты, ряд лекарственных препаратов — сульфаниламиды, анальгетики, противовоспалительные средства и др.) [1, 2, 6]. До 30% доношенных новорожденных развивают ядерную желтуху при показателе билирубина 428–496 мкмоль/л и до 70% — при 518–684 мкмоль/л; для недоношенных детей III–IV степени критической становится отметка ~171 мкмоль/л. Патологическому процессу способствуют высокое содержание ганглиозидов и сфингомиелина, к которым неконъюгированный билирубин имеет большое сродство; сниженная способность выведения из цереброспинальной жидкости билирубина; повышенная проницаемость стенок капилляров; отсутствие специфического белка, связывающего в цитоплазме гепатоцита билирубин, — лигандина; низкая активность билирубиноксигеназной системы, обеспечивающей нетоксичность желчного пигмента. Разрушительное действие неконъюгированного билирубина связано с гибелью клеток, демиелинизацией периферических нервных волокон нейронов, некротическими изменениями в почках, кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках; другие органы менее подвержены токсическому влиянию непрямого билирубина. Токсичность неконъюгированного билирубина проявляется в случае, когда он не связан с альбумином плазмы крови и потому легко проникает за пределы кровяного русла. Достаточная обеспеченность альбумином предупреждает поражение мозга, которое может развиваться при уровне билирубина, значительно превышающем критический [2–4].

Клинически гемолитическая болезнь проявляется отечным, желтушным и анемическим вариантом болезни у новорожденного либо внутриутробной смертью плода [3, 4, 6].

У детей имеются некоторые особенности функций желчеобразования, желчеотделения и желчевыделения, что влияет на тяжесть состояния и симптоматику при желтухе [3, 4, 6]. Процесс образования желчи у детей

протекает менее интенсивно. Детская желчь отличается по своему составу от желчи взрослого человека: она содержит больше слизи, воды, желчных пигментов, меньше — желчных кислот, холестерина и солей. Таурохолевая кислота образуется в печени как соединение холевой кислоты и таурина и поэтому относится к так называемым парным кислотам. Кроме таурина холевая кислота также конъюгирует с глицином, в результате чего возникает другая парная кислота — гликохолевая. В детской желчи преобладает содержание таурохолевой кислоты над гликохолевой, что имеет существенное значение, так как таурохолевая кислота обладает меньшей токсичностью и более сильным антисептическим действием. В связи с меньшей токсичностью таурохолевой кислоты, содержащейся в желче ребенка, клинические проявления синдрома холемии у детей менее выражены [2, 3, 6].

2. Механическая желтуха (подпеченочная, застойная, обтурационная) возникает вследствие стойкого нарушения выведения желчи по желчным капиллярам (что приводит к внутрипеченочному холестазу), желчным протокам и из желчного пузыря. Две последние группы причин вначале приводят к внепеченочному (подпеченочному) холестазу, а при хроническом действии — и к внутрипеченочному [1, 2, 6].

Наиболее частыми факторами, приводящими к внутрипеченочному и внепеченочному холестазу, являются [1, 2]:

