

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*М.Д. Чемич, Н.І. Ільїна, А.О. Сніцарь, Т.П. Бинда*

## **НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

**ЖОВТЯНИЦІ: ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА  
ДІАГНОСТИКА**

*для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня  
акредитації та студентів старших курсів, лікарів-інтернів*

**СУМИ ВИД-ВО СУМДУ 2005**

## **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АІГ	- аутоімунний гепатит
АМА	- антимітохондріальні антитіла
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
$\alpha$ -ФП	- альфа-фетопротеїн
БР	- білірубін
БДГ	- білірубіндиглокуронід
ВГА	- вірусний гепатит А
ВГВ	- вірусний гепатит В
ВГД	- вірусний гепатит Д
ВГЕ	- вірусний гепатит Е
ВГГ	- вірусний гепатит G
ВІЛ	- вірус імунодефіциту людини
ВСЗ	- внутрішньосудинне згортання крові
ГВГ	- гострий вірусний гепатит
ГХН	- гемолітична хвороба новонароджених
ГБСГ	- гепатобілісцинтиграфія
ГГТП	- гамма-глутамілтранспептидаза
Г-6-ФД	- глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГЦК	- гепатоцелюлярна карцинома
ГПечН	- гостра печінкова недостатність
ГІСА	- гістологічний індекс ступеня активності
ГІСХ	- гістологічний індекс стадії захворювання
ЕРХПГ	- ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
ЖММ	- жовтяниця від материнського молока
ІТШ	- інфекційно-токсичний шок
ІФА	- імуноферментний аналіз
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
ЛФ	- лужна фосфатаза
МГБ	- моноглокуронід білірубину
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
МОАТ	- мультиспецифічний транспортний білок для органічних аніонів

НГ	- неонатальний гепатит
НПЗП	- нестероїдні протизапальні препарати
НВК	- неспецифічний виразковий коліт
ПЕ	- печінкова енцефалопатія
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПБЦ	- первинний біліарний цироз
ПСХ	- первинно-склерозивний холангіт
РА	- реакція аглютинації
РГНГА	- реакція гальмування непрямой гемаглютинації
РІА	- радіоімунний аналіз
РНГА	- реакція непрямой гемаглютинації
ССЗВ	- синдром системної запальної відповіді
ТГ	- токсичний гепатит
УДФГТ	- уридиндифосфатглюкуронілтрансфераза
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФГ	- фульмінантний гепатит
ХАГ	- хронічний активний гепатит
ХВГВ	- хронічний вірусний гепатит В
ХГ	- хронічний гепатит
ХГВС	- хронічний вірусний гепатит С
ХПГ	- хронічний персистуючий гепатит

## **ПЕРЕДМОВА**

Я тільки знаю, що знання шукаю,  
В найбільші тасмниці проникаю.  
Я думаю вже сімдесят два роки –  
І бачу, що нічого я не знаю.

Омар Хайям  
(Переклад В.Мисика)

Обсяг знань лікаря, їх відповідність сучасним даним значною мірою визначаються доступною медичною літературою. Актуальними є видання, що призначаються практикуючим лікарям, які б підсумовували як традиційні, так і нові методи діагностики, містили б класифікації і схеми обстеження хворих, знайомили б з критеріями диференціального діагнозу. В галузі внутрішньої медицини ці завдання особливо складні і значні внаслідок великої кількості нозологій і проблем, з якими стикаються лікарі загальної практики – сімейні, інфекціоністи, хірурги, терапевти різних за ступенем спеціалізації та устаткованості лікувальних закладів.

Значне місце посідають захворювання, які супроводжуються синдромом жовтяниці. З них у структурі інфекційної захворюваності переважають вірусні гепатити, лептоспіроз, псевдотуберкульоз. Окрім перелічених є ціла низка захворювань з жовтяницями неінфекційного походження, діагностика яких викликає у лікаря-інтерніста певні труднощі.

Ці захворювання мають значний вплив на стан здоров'я населення України. Особливу стурбованість викликає поширення вірусних гепатитів з парентеральним механізмом передавання, які мають більш тяжкий клінічний перебіг і несприятливі для здоров'я хворого наслідки.

З цим пов'язана актуальність своєчасної верифікації діагнозу на підставі диференціального діагнозу і повного обстеження хворого для адекватної терапії. Але, дотримуючись чіткої програми обстеження, не треба забувати про індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта.

Із великого обсягу інформації стосовно захворювань з

синдромами жовтяниці автори вибрали найнеобхідніше, найважливіше для практикуючого лікаря і виклали, по можливості, просто, послідовно і наочно.

Навчальний посібник містить декілька розділів.

Детально розглянуті механізми розвитку жовтяниць і згідно з цим подана їх класифікація. Окремі розділи присвячені клініко-лабораторним ознакам надпечінкових, підпечінкових та печінково-клітинних жовтяниць, а також особливостям клініки та діагностики захворювань з жовтяничним синдромом у дітей.

Висвітлена сучасна діагностика захворювань з використанням клінічних, біохімічних, серологічних, імунологічних, гістологічних та інструментальних методів дослідження.

Посібник ілюстрований рисунками, таблицями. У додатках наведені алгоритми обстеження хворих і лабораторні константи.

Книга призначена не лише спеціалістам з лікування інфекційних хвороб, але й широкому колу лікарів, перш за все лікарям загальної практики – сімейним лікарям, терапевтам, гастроентерологам, педіатрам, хірургам, інфекціоністам.

Автори сподіваються, що книга буде сприяти своєчасній діагностиці захворювань, а отже, ранньому виявленню хвороби і призначенню ефективної терапії. Визнаємо, що не всі питання, пов'язані з цією проблемою, ми змогли повністю висвітлити. Деякі із них ще потрібно опрацювати, тому всі зауваження щодо подальшого покращання книги автори приймуть із вдячністю.

## **ЖОВТЯНИЦІ**

Це велика група захворювань різноманітного походження, які супроводжуються жовтушним забарвленням шкіри, слизових оболонок і мають деякі подібні моменти патогенезу.

Жовтушне забарвлення шкіри (жовтяниця) - добре помітна ознака, що привертає до себе увагу не тільки лікарів, але й самого хворого і оточуючих, тому у виявленні жовтяниці труднощів не виникає, значно складніше виявити її причину.

Жовтяниця завжди свідчить про патологічний стан організму. Її причини можуть бути різноманітними, але загальною ознакою є гіпербілірубінемія – підвищення вмісту жовчних пігментів у крові.

Важливо пам'ятати, що жовтяничне забарвлення шкіри, подібне до жовтяниці, може бути зумовлене не тільки гіпербілірубінемією. У цих випадках вона несправжня. Така ситуація іноді спостерігається при лікуванні деякими хіміопрепаратами (АКТГ, мієлосан, фенотіазини, пероральні протизаплідні засоби, солі золота, хлорахін, акрихін та інші протималарійні препарати, циклофосфан, біоміцин).

Гіперпигментація шкіри може також відмічатися при хворобах і метаболічних порушеннях (хвороба Аддісона, Гоше, Німана-Піка, гемохроматоз, біліарний цироз, хронічна ниркова недостатність, гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона), порфірія, АКТГ–продукуючі пухлини, системна склеродермія).

Деякі професійні шкідливості, наприклад, у осіб, які тривало працюють із окисами азоту, викликають забарвлення шкіри кистей і обличчя у жовтуватий колір. Аналогічне забарвлення пальців рук спостерігається у затятих курців.

Часто в педіатричній практиці трапляється своєрідне жовтувато-помаранчеве забарвлення шкіри при надлишковому надходженні з їжею каротину. Відміна від справжньої жовтяниці складається у переважному забарвленні долонь, підощв, характерному помаранчевому відтінку, анамнезі (морква, апельсини у раціоні) і, головне, відсутності іктеричності склер.

При справжній жовтяниці пігментація склер виникає раніше, ніж шкіри, за рахунок великої кількості в цій тканині еластину, який має особливу спорідненість до білірубіну. Треба зауважити, що останній критерій є загальним для всіх вищеперелічених станів.

Натомість, треба відрізнити іктеричність склер при гіперхолестеринемії у осіб похилого віку.

Коли встановлено, що у хворого дійсно жовтяниця, яка зумовлена гіпербілірубінемією, починається більш складний етап діагностики - встановлення її генезу. Вона може бути спричинена підвищеним гемолізом еритроцитів, ураженням печінки, холестазом або поєднанням цих факторів.

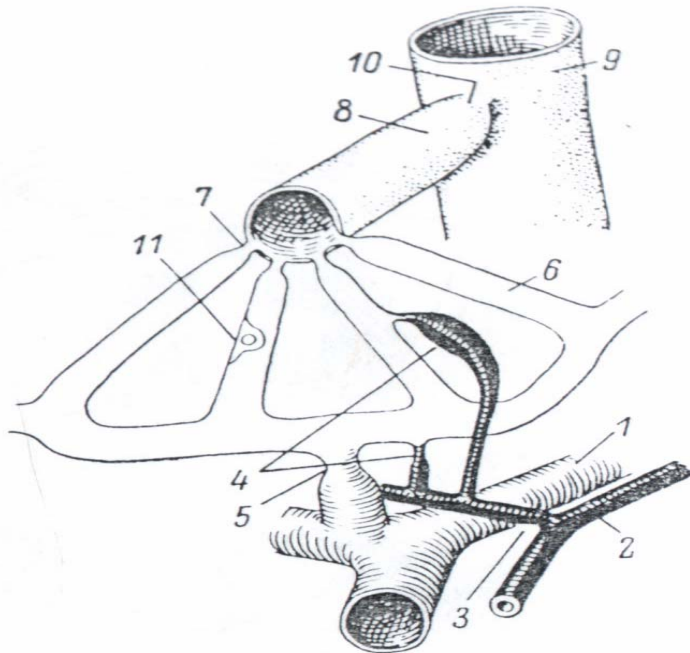
# ***РОЗДІЛ 1 АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ***

## **1.1 Анатомо-фізіологічні особливості печінки і жовчного міхура у дорослих**

За класичним поданням структурною одиницею печінки є часточка, яка має форму призми з плоскою основою і випуклою вершиною. Загальна кількість часточок складає близько 500 тисяч.

Печінка отримує кров із печінкової артерії і ворітної вени (рис. 1). При входженні в орган дві судини розпадаються на часткові, а потім сегментарні гілки. Від останніх відходять міжчасточкові вени і артерії, які разом з жовчними протоками у вигляді так званих тріад йдуть між печінковими часточками уздовж їх бокових поверхонь. Від міжчасточкових вен і артерій відходять навколочасточкові судини. Вони розпадаються на капіляри, які входять у радіальному напрямку в часточку, зливаються і утворюють синусоїдні кровеносні капіляри. У центральних відділах внутрішньочасточкові капіляри, зливаючись, утворюють центральні вени. Кров із синусоїдів відводиться у систему печінкових вен через центральні вени. Навколо судин, які підводять кров до синусоїдів і відводять від них, а також у стінках печінкових вен є сфінктери, наявність яких дозволяє міняти склад крові, яка живить печінкову часточку, від чисто венозної до артеріальної. Не всі синусоїди функціонують одночасно.



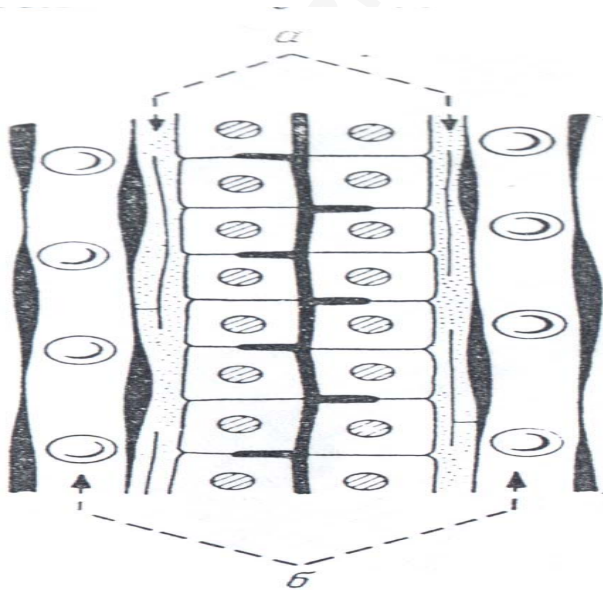


**Рисунок 1 - Механізм, який контролює кровотік у печінці (схема за Elias, Pauly, цит. за Elias, 1963): 1 – ворітна вена; 2 – печінкова артерія; 3 і 4 – артеріальні сфінктери; 5 – вихідний сфінктер; 6 – синусоїд; 7 – вхідний сфінктер; 8 – центральна вена; 9 – міжчасточкова вена; 10 – вхід центральної вени в міжчасточкову; 11 – купферівська клітина**

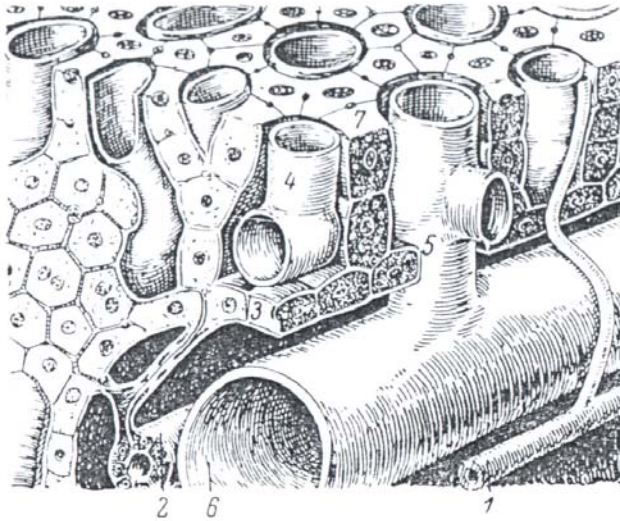
Лімфатичні судини супроводжують ворітну вену з її розгалуженнями, печінкові вени і жовчні протоки. Вони не проникають усередину часточки, а рідина потрапляє у лімфатичні капіляри, проникаючи крізь ендотеліальну стінку останніх.

У часточці між кінцевими гілками ворітної і центральної вен радіально розміщені трабекули, що анастомозують між собою і складаються із двох рядів печінкових клітин, які утворюються внутрішніми сторонами жовчних капілярів (рис. 2, 3). Останні не мають своїх стінок, а обмежені оболонками 2-3 сусідніх печінкових клітин, що мають жолобок. У місця

контакту жолобок однієї із клітин збігається з жолобком іншої так, що між ними утворюється невеличкий просвіт жовчного капіляра. Поверхні гепатоцитів у ділянці жовчних капілярів забезпечені мікроворсинками. По периферії трабекули оточені ендотеліальною оболонкою, що вистелена численними купферівськими клітинами, які виступають у просвіт синусоїдів. Останні сполучаються з розгалуженнями ворітної і печінкової вен. Між ендотелієм синусоїдів і печінковими клітинами є перисинусоїдні простори Диссе, які не завжди виявляються у нормі, а частіше при збільшенні проникності ендотелію синусоїдів. Поверхня гепатоцитів, яка спрямована в сторону синусоїдів, також забезпечена мікроворсинками. Припускається, що всі складові елементи крові, які беруть участь в утворенні жовчі, проходять через ендотеліальну оболонку синусоїдів і товщу печінкових клітин і разом з жовчю проникають у жовчні капіляри.



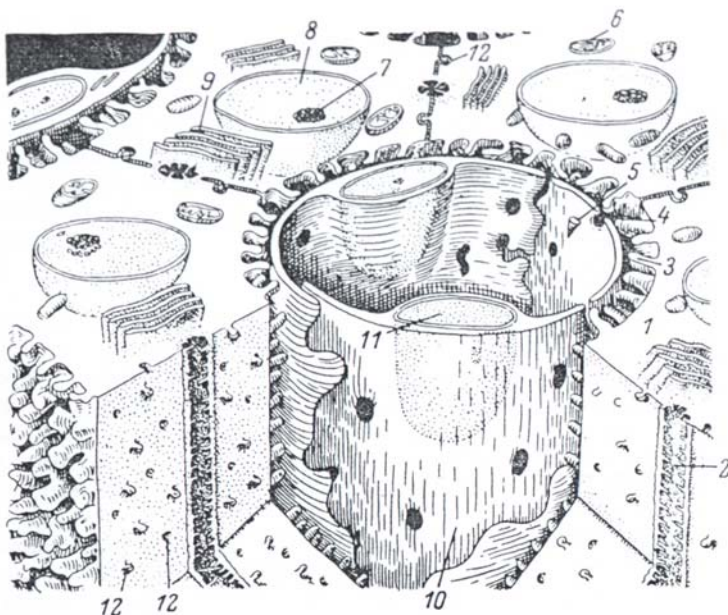
**Рисисунок 2 - Схема розміщення балок, жовчних капілярів і синусоїдів у печінковій часточці**



**Рисунок 3 - Будова печінки (За Elias, 1963): 1 – печінкова артерія; 2 – жовчний хід; 3 – замикальна пластинка; 4 – синусоїд; 5 – гілка ворітної вени; 6 – ворітна вена; 7 – гепатоцит**

Печінкові клітини – гепатоцити – мають багатокуту форму розміром 20-25 мкм з великим центрально-розміщеним ядром, яке містить 1-2 ядерця (рис. 4).

В аморфній або дрібнозернистій цитоплазмі печінкової клітини розміщуються мітохондрії, ергастоплазма (гранулярний ендоплазматичний ретикулум), лізосоми і комплекс Гольджі, який містить систему вакуолей, пухирців, мішочків і гранул глікогену. Мітохондрії мають округлу або овальну форму, в них містяться ензими циклу Кребса, дихальні ферменти і ферменти жирового обміну. Гранулярна ендоплазматична сітка є місцем ензиматичного протеїнового синтезу. Лізосоми мають напівпроникну оболонку і гідролітичні ферменти, які здатні розщеплювати найважливіші речовини цитоплазми.