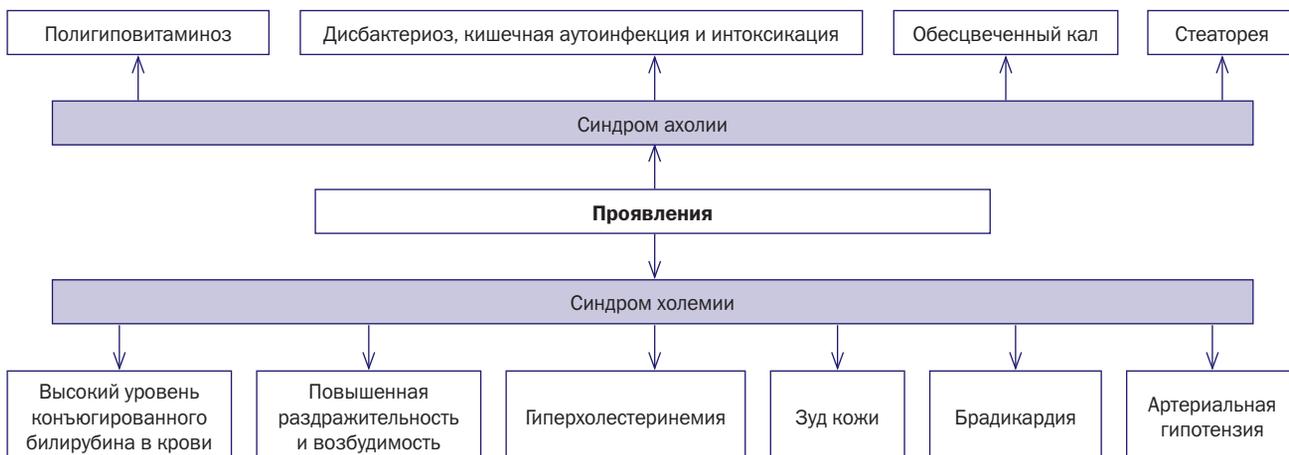
- закрывающие желчевыводящие пути изнутри (например, конкременты, опухоли, паразиты, гранулематозная ткань при билиарном циррозе);
- сдавливающие желчные пути снаружи (например, новообразования головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка; рубцовые изменения ткани вокруг желчевыводящих путей; увеличенные лимфоузлы);
- нарушающие тонус и снижающие моторику стенок желчевыводящих путей (дискинезии).

Указанные и другие факторы обуславливают повышение давления в желчных капиллярах, перерастяжение (вплоть до микроразрывов) и повышение проницаемости стенок желчеотводящих путей, диффузию компонентов желчи в кровь. При этом развивается билиарный гепатит [1, 2, 4].

Механическая желтуха у детей часто возникает при дисфункции желчевыводящей системы и желчнокаменной болезни.

**Рис. 13.** Основные проявления подпеченочных (механических) желтух [1, 2]

**Fig. 13.** The main manifestations of obstructive (post-hepatic) jaundice [1, 2]



У новорожденных причиной механической желтухи может стать атрезия желчных путей — тяжелый порок развития, который может быть связан с перенесенными заболеваниями билиарной системы внутриутробно. Ребенок рождается с желтухой, или она появляется в первые дни, интенсивно нарастая: кал обесцвечен, моча темная, затем увеличиваются печень и селезенка, появляется расширение венозной сети на животе, печень становится очень плотной [1, 3, 4].

Для механической желтухи характерно развитие холемии и ахолии (рис. 13) [1, 2, 6].

#### *Синдром холемии («желчекровие»)*

Холемия — комплекс расстройств, обусловленных появлением в крови компонентов желчи, главным образом желчных кислот (гликохолевой, таурохолевой и др.), прямого билирубина и холестерина [2–4].

Признаки холемии [1, 6]:

- высокая концентрация конъюгированного билирубина в крови (с развитием желтухи) и, как следствие, в моче (в сочетании с желчными кислотами), что придает моче темный цвет;
- гиперхолестеринемия: избыток холестерина поглощается макрофагами и накапливается в виде ксантом (в коже кистей, предплечий, стоп) и/или ксантелазм (в коже вокруг глаз);
- зуд кожи вследствие раздражения желчными кислотами нервных окончаний;
- артериальная гипотензия в результате снижения базального тонуса гладкомышечных клеток артериол, адренореактивных свойств рецепторов сосудов и сердца, повышения тонуса бульбарных ядер блуждающего нерва под действием жирных кислот;
- брадикардия: развивается вследствие прямого тормозного влияния желчных кислот на клетки синусно-предсердного узла;
- повышенная раздражительность и возбудимость пациентов в результате снижения активности тормозных нейронов коры больших полушарий под действием компонентов желчи;
- депрессия, нарушение сна и бодрствования, повышенная утомляемость (развивается при хронической холемии).

#### *Синдром ахолии*

Ахолия — состояние, характеризующееся значительным уменьшением или прекращением поступления желчи в кишечник, сочетающееся с нарушением полостного и мембранного пищеварения [1, 2].