**Рисунок 4 - Ультраструктура печінки людини (За Elias, 1963):**  
 1 – гепатоцит; 2 – жовчний капіляр; 3 – мікрроворсинки;  
 4 – простір Диссе; 5 – порожнина синусоїду; 6 – мітохондрій;  
 7 – ядерце; 8 – ядро; 9 – ендоплазматичний ретикулум;  
 10 – купферівська клітина; 11 – ядро купферівської клітини; 12 – замикальний механізм

Припускається, що комплекс Гольджі здійснює накопичення елементів жовчі, які потім виділяються у жовчні капіляри. Жовчні капіляри зливаються спочатку в септальні, потім міжчасточкові протоки, в яких утворюються сегментарні, міжчасткові і печінкові протоки. Епітеліальні клітини усіх жовчних шляхів забезпечені мікрроворсинками.

Інервується печінка симпатичною і парасимпатичною нервовою системою в основному через сонячне сплетення, від якого відходять волокна, що утворюють передні і задні печінкові сплетення. Волокна переднього сплетення повторюють розгалуження печінкової артерії та її гілок, заднього – ворітної вени і жовчних шляхів. Крім того, до

печінки підходять гілки блукаючих, особливо лівого, а також діафрагмального нервів.

Чутлива іннервація здійснюється відростками несправжніх уніполярних нервових клітин верхнього вузла блукаючого нерва і спинномозкових гангліїв. Аферентні волокна належать до складу блукаючих, правого діафрагмального і черевних нервів.

Жовчний міхур розміщений у ямці на вісцеральній поверхні печінки і має грушоподібну форму. Його сліпий розширений кінець - дно - виходить з-під нижнього краю печінки на рівні з'єднання хрящів VIII і IX-X правих ребер, що відповідає місцю перетину правого краю прямого м'яза живота з реберною дугою. Вузкий кінець міхура – шийка – спрямований до воріт печінки. Між дном і шийкою міститься тіло жовчного міхура. Шийка продовжується у міхурову протоку, яка зливається із загальною печінковою протокою, утворюючи загальну жовчну протоку. Об'єм жовчного міхура коливається від 30 до 50 мл, довжина його 8-12 см, ширина – 4-5 см.

Загальна жовчна протока з'єднується з протокою підшлункової залози і відкривається на верхівці великого сосочка дванадцятипалої кишки (фатерова). Після з'єднання цих проток утворюється розширення – печінково-підшлункова ампула, яка у своєму усті містить сфінктер печінково-підшлункової ампули (сфінктер Одді). Перед злиттям з протокою підшлункової залози загальна жовчна протока у своїй стінці має сфінктер загальної жовчної протоки, який перекриває надходження жовчі з печінки у дванадцятипалу кишку, внаслідок чого вона заповнює жовчний міхур через міхурову протоку. Вихід жовчі в дванадцятипалу кишку відбувається внаслідок розслаблення сфінктера Одді.

## **1.2 Анатомо-фізіологічні особливості печінки і жовчного міхура у дітей**

Печінка з системою проток і жовчний міхур розвиваються з печінкового дивертикула на 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку з вентрального відділу ектодерми первинної середньої

кишки. З проксимального відділу дивертикула формуються майбутні жовчні протоки і міхур, із дистального - печінкові балки.

У постнатальному періоді печінка продовжує збільшуватися, однак швидкість збільшення її маси відстає від маси тіла. Так, маса печінки (табл. 1) подвоюється до 10-11 міс (маса тіла потроюється), до 2-3 років потроюється, до 7-8 років збільшується в 5 разів, а до 16-17 років - у 10 разів, до 20-30 років - у 13 разів (маса тіла збільшується в 20 разів).

Таким чином, маса печінки новонароджених і дітей першого року життя складає 1/18 маси тіла, а у дорослої людини - 1/36-1/50.

**Таблиця 1 - Маса печінки (в грамах) у залежності від віку**

<b>Вік</b>	<b>Хлопчик</b>	<b>Дівчинка</b>	<b>Вік</b>	<b>Хлопчик</b>	<b>Дівчинка</b>
<b>Новонароджені</b>	134,3	136,5	6-7 років	660,7	603,5
<b>0-3 міс</b>	142,7	133,3	7-8 років	691,3	682,5
<b>3-6 міс</b>	184,7	178,2	8-9 років	808,0	732,5
<b>6-9 міс</b>	237,8	238,1	9-10 років	804,2	862,5
<b>9-12 міс</b>	293,1	267,2	10-11 років	931,4	904,6
<b>1-2 роки</b>	342,5	322,1	11-12 років	901,8	840,4
<b>2-3 роки</b>	458,8	428,9	12-13 років	986,6	1048,1
<b>3-4 роки</b>	530,6	490,7	13-14 років	1103,0	997,7
<b>4-5 років</b>	566,6	559,0	14-15 років	1166,0	1209,0
<b>5-6 років</b>	591,8	591,1			

При ультразвуковому дослідженні підтверджуються значні індивідуальні коливання розмірів печінки. Орієнтовно права частка до 5-річного віку досягає  $4\pm 1$  см, до 12 років ці розміри подвоюються, а в 15 років складають  $9,7\pm 1$  см.

У новонароджених печінка займає  $2/3-1/2$  черевної порожнини, у дітей старшого віку і дорослих -  $1/3$ . Ліва частка при народженні дитини часто більше правої або приблизно дорівнює їй, що пов'язано з особливостями внутрішньоутробного розвитку: у цей період ліва частка знаходиться у кращих умовах кровопостачання. Після народження кровотік у пупковій вені припиняється, кров'яний тиск у судинах лівої частки знижується і розміри її з віком (до 18 міс постнатального розвитку) зменшуються.

Верхня границя печінки по правій серединно-ключичній лінії проектується на рівні IV міжребер'я, по лівій парастернальній лінії - на рівні V міжребер'я.

У зв'язку з різним темпом збільшення маси печінки і тіла у дітей перших 5-7 років життя нижній край печінки завжди виходить з-під правої реберної дуги і легко пальпується. У дитини перших 3 років життя він виступає на 2-3 см з-під реберної дуги по середньоключичній лінії. З 7-річного віку в спокійному положенні нижній край не пальпується, а по середній лінії не повинний виходити за верхню третину відстані від пупка до мечоподібного відростка.

У дітей старшого віку і дорослих нижній край печінки по середній паховій лінії проектується на рівні X міжребер'я, потім, прямуючи вперед, - по правій реберній дузі. На рівні правої серединно-ключичної лінії край печінки з-під реберної дуги направляється ліворуч нагору і перетинає білу лінію живота на межі верхньої та середньої третини відстані між основою мечоподібного відростка і пупком. На рівні лівого VI реберного хряща нижній край перетинає реберну дугу і по лівій парастернальній лінії з'єднується з верхньою границею.

По правій лопатковій лінії верхня границя печінки відповідає рівню VII міжребер'я (або VII ребра), нижня границя - рівню верхнього краю XI ребра.

Фібозна капсула тонка, з ніжними колагеновими і еластичними волокнами, а тому при патологічних станах легко розтягується.

Хоча формування часточок відбувається в ембріональному періоді розвитку, однак остаточне їх диференціювання завершується лише у постнатальному періоді (до кінця першого місяця життя).

У складі печінки у новонародженого міститься більше води (75- 80% до 8-тижневого віку), ніж у дорослої людини (65-70%), у той же час менше білка, жиру і глікогену. Лише з віком відбувається збільшення щільних речовин.

Паренхіма печінки мало диференційована, часточки нечітко відмежовані. Часточкова будова виявляється тільки у кінці першого року життя. Печінка повнокровна, внаслідок чого швидко збільшується при інфекціях та інтоксикаціях, розладах кровообігу і легко перероджується під впливом несприятливих чинників. У 8 років морфологічна та гістологічна будова печінки така ж, як і у дорослих.

Сполучна тканина у вигляді ретикулярних і колагенових волокон, а також базальних мембран синусоїдів, кровоносних судин і жовчних проток порталного тракту у дітей дуже ніжна.

Є вікові зміни мікроструктури клітин печінки. У дітей при народженні приблизно 1,5% гепатоцитів мають 2 ядра, у той час як у дорослих - 8,3%.

Гранулярний ретикулум гепатоцита у дітей менше розвинутий, ніж у дорослих. У дітей в ендоплазматичній мережі гепатоцита виявляється багато рибосом.

У процесі диференціювання гепатоцита відбуваються дуже характерні зміни мікроструктури мітохондрій. Округлі на ранніх стадіях розвитку мітохондрії набувають подовженої форми, збільшуються їх загальна кількість і розміри.

Окрім органел, у гепатоциті виявляються різні включення, серед яких особливе місце займає *глікоген*, що синтезується вже у внутрішньоутробному періоді. Його кількість збільшується у постнатальному періоді розвитку, а у дорослого досягає 1/5 маси печінки.



У новонароджених *ліпід* складають близько 3,6% маси сирової тканини, у той час як у дорослих їх кількість збільшується до 6,9%.

Печінка має велике значення у підтримці гомеостазу. До найважливіших функцій печінки відносять загальнометаболічну (участь в обміні речовин), екскреторну та бар'єрну.

Таким чином, у маленьких дітей печінка перебуває у стані функціональної недостатності, особливо неспроможна її ферментативна система, результатом чого є транзиторна жовтяниця у новонароджених через неповний метаболізм вільного білірубіну, який утворюється при гемолізі еритроцитів.

Структура печінки у дітей не має закінченої будови, вона функціонально незріла, що зумовлює досить часте її ураження при інтоксикації та інфекції. У першу чергу це пов'язано з тим, що дезінтоксикаційна активність ферментів зростає тільки з віком дитини.

**Жовчний міхур** розміщений на нижній поверхні печінки. У новонароджених, як правило, схований печінкою, що утрудняє його пальпацію і робить нечітким його рентгенологічне зображення. До 10 років жовчний міхур не виступає з-під печінки. Він має циліндричну або грушоподібну форму, рідше трапляється веретеноподібна або S-подібна форма. Остання обумовлена незвичайним положенням печінкової артерії. З віком розміри жовчного міхура збільшуються (табл. 2).

**Таблиця 2 - Середні розміри жовчного міхура у дітей**

Вік	Довжина	Ширина підстави	Ширина шийки	Об'єм, мл
1	2	3	4	5
Новонароджені	3,4	1,08	0,68	
1-5 міс	4,0	1,02	0,85	3,2
6-12 міс	5,05	1,33	1,0	

<b>1-3 роки</b>	5,0	1,6	1,07	8,5
<b>4 - 6 років</b>	6,9	1,79	1,11	

**Продовження таблиці 2**

1	2	3	4	5
<b>7-9 років</b>	7,4	1,9	1,3	33,6
<b>10-12 років</b>	7,7	3,7	1,4	
<b>Дорослі</b>				1-2 мл/кг маси

За даними ультразвукового дослідження, середні розміри жовчного міхура у віці від 2 до 7 років не повинні за довжиною перевищувати 2,5-4 см, у віці 8-12 років - 5 см, 13-15 років - 7 см при максимальній ширині 3 см.

У дітей після 7 років *проекція жовчного міхура* знаходиться у місці перетину зовнішнього краю правого прямого м'яза живота з реберною дугою і латеральніше (у положенні лежачи). Іноді для визначення положення жовчного міхура застосовують лінію, що з'єднує пупок із верхівкою правої пахвової западини. Місце перетину цієї лінії з реберною дугою відповідає положенню дна жовчного міхура. Серединна площина тіла новонародженого утворює із площиною жовчного міхура гострий кут, у той час як у дорослого вони лежать паралельно. *Дно жовчного міхура* у новонародженого покрито з усіх боків очеревиною, а *тіло і шийка* - лише з 3 боків (із боків і знизу). *Дно жовчного міхура* стикається з петлями тонкої кишки, *тіло* - із попереково-ободовою, а *шийка* перетинає верхню поверхню верхньої горизонтальної частини дванадцятипалої кишки. Довжина пузирної протоки у новонароджених дітей сильно варіює, і вона звичайно довша за загальну жовчну протоку. *Пузирна протока* розміщується уздовж вільного краю печінково-дванадцятипалої зв'язки і, звичайно, у початковій частині утворює вигин, що дозволяє іноді розрізнити висхідне і

низхідне коліна. Пузирна протока, зливаючись із печінковою протокою на рівні шийки жовчного міхура, утворює *загальну жовчну протоку*. Довжина загальної жовчної протоки дуже варіює навіть у новонароджених (5-18 мм). З віком вона збільшується.

*Жовч* відносно бідна жовчними кислотами. Характерною і сприятливою особливістю жовчі дитини є переважання таурохолевої кислоти над глікохолевою, тому що таурохолева кислота підсилює бактерицидний ефект жовчі і прискорює секрецію панкреатичного соку.

### 1.3 Обмін білірубіну

При діагностиці жовтяниці необхідно враховувати особливості порушень окремих ланок пігментного обміну.

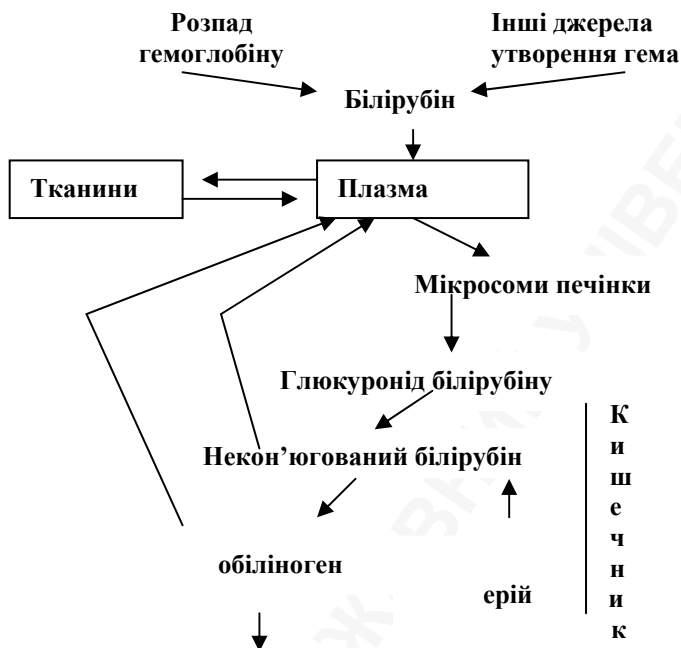
Білірубін являє собою кінцевий продукт розпаду гема. Основна частина (80-85%) білірубіну утворюється із гемоглобіну і лише невелика частина – з інших гемовмісних білків, наприклад, цитохрому P450 (рис. 5). Утворення білірубіну відбувається у клітинах ретикулоендотеліальної системи. Щоденно виробляється близько 300 мг цього пігменту. Перетворення гема у білірубін відбувається за участю мікросомального ферменту гемоксигенази, для роботи якого потребується кисень і НАДФН.

Близько 20% циркулюючого білірубіну утворюється не з гема зрілих еритроцитів, а з інших джерел. Невелика кількість надходить із незрілих клітин селезінки і кісткового мозку. При гемолізі ця кількість збільшується. Решта білірубіну утворюється у печінці із гемовмісних білків, наприклад, міоглобіну, цитохромів та з інших невстановлених джерел. Ця фракція збільшується при перніциозній анемії, еритропоетичній уропорфірії і при синдромі Криглера-Найяра.

#### **Транспорт і кон'югація білірубіну в печінці**

Некон'югований білірубін у плазмі щільно зв'язаний з альбуміном. Тільки дуже невелика частина білірубіну здатна

піддаватися діалізу, однак під впливом речовин, що конкурують з білірубінном за зв'язування з альбуміном (наприклад, жирні



**Рисунок 5 - Обмін білірубіну**

кислоти або органічні аніони), вона може збільшуватися. Це має важливе значення у новонароджених, у яких ряд ліків (наприклад, сульфаніламідів і саліцилатів) можуть полегшувати дифузю білірубіну в головний мозок і, таким чином, сприяти розвитку ядерної жовтяниці (рис. 6).

Білірубін відділяється від альбуміну у синусоїдах, дифундує через шар води на поверхню гепатоцита. Перенесення білірубіну через плазматичну мембрану всередину гепатоцита здійснюється за допомогою транспортних білків, наприклад, органічних аніонів і за механізмом “фліп-флор”.

У печінці відбувається метаболізм білірубіну у реакції глюкуронідації і виділення у жовч. Цей процес прискорюється

внаслідок наявності зв'язуючих білків, таких, як лігандини (глутатіон-S-трансфераза).

Некон'югований білірубін є неполярна (жиророзчинна) речовина. У реакції кон'югації він перетворюється у полярну (водорозчинну речовину) і може завдяки цьому виділятися у жовч. Ця реакція відбувається за допомогою мікросомального ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ), який перетворює некон'югований білірубін у кон'югований моно- і диглюкуронід білірубину. УДФГТ є однією із декількох ізоформ ферменту, який забезпечує кон'югацію ендogenous метаболітів, гормонів і нейротрансмітерів.

Активність УДФГТ при печінково-клітинній жовтяниці підтримується на достатньому рівні, а при холестазі навіть збільшується. У новонароджених активність УДФГТ низька.