Признаки ахолии [1, 6]:

- стеаторея — потеря организмом жиров с экскрементами в результате нарушения эмульгирования, переваривания и усвоения жира в кишечнике в связи с дефицитом желчи;
- дисбактериоз;
- кишечная аутоинфекция и интоксикация: как и при дисбактериозе, отсутствует бактерицидное и бактериостатическое действие желчи, что активизирует процессы гниения и брожения в кишечнике и обуславливает развитие метеоризма;
- полигиповитаминоз (в основном за счет дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е, К). Дефицит указанных витаминов приводит к нарушению сумеречного зрения, деминерализации костей с развитием остеопороза и переломов, снижению эффектив-

ности системы антиоксидантной защиты тканей, развитию геморрагического синдрома;

- обесцвеченный кал вследствие уменьшения или отсутствия желчи в кишечнике.

#### *Дисфункция желчевыводящей системы*

Дисфункция желчевыводящей системы у детей занимает 2-е место среди болезней желудочно-кишечного тракта. Частота возникновения гипомоторных дискинезий желчного пузыря у детей варьирует от 40 до 99% [2, 3, 6].

Наиболее частыми причинами формирования у детей дисфункции желчевыводящей системы, в частности билиарного тракта, являются общий невроз, дизэнцефальный вегетативный криз, вирусный гепатит, инфекции, интоксикации. Холецистэктомия является пусковым фактором дисфункции сфинктера Одди. При удалении желчного пузыря нарушаются депонирование желчи и регуляция моторики сфинктера Одди [2, 3, 6]. Свободное, постоянное выделение желчи в двенадцатиперстную кишку провоцирует развитие дуоденита, повышение частоты дуоденогастральных рефлюксов, стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта. Дискинезии двенадцатиперстной кишки, особенно по гипертоническому типу, часто вызывают спастическое сокращение сфинктера Одди, препятствуя нормальному оттоку желчи [1, 3, 6].

Симптоматика дисфункции желчевыводящей системы включает утомляемость, раздражительность, плаксивость, снижение работоспособности у школьников, а в зависимости от типа личности ребенка — двигательную расторможенность или, напротив, гиподинамию. Ребенка беспокоят чувство тяжести в эпигастральной области, тошнота, рвота, отрыжка, горечь во рту, изменение частоты стула, потливость, сердцебиение и другие нарушения, свойственные несвоевременному выделению желчи в двенадцатиперстную кишку.

Функциональные нарушения билиарного тракта детей тесно взаимосвязаны с вегетативными дисфункциями, вследствие чего манифестируют в дошкольном возрасте, прогрессируют в раннем школьном периоде, а в возрасте старше 10 лет приобретают стабильную форму болезни [3, 4, 6].

#### *Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)*

В развитии холелитиаза у детей важное значение придают наследственным факторам — врожденному нарушению обмена фосфолипидов, снижению активности лецитин-холестерил-ацетилтрансфераз, дефекту липопротеина, где главная роль принадлежит генам и белкам-транспортерам (участие во внутрипеченочной экскреции желчи в каналы), а также генам, детерминирующим липидный состав крови и желчи (антигены гистосовместимости I класса — В12 и В18) [3, 4, 6].

В развитии холелитиаза велика роль аномалий развития желчевыводящей системы, приводящих к застою желчи не только в пузыре, но и во внутрипеченочных желчных ходах. Формирование камней обусловлено также особенностями питания детей (употребление жиров, легкоусвояемых белков и углеводов; дефицит витаминов, свежих овощей и фруктов). Снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта приводит к метаболическим и структурным повреждениям клеточных органов, гепатоцитов и печени в целом. Желчь приобретает литогенные свойства, в связи с чем возможен как врожденный, так и приобретенный характер камнеобразования. Другими факторами образования камней

у детей являются гиподинамия с нарушением внешнесекреторной функции печени, пассажа желчи и гипотонией желчного пузыря, невротизирующие условия школьной программы, а также детский алкоголизм, активное/пассивное курение, токсикомании. В патогенезе желчнокаменной болезни у детей существенную роль играет изменение соотношения желчных кислот и других компонентов желчи. В механизме образования холестериновых желчных камней ведущее значение имеет нарушение циркуляции холестерина, желчных кислот, гиперсекреция мукоидных субстанций, снижение эвакуаторной функции желчного пузыря. При пигментном литогенезе основное значение имеет высокая концентрация неконъюгированного билирубина в желчи. Формированию пигментных камней в детском возрасте способствует постепенное накопление в желчи меди и железа: оба микроэлемента образуют прочные соединения с высокомолекулярными белками и свободным билирубином желчи. Черные конкременты встречаются при гемолитических желтухах, тиреотоксикозах, коричневые — при вторичном инфицировании желчных путей [3, 4, 6].