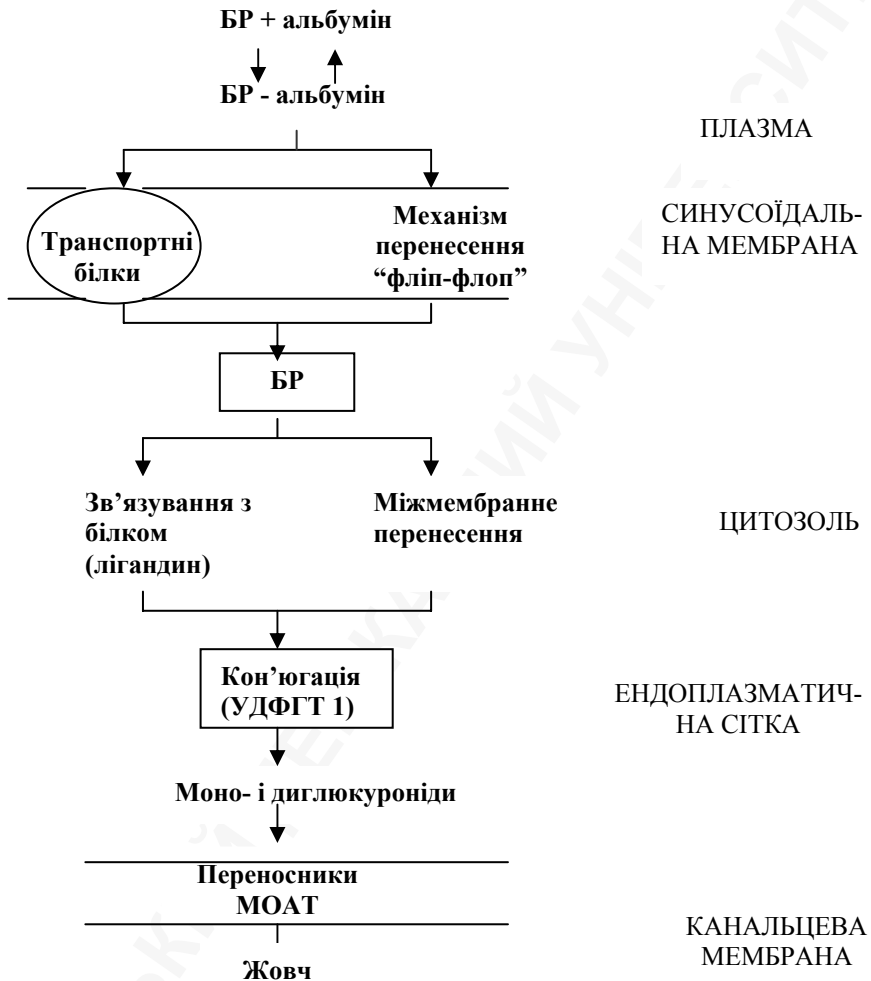
У людини в жовчі білірубін представлений в основному диглюкуронідом. Перетворення білірубину у моноглюкуронід, а також у диглюкуронід відбувається в одній і тій же мікросомальній системі глюкуронілтрансферази. При перенавантаженні білірубін, наприклад, при гемолізі, утворюється переважно моноглюкуронід, а при зменшенні надходження білірубину або при індукції ферменту зростає вміст диглюкуроніду.

Найбільш важливе значення має кон'югація з глюкуроною кислотою, однак невелика кількість білірубину кон'югується з сульфатами, ксилазою і глюкозою; при холестазі ці процеси посилюються.

На пізніх стадіях холестатичної або печінково-клітинної жовтяниці, незважаючи на високий вміст у плазмі, білірубін у сечі не виявляється. Очевидно, причиною цього є утворення білірубину типу III, монокон'югованого, який ковалентно зв'язаний з альбуміном. Він не фільтрується у клубочках і, отже, не з'являється у сечі. Це знижує практичну значущість проб, які застосовуються для визначення вмісту білірубину у сечі.

Диглюкуронід білірубину, який міститься у жовчі, водорозчинний (полярна молекула), тому в тонкій кишці не всмоктується. У товстій кишці кон'югований білірубін підлягає

гідролізу β-глюкуронідазами бактерій з утворенням уробіліногенів.



**Рисунок 6 - Захоплення, метаболізм і секреція білірубину**

Примітка. БР - білірубін, МОАТ - мультиспецифічний транспортний білок для органічних аніонів

уробіліногенів. При бактеріальному холангіті частина диглюкуроніду білірубину гідролізується вже у жовчних шляхах

з подальшою преципітацією білірубину. Цей процес може мати важливе значення для утворення білірубінових жовчних каменів.

Уробіліноген, маючи неполярну молекулу, добре всмоктується у тонкій кишці та у мінімальній кількості – у товстій. Невелика кількість уробіліногену, яка у нормі всмоктується, знову екскретується печінкою і нирками (ентерогепатична циркуляція). При порушенні функції гепатоцитів печінкова реекскреція уробіліногену порушується і збільшується ниркова екскреція. Даний механізм пояснює уробіліногенурію при алкогольній хворобі печінки, при гарячці, серцевій недостатності, а також на ранніх стадіях вірусного гепатиту.

#### **1.4 Розподіл білірубину в тканинах при жовтяниці**

Білірубін, який зв'язаний з білком і циркулює в сироватці крові, важко проникає у тканинну рідину з низьким вмістом білка. Якщо кількість білка у ній збільшується, жовтяниця стає більш вираженою. Отже, ексудат звичайно більш жовтушний, ніж трансудат.

Ксантохромія цереброспінальної рідини більше вірогідна при менінгіті. Класичним прикладом цьому може бути лептоспіроз за наявності гепаторенального та менінгеального синдромів.

У новонароджених може спостерігатися жовтяничне забарвлення базальних гангліїв головного мозку (ядерна жовтяниця), яке зумовлене високим рівнем некон'югованого білірубину у крові, що має схильність накопичуватися у нервовій тканині.

При жовтяниці вміст білірубину у цереброспінальній рідині невеликий:  $\frac{1}{10}$  або  $\frac{1}{100}$  від рівня білірубину у сироватці.

При значній жовтяниці внутрішньоочна рідина може забарвлюватися у жовтий колір. Цим пояснюється симптом, який дуже рідко трапляється – ксантопсія (хворі бачать речі, які їх оточують, у жовтому кольорі).

При значній жовтяниці жовчний пігмент з'являється у сечі, поті, сім'яній рідині, молоці. Білірубін є нормальним компонентом синовіальної рідини, де може міститися і в нормі.

Колір шкіри паралізованих і набряклих ділянок тіла звичайно не змінюється.

Білірубін легко зв'язується з еластичною тканиною. Вона у великій кількості міститься у шкірі, склерах, стінці кровоносних судин, тому ці утворення легко стають жовтяничними. Цим же пояснюється невідповідність ступеня жовтяниці та рівня білірубину в сироватці у період видужання при гепатиті і холестазі.

Ступінь жовтяниці залежить як від вироблення жовчного пігменту, так і від екскреторної функції нирок. Швидкість утворення білірубину із гема може змінюватися; при цьому можливе утворення, крім білірубину, й інших продуктів, які не вступають у діазореакцію. Білірубін, в основному некон'югований, може також виділятися із сироватки слизовою оболонкою кишечника.

При тривалому холестазі шкіра набуває зеленуватого відтінку, можливо, внаслідок відкладення білівердину, який не бере участі у діазореакції (Ван-ден-Берга), а можливо, й інших пігментів.

Кон'югований білірубін, що здатний розчинятися у воді і проникати у рідини тіла, викликає більше виражену жовтяницю, ніж некон'югований. Позасудинний простір тіла більший, ніж внутрішньосудинний. Отже, печінково-клітинна і холестатична жовтяниці звичайно більш інтенсивні, ніж гемолітична.



## **РОЗДІЛ 2 КЛАСИФІКАЦІЯ ЖОВТЯНИЦЬ**

### **2.1 Механізми розвитку жовтяниць**

Розрізняють 4 механізми розвитку жовтяниці (рис. 7, 8). По-перше, можливе підвищене навантаження білірубінном гепатоцитів. По-друге, можуть порушуватися захоплення і перенесення білірубину в гепатоцит. По-третє, може порушуватися процес кон'югації. І, нарешті, може порушуватися екскреція білірубину в жовч через канальцеву мембрану або розвиватися обструкція більш великих жовчних шляхів.

Виділяють три типи жовтяниці: надпечінкову, печінково-ву (печінково-клітинну) і підпечінкову або холестатичну. Ці типи жовтяниці, особливо печінкова і холестатична, мають багато подібних проявів.

**Надпечінкова жовтяниця.** Рівень загального білірубіну в сироватці підвищується, активність сироваткових трансаміназ і лужної фосфатази зберігається у межах норми. Білірубін представлений в основному некон'югованою фракцією. У сечі білірубін не виявляється. Цей тип жовтяниці розвивається при гемолізі і спадкових порушеннях обміну білірубину.

**Печінкова (печінково-клітинна) жовтяниця** звичайно розвивається швидко і має оранжевий відтінок. Рівень загального білірубину в сироватці підвищується в основному за рахунок кон'югованої фракції.

При біохімічному дослідженні крові виявляють підвищення активності сироваткових трансаміназ і зниження рівня альбуміну в сироватці.

**Підпечінкова (холестатична жовтяниця)** розвивається при порушенні виділення жовчі у дванадцятипалу кишку. Значної зміни стану хворого (крім симптомів



Рисунок 7 - Клінічне значення порушення різних стадій транспорту білірубіну

ТИП ЖОВТЯНИЦІ		ПРИЧИНА
Надпечінкова	Гемоглобін ↓ Білірубін	Гемоліз
Печінкова (печінково-клітинна)	↓ Кон'югація	Синдром Жильбера. Гепатити: - вірусні; - медикаментозні; - алкогольні. Цироз
Холестатична	Жовчний каналець, жовчна протока ↓ Загальна жовчна протока ↓ Жовчний міхур ↓ Підшлункова залоза	Статеві гормони. Промазини  Пухлини жовчовивідних шляхів  Камені жовчних шляхів  Рак головки підшлункової залози

**Рисунок 8 - Класифікація жовтяниць та їх причин**

основного захворювання) не відбувається, відмічається інтенсивне свербіння. Жовтяниця прогресує, у сироватці підвищуються рівень кон'югованого білірубіну, активність печінкової фракції ГГТП, рівень загального холестерину і кон'югованих жовчних кислот. Внаслідок стеатореї зменшується маса тіла і порушується всмоктування вітамінів А, Д, Е, К, а також кальцію.

**Первинна гіпербілірубінемія.** Це дуже рідкісне захворювання, яке викликане надмірним утворенням рано міченого білірубину у кістковому мозку. Вірогідною причиною

цього є передчасне руйнування у кістковому мозку незрілих попередників еритроцитів (неефективний еритропоез). Клінічним проявом є компенсований гемоліз. Руйнування еритроцитів у периферичній крові відбувається із звичайною швидкістю. За захворювання, можливо, має сімейний характер.

## **2.2 Класифікація жовтяниць**

(Ключарева А.А. та співавт., 2001 р., з доповненнями і змінами)

### **I Кон'югаційні жовтяниці**

**I.1 Власне кон'югаційні жовтяниці,** які характеризуються підвищенням рівня непрямого білірубину у крові:

- фізіологічна жовтяниця у доношених;
- синдром Криглера-Найяра;
- синдром Жильбера.

Слід відмітити, що некон'югована гіпербілірубінемія може також спостерігатися при сепсисі, тяжких формах інфекції, на фоні використання ліків і при паренхіматозних ураженнях печінки, а також при кровотечах і гематомах.

**I.2 Обмінно-ендокринні кон'югаційні жовтяниці** мають в основі ті ж патогенетичні механізми у вигляді недостатності ферменту УДФГТ і проявляються збільшенням непрямого білірубину за відсутності ознак гемолізу. Однак обмінно-ендокринні кон'югаційні жовтяниці більш пролонговані і не проходять при збереженні причини, яка викликала цю патологію.

Виділяють такі причини обмінно-ендокринних кон'югаційних жовтяниць:

- асфіксія і пологова травма;
- гіпотиреоз;
- гіпоксія;

- ацидоз;
- жовтяниця від матері з діабетом;
- обструкція верхніх відділів шлунково-кишкового тракту;
- жовтяниця від материнського молока (наявність у молоці  $\beta$ -глюкуронідази). Триває від 2 тижнів до 2 місяців і більше. Рівень гіпербілірубінемії знижується при перериванні грудного вигодовування;
- перехідна сімейна гіпербілірубінемія (синдром Люцея-Дріскола), з'являється у перші дні і продовжується 2-3 тижні;
- недоношеність, гіпоальбумінемія.

## **II Гемолітичні жовтяниці**

Гемолітичні жовтяниці характеризуються підвищенням непрямого білірубіну внаслідок посиленого гемолізу, а також жовтяницею на фоні анемії. Для гемолітичних жовтяниць не характерні синдроми паренхіматозного ураження печінки (мезенхімально-запальний, цитолізу і холестази).

Виділяють різні варіанти гемолітичних жовтяниць.

1 Гемолітична хвороба новонароджених проявляється уже при народженні дитини, з перших годин життя і може бути обумовлена несумісністю за резус-фактором, рідше - за системою АВО або інших груп.

2 Уроджена гемолітична жовтяниця Мінковського-Шоффа (мікросфероцитарна), обумовлена дефектами еритроцитарних ензимів (наприклад, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою еритроцитів) тощо.

3 Набуті гемолітичні анемії (гемолітична жовтяниця при малярії тощо).

## **III Холестатичні жовтяниці**

Холестатичні жовтяниці можуть бути обумовлені як внутрішньопечінковими, так і позапечінковими причинами. Інфекційні, токсичні, метаболічні, генетично детерміновані ураження печінки супроводжуються внутрішньопечінковим холестазом, при цьому синдром холестази є одним із синдромів ураження печінки поряд із іншими (цитолітичним,

мезенхімально-запальним тощо). Крім захворювань із відомою причиною внутрішньопечінкового холестазу, існує низка захворювань, які проходять із внутрішньопечінковим холестазом невідомої етіології: ідіопатичний неонатальний гепатит, синдром Алажиля, внутрішньопечінкова гіпоплазія або збіднення внутрішньопечінкових жовчних протоків, хвороба Байлера (прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз), хвороба Каролі (дилатація внутрішньопечінкових жовчних протоків), склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, гепатити при системних захворюваннях сполучної тканини.

Підпечінкові жовтяниці обумовлені підпечінковим блоком і у ряді випадків можуть підлягати хірургічній корекції. Причиною підпечінкової жовтяниці (холестазу) можуть бути біліарна атрезія, стеноз жовчної протоки, аномалії холедохопанкреатодуктального з'єднання, спонтанна перфорація жовчної протоки, кісти холедоха, обтурація печінкової і загальної жовчних протоків жовчними камінцями, гельмінтами тощо, звуження загальної жовчної протоки при запаленні, рубцями і спайками, здавленням її ззовні (новоутворення, збільшені лімфатичні вузли тощо).

#### **IV Паренхіматозні ураження печінки**

Ця група жовтяниць є найбільш численною і зумовлена ураженням паренхіми печінки. Ураження паренхіми печінки можуть бути і без жовтяниці.

Паренхіматозні ураження печінки відбуваються при:

- гепатитах вірусної етіології, зумовлених вірусами:

- гепатитів А, В, С, D, E, F, G, TTV;
- цитомегаловірусами;
- простого герпесу;
- вітряної віспи;
- Епштейн-Барр;
- Коксакі;
- ЕСНО;
- реовірусами типу 3;
- парвовірусами типу В19;

- ВІЛ;
- гепатитах бактеріальної етіології:
- сепсис;
- сифіліс;
- туберкульоз;
- лістеріоз;
- лептоспіроз, псевдотуберкульоз, ерсиніоз;
- гепатитах протозойної етіології:
- амебіаз;
- вісцеральний лейшманіоз;
- малярія;
- токсоплазмоз та ін.;
- гепатитах мікозної етіології:
- кандидоз;
- аспергільоз та ін.;
- гепатитах паразитарної етіології:
- ехінококоз;
- токсокароз;
- дифілоботріоз;
- опісторхоз та ін.;
- гепатитах, обумовлених дією токсичних факторів:
- парентеральне харчування;
- сепсис і ендотоксемія;
- ліки;
- алкоголь.

### **V Метаболічні хвороби з синдромом ураження печінки**

Клінічна маніфестація гепатобілярної дисфункції при хворобах обміну може бути дуже різноманітною.

Стани, що потребують обстеження для виключення метаболічних змін:

- жовтяниця, гепатомегалія (±спленомегалія), фульмінантна печінкова недостатність;
- гіпоглікемія, органічний ацидоз, лактат ацидоз, гіперамоніємія, кровоточивість (коагулопатія);
- рецидивуюче блювання, відставання у вазі, малий

- ріст, дисморфізм;
- затримка психомоторного розвитку, гіпотонія, прогресуюча нейром'язова дезорієнтація, судоми;
- серцева дисфункція / недостатність, незвичайний запах, катаракта.

Спектр патологічних змін при такого роду метаболічних порушеннях вміщує:

- ушкодження гепатоцита з відповідним порушенням метаболічної функції, що призводить до розвитку цирозу і / або пухлини;
- накопичення ліпідів, глікогену або інших продуктів з гепатомегалією і визначеними ускладненнями порушеного метаболізму (зниження глюкози і т.д.);
- відсутність структурних змін, у той час як клінічна симптоматика нагадує інфекцію, інтоксикацію, гемолітичні й імунологічні захворювання.

Маніфестація ураження печінки може бути пов'язана з різними ланками порушення обміну.

1 Порушення вуглеводного метаболізму:

- галактоземія;
- фруктоземія;
- хвороби накопичення глікогену (хвороба Гірке, хвороба Помпе, хвороба Коре та ін.);
- мукополісахаридози (хвороба Гурлер, хвороба Хантер та ін.).

2 Порушення метаболізму амінокислот і протеїну:

- порушення метаболізму тирозину;
- уроджені дефекти ензимів циклу сечовини.

3 Порушення ліпідного метаболізму:

- хвороба Вольмана;
- хвороба накопичення ефірів холестерину;
- хвороба Гоше;
- хвороба Німана-Піка та ін.

4 Порушення метаболізму жовчних кислот:

- дефіцит ізомерази;



- дефіцит редуктази;
  - синдром Целлвегера.
- 5 Порушення метаболізму металів:
- хвороба Коновалова-Вільсона;
  - печінкове накопичення міді;
  - індійський дитячий цироз;
  - перинатальний гемохроматоз.

## VI Інші причини ураження печінки

*Недостатність  $\alpha$ 1-антитрипсину* – захворювання, яке обумовлене мутаціями у гені, який детермінує синтез  $\alpha$ 1-антитрипсину. Останній інгібує трипсин та інші протеази. Його недостатність призводить до підвищення активності цих ферментів, особливо еластази нейтрофілів. Уражаються легені, часто розвивається печінкова недостатність, але вона зворотня. Недостатність  $\alpha$ 1-антитрипсину може поєднуватися з різними ауто-імунними захворюваннями. У діагностиці використовують визначення вмісту  $\alpha$ 1-антитрипсину і його генотипу у сироватці крові.