Диспепсическая форма — наиболее частый клинический вариант желчнокаменной болезни в детском возрасте, при этом клиническая картина не имеет характерных для взрослых пациентов симптомов, наблюдающихся при обострении калькулезного холецистита желчнокаменной болезни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология*. — М.: ГЭОТАР-Мед; 2012. — Т. 2. — С. 257–274. [Litvitsky PF. *Pathophysiology*. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Med; 2012. pp. 257–274 (In Russ).]
2. Литвицкий П.Ф. *Клиническая патофизиология*. — М.; 2015. — С. 213–240. [Litvitsky PF. *Klinicheskaya pathophysiology*. Moscow; 2015. pp. 213–240. (In Russ).]
3. *Педиатрия. Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — Т. 1. — С. 823–835. [Pediatriya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 1. pp. 823–835. (In Russ).]
4. *Педиатрия. Национальное руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — Т. 2. — С. 570–584. [Pediatriya. *Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. pp. 570–584. (In Russ).]
5. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. *Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану*. Пер. с англ / Под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. — М.:

Следует обратить внимание, что пожизненную профилактику гиперлипидемии, гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии и ожирения обеспечивает естественное вскармливание ребенка [4, 6]: в женском молоке много таурина, улучшающего всасывание липидов, повышающего секрецию желчных кислот, снижающего скорость секреции холестерина, обладающего протективным эффектом в отношении образования холестериновых камней.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

П. Ф. Литвицкий <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Л. Д. Мальцева <http://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

О. Л. Морозова <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Логосфера; 2016. — Т.2. — С. 945–1011. [Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Translated from English. Ed by Kogan E.A., Serov R.A., Dubova E.A., Pavlov K.A. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. pp. 945–1011. (In Russ).]

6. Мальцева Л.Д., Дьячкова С.Я., Карпова Е.Л. *Патология. Учебник для фармацевтических факультетов*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 422–434. [Maltseva LD, Diachkova SYa, Karpova EL. *Patologiya. Uchebnik dlya farmatsevticheskikh fakultetov*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. pp. 422–434. (In Russ).]

7. Литвицкий П.Ф. *Алгоритмы образовательных модулей по клинической патофизиологии (профессиональные задачи и тестовые задания)*. — М.: Практическая медицина; 2015. — С. 302–313. [Litvitsky PF. *Algorithmy obrazovatel'nykh modulei po klinicheskoi patofiziologii (professional'nye zadachi i testovye zadaniya)*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. pp. 302–312. (In Russ).]

#### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ [7]

##### ЗАДАЧА 1

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Активность увеличена	-	-
АСТ	Активность увеличена	-	-
Билирубин общий	1,5 мг%	-	-
Билирубин прямой	0,5 мг%	Следы	-
Уробилиноген(ин)	Обнаружен	Обнаружен	-
Стеркобилиноген(ин)	Норма	Норма	Норма
Желчные кислоты	Нет	Нет	Нет

Примечание. К задачам 1–3: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

**ЗАДАЧА 2**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Активность увеличена	-	-
АСТ	Активность увеличена	-	-
Билирубин общий	2,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	1,4 мг%	Обнаружен	-
Уробилиноген(ин)	Следы	Следы	-
Стеркобилиноген(ин)	Следы	Следы	Значительно уменьшен
Желчные кислоты	Обнаружены	Обнаружены	Нет

**ЗАДАЧА 3**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
АЛТ	Норма	-	-
АСТ	Норма	-	-
Билирубин общий	2,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	1,4 мг%	Обнаружен	-
Уробилиноген(ин)	Нет	Нет	-
Стеркобилиноген(ин)	Нет	Нет	Нет
Желчные кислоты	Обнаружены	Обнаружены	-