*Муковісцидоз* характеризується ураженням печінки, підшлункової залози, нирок. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Ген, що відповідає за розвиток захворювання, кодує трансмембранний білок, регулює іонну провідність. У результаті утворюються секрети з підвищеною в'язкістю з порушенням вмісту натрію, хлоридів і кальцію. У новонароджених розвивається жовтяниця, яка поєднується з меконієвою кишковою непрохідністю. Ураження печінки від жирового гепатиту до біліарного цирозу виявляється у 20% хворих. Жовтяниця розвивається внаслідок закупорення внутрішньопечінкових жовчних проток в'язкою жовчу.

*Еритропоетичні протопорфірії* – група захворювань, обумовлених дефектом у синтезі гему, при яких накопичуються порфірини, що уражають печінку з розвитком неврологічних і шкірних проявів (фотосенсибілізації). Успадковуються за аутосомно-домінантним типом.

*Генетичні (хромосомні)* - трисомія 18 (синдром Едвардса),

синдром Дауна, синдром Донах'ю.

*Невідомої етіології* - ідіопатичний гепатит, уроджений фіброз печінки.

*Інші* – гістіоцитоз, шок і гіперперфузія, при системних захворюваннях, при мієлопроліферативних захворюваннях.

## **РОЗДІЛ 3 НАДПЕЧІНКОВІ ЖОВТЯНИЦІ**

### **3.1 Гемолітичні жовтяниці**

При гемолітичній жовтяниці вивільнюється значна кількість гемоглобіну (до 45 г/добу при нормі 6,25 г/добу). Відповідно зростає рівень білірубіну у сироватці, 85% якого становить некон'югована фракція. Підвищення кон'югованого білірубіну відбувається, можливо, внаслідок затримки його виведення.

Рівень білірубіну у сироватці підвищується лише до 35-50 мкмоль/л навіть при максимальному виробленні жовчного пігменту. Це обумовлено здатністю печінки зв'язувати велику кількість пігменту. Якщо у хворих з гемолітичною жовтяницею рівень білірубіну перевищує 70-85 мкмоль/л, то можлива наявність додаткового

фактору (печінково-клітинна дисфункція або печінкова недостатність). Анемія також пригнічує функцію печінки.

Слід пам'ятати, що некон'югований білірубін не розчиняється у воді і не виділяється з сечею. Суттєво підвищується екскреція жовчних пігментів і в калі виявляють велику кількість стеркобіліногену. Значна частина пігменту гему у фекаліях утворюється не з гемоглобіну зрілих еритроцитів, а з інших джерел.

Клінічна картина захворювання залежить від етіології, але є певні симптоми й ознаки, характерні для всіх форм гемолізу: це анемія, ступінь якої залежить від співвідношення швидкості розпаду та утворення еритроцитів. Вона швидко наростає при кризах, коли у хворого відмічаються біль у животі та кінцівках, гарячка, головний біль, а іноді, навіть, падіння артеріального тиску і колапс.

Жовтяниця звичайно незначна, шкіра має лимонно-жовтий відтінок. Вона посилюється при гемолітичних кризах або при супутньому порушенні екскреції жовчі, наприклад, при вірусному гепатиті, холедохолітазі або нирковій недостатності.

Утворюються пігментні жовчні камені, внаслідок чого з'являються ознаки хронічного холециститу. Камені загальної жовчної протоки можуть викликати механічну жовтяницю, що утруднює інтерпретацію клінічної картини. За наявності жовчних каменів у дітей завжди слід мати на увазі їх можливу гемолітичну природу.

У мазку периферійної крові виявляється анемія різного ступеня. Збільшується кількість ретикулоцитів (до 20% та вище) і лейкоцитів.

У кістковому мозку відмічаються гіперпластичні зміни, відношення кількості клітин еритроїдного ростка до кількості клітин мієлоїдного ростка підвищене.

Тривалість життя мічених еритроцитів зменшена, відмічається їх посилене захоплення селезінкою.

При деяких спадкових анеміях відмічається перевантаження залізом, яке не пов'язане з гемотрансфузіями. Воно особливо виражено при значній неефективності еритропоезу, наприклад, при уроджених дизеритропоетичних анеміях, уродженій сидеробластній анемії і проміжній таласемії, а також може траплятися при дефіциті піруваткінази. Залишається нез'ясованою роль гетеро- або гомозиготності за геном спадковості гемохроматозу.

Кал темного кольору з підвищеною кількістю стеркобіліногену. У сечі підвищений вміст уробіліногену. Навіть при значній жовтяниці білірубін у сечі виявляється дуже рідко. При швидкому розпаді еритроцитів у сечі може з'явитися вільний гемоглобін, а мікроскопічне дослідження сечі виявляє пігментування циліндрів.

У сироватці крові підвищений рівень некон'югованого білірубіну, рівень кон'югованого білірубіну підвищується незначно.

Активність лужної фосфатази (ЛФ), рівні альбуміну і глобулінів у межах норми. Вміст гаптоглобінів знижений. Знижений також рівень сироваткового холестерину. При надмірно гострому гемолізі у сироватці може бути

метгемальбумін. Рівень сироваткового феритину підвищений. Можливе виявлення вільного гемоглобіну.

Необхідно пам'ятати про можливість поєданого генезу жовтяниць, що спостерігається при деяких інфекційних хворобах (лептоспіроз, сепсис). Гемоліз і ураження гепатоцитів можуть бути зумовлені самим інфекційним агентом або його токсинами. В інших випадках гемоліз може бути викликаний застосуванням якого-небудь препарату, а ураження гепатоцитів – інфекційним агентом, особливо це стосується широкого безконтрольного вживання антибіотиків, сульфаніламідів, жарознижувальних і нестероїдних протизапальних засобів при інфекційних хворобах. Таким чином, при гемолітичних жовтяницях можуть бути і клінічні прояви інфекційного процесу.

Серед суто інфекційних причин гемолізу у випадку характерного синдрому ознобу, гарячки та пітливості перебування хворого в ендемічних регіонах звичайно підозрюють малярію. Аналіз мазка периферичної крові у цих випадках майже завжди швидко виявляє паразитів. *Бабезіоз* клінічно схожий на малярію, але викликається внутрішньоеритроцитарним паразитуванням. Захворювання поширюється кліщами і також є ендемічним, що спрощує діагноз.

*Септицемія*, причиною якої є *S.perfringens*, частіше всього спостерігається після абортів або пологів і може призвести до швидкого і вкрай тяжкого гемолізу внаслідок виділення збудником  $\alpha$ -токсину. Мікроеритроцити часто виявляються у пацієнтів із кластридальною токсемією. При інших інфекціях, викликаних *S.perfringens*, наприклад при гангрені, значний гемоліз спостерігається рідше.

*Мікоплазмоз* може супроводжуватися помітним гемолізом у період одужання. *Трепонема pallidum* та інші

збудники, особливо віруси, можуть викликати пароксизмальну холодову гемоглобінурію.

При багатьох інших інфекціях також можуть спостерігатися епізоди гемолізу, але, крім наведених вище, гемоліз звичайно відходить на другий план перед клінічними проявами основної інфекції, яка його викликала, наприклад, черевного тифу або бактеріального ендокардиту.

Нарешті, у хворих з аномальною кількістю еритроцитів або з

незначним хронічним гемолізом можуть періодично виникати гемолітичні прояви на тлі гострих інфекцій. Наприклад, криза, пов'язана з наявністю у хворого серпоподібно-клітинної анемії або недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, часто провокується або самою інфекцією, або ліками. У хворих з імунодефіцитами, інфікованих ВІЛ, може розвинутися еритроцитарна аплазія у відповідь на лікування імуноглобулінами. Пангемоцитопенія часто є ускладненням інтерферонотерапії при гепатитах В і С.

*Аутоімунні гемолітичні анемії* можуть бути спровоковані багатьма інфекційними хворобами (кір, краснуха, епідемічний паротит тощо), що становить особливий інтерес для диференціальної діагностики. Загальним є поява жовтяниці гемолітичного характеру на тлі інфекційних захворювань, яким жовтяниця не властива.

### **3.2 Жовтяниця при спадковому сфероцитозі (хвороба Мінковського-Шоффара)**

Основними ознаками є жовтяниця, анемія, спленомегалія і жовчні камені. Захворювання характеризується поліморфізмом клінічних проявів від субклінічного перебігу до внутрішньоутробної загибелі плода. Тип успадкування

домінантний або рецесивний. У 70% випадків молекулярним дефектом є мутація в анкірині – одному із компонентів цитоскелета еритроцитів.

У дошкільному і підлітковому віці жовтяниця трапляється рідко. Середній рівень сироваткового білірубину становить 35 мкмоль/л і коливається від 10 до 100 мкмоль/л. Інтенсивна жовтяниця спостерігається нечасто. Вона може розвинутися у немовлят і призвести до ознак ядерної жовтяниці.