**ЗАДАЧА 4**

Показатель	Кровь	Моча	Экскременты
Билирубин общий	3,4 мг%	-	-
Билирубин прямой	0,2 мг%	Нет	-
Уробилиноген(ин)	В большом количестве	В большом количестве	-
Стеркобилиноген(ин)	Увеличен	Увеличен	Увеличен
Желчные кислоты	Нет	Нет	-

**СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ К ЛЕКЦИИ [7]****ЗАДАЧА 1**

Пациент С., 17 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в правом подреберье постоянного характера, диспептические расстройства, общую слабость, быструю утомляемость. В трехлетнем возрасте С. перенес желтуху неизвестной этиологии. При осмотре: кожные покровы и склеры желтушны; печень увеличена, при пальпации — мягкая, безболезненная. Селезенка значительно увеличена. Кал обычного цвета. Анализ крови: лейкоциты  $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без особенностей; СОЭ 6 мм/ч; общий белок 8 г%, альбумин 5,2 г%, общий билирубин 5,8 мг%, глюкоза 115 мг%.

**ВОПРОСЫ**

1. Какие расстройства системы пищеварения имеются у С.? Каковы их причины?
2. Может ли желтушное окрашивание кожи не сопровождаться кожным зудом?
3. Могут ли диспептические расстройства, желтуха, увеличение печени быть патогенетически взаимосвязаны?
4. Можно ли утверждать, что у С. нарушены функции печени? Если да, то какие?

5. Какие дополнительные данные Вам необходимы для уточнения Вашего заключения о форме патологии и ее патогенезе у С.?
6. Можно ли с учетом дополнительных данных исключить поражение печени?
7. Какой тип желтухи развился у С., и каково ее происхождение?

**ЗАДАЧА 2**

Пациент К., 18 лет, доставлен в клинику машиной скорой медицинской помощи. При поступлении: пассивен, заторможен, апатичен, не всегда сразу и адекватно отвечает на вопросы. Язык обложен. Температура  $36,5^\circ\text{C}$ . Кожные покровы и слизистые оболочки желтушны, на коже верхней части туловища — телеангиэктазии; выявлена эритема ладоней. Живот увеличен за счет асцитной жидкости. Отеки нижних конечностей. Граница левого желудочка сердца расширена. Артериальное давление (АД) 160/95 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 90, пульс ритмичный.

Общий анализ крови: Hb 108 г/л; эритроциты  $4,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,8 \times 10^{12}$ /л; СОЭ 35 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: общий билирубин 7,1 мг%; глюкоза 80 мг%; кетоновые тела выше нормы; содержание мочевины снижено; протромбиновый индекс понижен; активность холинэстеразы снижена.

Австралийский антиген не обнаружен.

### ВОПРОСЫ

1. Каковы механизмы развития изменений кожных сосудов и стойкой эритемы ладоней у К.? Какие еще симптомы обусловлены этим же эффектом?
2. Каковы причины портальной гипертензии и асцита? Какова роль асцита во вторичных нарушениях функций организма?
3. Есть ли у К. признаки печеночной недостаточности? Если да, то какие и каков механизм их развития?
4. Есть ли основания допускать у К. сахарный диабет/острый гепатит/цирроз печени? Если да/нет, то почему?

### ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ [7]

Примечание. (1) — в круглых скобках рядом с вопросами указано число правильных ответов.

#### 1. Для печеночной комы характерны: (4)

- 1) снижение содержания ионов аммония и аммиака в крови
- 2) повышение содержания ионов аммония и аммиака в крови
- 3) повышение содержания аминокислот в крови
- 4) снижение содержания аминокислот в крови
- 5) снижение содержания мочевины в крови и в моче
- 6) повышение содержания мочевины в крови и в моче
- 7) повышение содержания свободного (непрямого) билирубина в крови
- 8) понижение содержания свободного (непрямого) билирубина в крови

#### 2. Для нарушений белкового обмена при печеночной недостаточности характерны: (5)

- 1) уменьшение содержания протромбина и фибриногена в крови
- 2) уменьшение содержания аммиака и ионов аммония в крови
- 3) увеличение содержания аммиака и ионов аммония в крови
- 4) уменьшение содержания мочевины в крови и в моче
- 5) гипоаминоацидемия
- 6) гиперпротеинемия
- 7) диспротеинемия
- 8) гипопропротеинемия

#### 3. Уробилинурия наблюдается при желтухе: (2)

- 1) гемолитической
- 2) гепатоцеллюлярной
- 3) механической
- 4) всех, указанных выше

#### 4. Непрямой (свободный) билирубин появляется в моче при желтухе: (1)

- 1) механической
- 2) гепатоцеллюлярной
- 3) гемолитической
- 4) отсутствует при всех выше перечисленных

#### 5. При прекращении или существенном уменьшении поступления желчи в кишечник наблюдаются: (3)

- 1) усиление моторики кишечника
- 2) ослабление моторики кишечника
- 3) уменьшение всасывания витаминов А, D, Е, К
- 4) уменьшение всасывания витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С
- 5) усиление пристеночного расщепления жиров
- 6) усиление гниения белков в кишечнике
- 7) усиление секреции поджелудочной железы
- 8) усиление эмульгирования жиров

#### 6. Тотальной печеночной недостаточности свойственны: (5)

- 1) увеличение содержания протромбина в крови
- 2) гипогликемия натощак
- 3) гипергликемия натощак
- 4) гипербилирубинемия
- 5) гипопропротеинемия
- 6) диспротеинемия
- 7) гиперонкия крови
- 8) гипоонкия крови

#### 7. Одним из способов предотвращения развития комы при печеночной недостаточности является ограничение в диете: (1)

- 1) углеводов
- 2) жиров
- 3) белков
- 4) жидкости
- 5) солей

#### 8. Для печеночной недостаточности характерны: (3)

- 1) гипогликемия при длительных физических нагрузках
- 2) усиление глюконеогенеза
- 3) алиментарная гипергликемия
- 4) гипогликемия натощак

#### 9. Для холемии характерны: (4)

- 1) артериальная гипертензия
- 2) артериальная гипотензия
- 3) гипорефлексия
- 4) брадикардия
- 5) гиперрефлексия
- 6) кожный зуд
- 7) тахикардия

#### 10. Для ахолии характерны: (5)

- 1) усиление всасывания витамина К
- 2) понижение свертываемости крови
- 3) повышение свертываемости крови
- 4) кишечная аутоинтоксикация
- 5) гиперкоагуляция белков крови
- 6) метеоризм
- 7) креаторея
- 8) стеаторея

#### 11. Для механической желтухи характерны: (5)

- 1) повышение содержания прямого (конъюгированного) билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого (неконъюгированного) билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале и в моче
- 5) увеличение стеркобилина в кале и в моче
- 6) холемия
- 7) тахикардия
- 8) брадикардия

**12. Для выраженной гемолитической желтухи характерны: (3)**

- 1) повышение содержания прямого билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) появление непрямого билирубина в моче
- 5) появление уробилиногена в моче
- 6) уменьшение стеркобилиногена в моче и кале
- 7) увеличение стеркобилиногена в моче и кале
- 8) холемия

**13. Для клинически выраженной паренхиматозной желтухи свойственны: (5)**

- 1) повышение содержания прямого билирубина в крови
- 2) повышение содержания непрямого билирубина в крови
- 3) появление прямого билирубина в моче
- 4) появление непрямого билирубина в моче
- 5) уменьшение стеркобилиногена в кале и в моче
- 6) увеличение стеркобилиногена в кале и в моче
- 7) холемия

**14. Появление в крови печеночных трансаминаз характерно для желтухи: (1)**

- 1) печеночно-клеточной
- 2) гемолитической
- 3) энзимопатической
- 4) любого типа

**15. К химическим гепатотропным ядам относятся: (5)**

- 1) фосфорорганические соединения
- 2) четыреххлористый углерод
- 3) мышьяковистые соединения
- 4) органические растворители
- 5) двуокись углерода
- 6) этанол
- 7) стрихнин
- 8)  $\alpha$ -динитрофенол

**16. Портальная гипертензия может возникнуть вследствие: (2)**

- 1) левожелудочковой сердечной недостаточности
- 2) правожелудочковой сердечной недостаточности
- 3) наложения портокавального анастомоза
- 4) цирроза печени
- 5) гиповолемии

**17. Цирроз печени чаще приводит к развитию комы: (1)**

- 1) печеночно-клеточного типа
- 2) энзимопатического типа
- 3) шунтового типа

**18. Образование асцита при циррозе печени обусловлено: (3)**

- 1) гипоальбуминемией
- 2) гиперальбуминемией
- 3) вторичным гиперальдостеронизмом
- 4) гиповитаминозом А, D, E, K
- 5) гиперфибриногенемией
- 6) портальной гипертензией

**19. Какие соединения обладают выраженным токсическим действием на организм: (2)**

- 1) билирубин прямой (конъюгированный)
- 2) билирубин непрямо́й (неконъюгированный)
- 3) желчные кислоты

- 4) уробилиноген
- 5) стеркобилиноген

**20. В клинически выраженной стадии желтухи печеночно-клеточного типа в крови и в моче исчезает уробилиноген, потому что: (1)**

- 1) нормализуются захват и разрушение уробилиногена гепатоцитами
- 2) нарушается выделение билирубина в кишечник
- 3) ухудшается всасывание уробилиногена в кишечнике

**21. Брадикардию при холемии вызывают: (2)**

- 1) активация парасимпатических влияний на сердце
- 2) блокада проведения импульса по ножкам пучка Гиса
- 3) прямое действие желчных кислот на синусно-предсердный узел
- 4) активация механизма повторного входа импульса в синусно-предсердный узел

**22. Для механической желтухи характерны: (4)**

- 1) понижение АД
- 2) повышение АД
- 3) понижение свертываемости крови
- 4) брадикардия
- 5) тахикардия
- 6) холемия

**ОТВЕТЫ К КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМ ЗАДАЧАМ****Задача 1**

Заключение: паренхиматозная (печеночно-клеточная) желтуха (о чем свидетельствует наличие в крови АЛТ и АСТ), стадия I (обнаружен уробилин в крови и моче, в норме не выявляемый рутинными методами клинических лабораторий).

**Задача 2**

Заключение: паренхиматозная (печеночно-клеточная) желтуха (наличие в крови АЛТ и АСТ); стадия II (имеется холемия и ахолия).

**Задача 3**

Заключение: обтурационная (подпеченочная) желтуха (имеется холемия, отсутствуют компоненты желчи в кале).

**Задача 4**

Заключение: гемолитическая желтуха [увеличение в связи с гемолизом эритроцитов уровня желчных пигментов в крови (билирубина, уробилина, стеркобилина), моче (уробилина, стеркобилина), экскрементах (стеркобилина)].

**ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ****К задаче 1**

1. У С. в связи с нарушением желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени наблюдаются диспептические расстройства (тошнота, отрыжка, рвота, сухость во рту, неустойчивый стул, метеоризм).
2. Желтушное окрашивание кожи может не сопровождаться кожным зудом. Это наблюдается в тех случаях, когда нарушение обмена билирубина не сочетается с нарушением желчевыделительной функции печени (например, при энзимопатических и гемолитических желтухах).
3. Да, отдельные диспептические расстройства, желтуха, увеличение печени весьма часто взаимосвязаны, как

- и в данном случае. Причиной этого является поражение печени, сопровождающееся нарушением в ней процессов желчеобразования и желчевыделения.
4. Прямых признаков нарушения функции печени у С. нет. Все основные функциональные показатели ее в норме, за исключением повышенного уровня общего билирубина. Гепатолиенальный синдром и желтушность могут быть как при поражении печени, так и при других формах патологии (например, при гемолитической анемии или опухолях двенадцатиперстной кишки).
  5. Для уточнения заключения о патологическом процессе у С. необходимы анализы крови и мочи, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. Такие данные были получены:
    - анализ крови: а) Hb 92 г/л, эритроциты —  $3,15 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты — 15%; б) мазок крови: анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, сфероцитоз; в) осмотическая резистентность эритроцитов снижена;
    - биохимический анализ крови: прямой билирубин 0,25 мг%, АСТ, АЛТ 12 МЕ; холинэстераза в норме;
    - анализ мочи: объем 1450 мл, уд. вес 1,028, цвет темный; белок, глюкоза — нет; реакция на Hb положительная, желчные пигменты (уробилиноген) — нет.
    - УЗИ печени: незначительно увеличена, желчный пузырь без особенностей, признаков холестаза нет.
  6. С учетом дополнительных данных есть основания утверждать, что функции печени существенно не нарушены. Гипербилирубинемия обусловлена увеличением уровня непрямого билирубина; глюкуронизацией билирубина, его выведением в желчь, хотя при этом трансформация уробилиногена не нарушена. Сохранены и другие функции печени: синтез белка, холинэстеразы; участие в обмене углеводов. Нормальный уровень печеночных ферментов в крови, нормальная лейкограмма и СОЭ позволяют исключить повреждение гепатоцитов.
  7. У С. надпеченочная (гемолитическая) желтуха. Это подтверждается наличием умеренной нормохромной анемии гиперрегенераторного типа, вызванной гемолизом эритроцитов. Есть основания считать, что анемия у С. гемолитического генеза. Доказательством этому служат низкая осмотическая резистентность эритроцитов, наличие Hb в моче, обнаружение в мазке крови анизоцитоза, пойкилоцитоза, микроцитоза, сфероцитоза. Совокупность гематологических и клинических признаков позволяет сделать заключение о развитии у С. гемолитической наследственной анемии.

#### К задаче 2

1. Эритема ладоней вызвана изменением структуры стенок микрососудов, в том числе с расширением капилляров, утолщением адвентиции венул и сужением их просвета (телеангиэктазии). Структурные изменения обусловлены в основном избытком эстрогенов. Обычно эти симптомы появляются при дистрофических поражениях печени, т.к. гепатоциты утрачивают способность инактивировать стероидные гормоны.

2. Причинами портальной гипертензии и асцита являются: а) длительное повышение системного венозного давления при правожелудочковой недостаточности сердца. Венозное полнокровие печени ведет к дистрофическим изменениям в ней и деструкции стенок микрососудов в связи с развитием склероза печени (цирроза); б) прямое поражение паренхимы печени (вирусное, токсическое, алкогольное), завершающееся деструкцией значительного количества гепатоцитов и развитием цирроза печени. Это делает невозможным нормальное прохождение крови через печеночные капилляры, что приводит к венозной гиперемии в стенках кишечника. Нарушение транскапиллярного обмена обуславливает выход жидкости из микрососудов и накопление ее в брюшной полости (развитие асцита). Вторичные последствия развития асцита заключаются в уменьшении общего объема циркулирующей крови (гиповолемия), механическом сдавлении органов брюшной полости, формировании портокавальных анастомозов (вследствие портальной гипертензии).
3. Да, у К. есть типичные признаки печеночной недостаточности: нарушение белкового обмена (гипоальбуминемия, гипоонкия крови, онкотические отеки); понижение уровня протромбина (нарушение свертываемости крови); снижение синтеза холестерина и холинэстеразы; низкий уровень мочевины в крови; повышение содержания билирубина (прямого и непрямого) в крови; наличие компенсированного негазового ацидоза.
4. Сахарный диабет у К. можно исключить, т.к. нет ни одного его кардинального признака. Возрастание уровня кетоновых тел обусловлено нарушением их метаболизма в печеночных клетках. Можно исключить также и острый гепатит: у К. нет лихорадки и лейкоцитоза. В то же время в наличии признаки повреждения печеночных клеток невоспалительного характера: увеличение и уплотнение печени, расширение воротной вены, вен пищевода, снижение барьерной функции печени, что типично для цирроза печени. В целом, учитывая и неврологические изменения, есть основания говорить о развитии у К. прекоматозного состояния.

#### ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 — 2, 3, 5, 7	2 — 1, 3, 4, 7, 8	3 — 1, 2
4 — 4	5 — 2, 3, 6	6 — 2, 4, 5, 6, 8
7 — 3	8 — 1, 3, 4	9 — 2, 3, 4, 6
10 — 2, 4, 6, 7, 8	11 — 1, 3, 4, 6, 8	12 — 2, 5, 7
13 — 1, 2, 3, 5, 7	14 — 1	15 — 1, 2, 3, 4, 6
16 — 2, 4	17 — 3	18 — 1, 3, 6
19 — 2, 3	20 — 2	21 — 1, 3
22 — 1, 3, 4, 6		