Утворення жовчних каменів залежить від віку і рідко трапляється у дітей молодших 10 років. У половини хворих наявність каменів супроводжується клінічними проявами.

**Спадковий еліптоцитоз** – важке захворювання з компенсованим гемолізом. Генетичний дефект зумовлений мутацією у білку мембрани цитоскелета еритроцитів. Іноді може розвинутися активна декомпенсована гемолітична анемія. Можливі гемолітичні кризи, під час яких гемоглобін знижується до 40-50 г/л. Вони часто провокуються різними інфекційними захворюваннями.

### **3.3 Жовтяниця за наявності дефектів ферментних систем**

Багато успадкованих несфероцитарних анемій є наслідком різних дефектів у метаболізмі еритроцитів. Останні включають дефіцит піруваткінази або тріозофосфатізомерази або ферментів пентозофосфатного циклу, таких, як глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД) внаслідок мутацій. Ці стани відіграють важливу роль в етіології жовтяниці новонароджених.

При спадковій гемолітичній анемії, зумовленій дефіцитом Г-6-ФД, гемолітичні кризи частіше виникають при вживанні лікарських препаратів (сульфаніламідів, протималарійних препаратів, нітрофуранів, фтивазиду, ПАСКу). Перші ознаки з'являються через 2-3 дні від початку вживання ліків – жовтяниця, темна сеча. Якщо препарат не відміняється, сеча стає бурого, майже чорного кольору, підвищується температура тіла, з'являється різкий головний біль, можуть бути блювання і діарея. Гемоглобін знижується до 20-30 г/л.

У хворих із гемолітичною жовтяницею можуть бути значна слабкість, біль у ділянці серця, серцебиття і задишка, біль у попереку, підвищення температури.

При додатковому лабораторному обстеженні у хворих виявляються анемія, зниження осмотичної резистентності еритроцитів, ретикулоцитоз, збільшення кількості молодих еритроцитів, вміст гемоглобіну знижений і ще більше знижується у період загострення. Підвищується вміст білірубіну, переважно за рахунок непрямого, може незначною мірою збільшуватися вміст у крові АЛАТ, АсАТ.

При дуоденальному зондуванні отримується інтенсивно забарвлена жовч.

Сеча має більш насичене забарвлення (уробілінурія), кал інтенсивно забарвлений.

Імунологічні дослідження дозволяють виявити аглютиніни, гемолізину, стає позитивним тест Кумбса.

### **3.4 Жовтяниця при серпоподібно-клітинній анемії**

При зниженому насиченні крові киснем в еритроцитах кристалізується аномальний гемоглобін. Захворювання проявляється гемолітичними кризами з гострим больовим синдромом. При кризах може розвинути гостре ураження печінки. Відмічаються біль у правому підребер'ї, гарячка, інтенсивна жовтяниця, яка супроводжується системними і гемолітичними ознаками серпоподібно-клітинної анемії. Це допомагає відрізнити серпоподібно-клітинну анемію від каменя жовчної протоки. Рідко спостерігається фульмінантна печінкова недостатність. Хвороба може проявитися клінічною картиною внутрішньопечінкового холестазу, однак це не є характерним. При гістологічному дослідженні виявляють внутрішньоканальцевий холестаз, дилатацію синусоїдів, гіперплазію клітин Купфера і еритрофагоцитоз.

Може спостерігатися хронічне підвищення активності сироваткових трансаміназ або ЛФ з утворенням рубців печінки.



Це буває обумовлено деякими факторами, до яких відносять мікроваскулярний стаз і трансфузійні ускладнення (гемосидероз і вірусний гепатит).

Жовтяниця, яка супроводжується серпоподібно-клітинною анемією, завжди дуже інтенсивна. Високий рівень білірубину у сироватці зумовлений сполученням гемолізу і порушенням функції гепатоцитів. Сама по собі інтенсивність жовтяниці не є показником тяжкості процесу. Особливо високий рівень білірубину спостерігається при супутньому вірусному гепатиті або обструкції жовчних протоків.

Жовчні камені виявляють у 25% дітей і у 50-70% дорослих, гомозиготних за серпоподібно-клітинною анемією. Частіше камені знаходяться у жовчному міхурі, рідше – у протоках. У двох третин хворих камені не дають ніяких симптомів. Близько 55% каменів рентгеноконтрастні.

При безсимптомному перебігу хвороби відмічаються гепатомегалія і підвищення активності сироваткових трансаміназ.

Приблизно у 10% хворих можливі кризи з ураженням печінки. Криз продовжується 2-3 тижні і проявляється болем у животі, гарячкою, жовтяницею, збільшеною щільною печінкою і підвищенням активності трансаміназ.

Гостра печінкова недостатність трапляється рідко. Відмічаються дуже інтенсивна жовтяниця, енцефалопатія, помірно підвищення активності трансаміназ. Біопсія печінки виявляє зміни, характерні для серпоподібно-клітинної анемії, зі значним некрозом зони 2 і холестазом. Диференціальна діагностика між серпоподібно-клітинним кризом і вірусним гепатитом утруднена. При вірусному гепатиті біль менш інтенсивний, більше виражена жовтяниця і довше зберігається підвищення активності трансаміназ. Розмежуванню допомагають біопсія печінки і дослідження маркерів вірусів гепатитів. Можливе полегшення стану після *замінного переливання крові*.

До частих проявів серпоподібно-клітинної анемії відносять виразки на нижніх кінцівках. Верхня щелепа гіпертрофована,

дещо виступає вперед. Пальці рук нагадують барабанні палички. Рентгенологічно виявляють ознаки деформації кісток, що включають розрідження і звуження кіркового шару довгих кісток.

### **3.5 Жовтяниця при таласемії**

При таласемії гемолітичні кризи з гарячкою і реактивними змінами у кістковому мозку подібні до серпоподібно-клітинної анемії. У печінці виявляються сидероз, іноді фіброз. Прогресування гемосидерозу може призвести до розвитку справжнього гемохроматозу. Кількість фарбованого заліза у гепатоцитах може бути більшою у хворих із видаленою селезінкою, яка, як відомо, депонує залізо.

Можливий розвиток внутрішньопечінкового холестазу, механізм якого незрозумілий. Перебіг захворювання може ускладнюватися утворенням жовчних каменів.

### **3.6 Жовтяниця при пароксизмальній нічній гемоглобінурії**

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія – захворювання, яке проявляється внутрішньосудинним гемолізом, зумовленим комплектом. Трапляється рідко. Дефект обумовлений мутацією гена PIG-A на X-хромосомі, що призводить до недостатнього біосинтезу глікозилфосфатидилінозитольного якоря. Це веде до відсутності деяких білків на поверхні еритроцитів, які стають чутливими до лізису при більш низькому рН крові, який відмічається під час сну. При епізоді гемолізу внаслідок гемоглобінурії ранкова порція сечі може бути коричневого або червоно-коричневого кольору.

У хворих гостро з'являються червонувата жовтяниця і збільшення печінки. Внаслідок гемолізу може бути підвищена активність АсАТ. При дослідженні сироватки виявляють дефіцит заліза (у результаті втрати з сечею гемоглобіну). У печінці при гістологічному дослідженні виявляють незначний центрозоновий некроз і сидероз.

Захворювання може ускладнюватися тромбозом печінкових вен. Можливі зміни жовчних протоків, аналогічні первинному склерозуючому холангіту, які, можливо, обумовлені ішемією.

### **3.7 Жовтяниця при набутій гемолітичній анемії**

Гемоліз при набутій гемолітичній анемії зумовлений позаеритроцитарними причинами. Відмічається незначний сфероцитоз і легке порушення осмотичної стійкості еритроцитів.

У сироватці підвищений рівень некон'югованого білірубіну, у тяжких випадках підвищується рівень і кон'югованого, який з'являється у сечі. Це може бути пов'язане з перевантаженням білірубіном ураженої печінки. Шкірні покриви помірно жовтяві.

*Набутий* гемоліз може ускладнювати перебіг захворювань, що вражають ретикулоендотеліальну систему (хвороба Ходжкіна, лейкози, ретикулосаркома, карциноматоз, уремія). При печінково-клітинній жовтяниці анемія також частково обумовлена гемолізом. Проба Кумбса негативна.

Скарги хворих у більшості зумовлені тими захворюваннями, які викликали посилений гемоліз еритроцитів. Але майже всі вони відмічають слабкість, сонливість, що зумовлено глікемією у тканинах, часто - запаморочення, апатія.

Під час огляду на початку захворювання відмічається блідість шкіри, до якої потім приєднується субіктеричність склер і шкіри з лимонним відтінком. У більшості хворих печінка не збільшена, селезінка збільшується майже в усіх.

### **3.8 Жовтяниці внаслідок трансфузії несумісної крові**

Переливання несумісної крові супроводжується ознобом, гарячкою, біллю у спині і попереку з подальшим розвитком жовтяниці. У сечі виявляється уробіліноген. Функціональні печінкові проби не змінені. У тяжких випадках у крові і сечі

міститься вільний гемоглобін. Труднощі діагностики виникають при появі жовтяниці після гемотрансфузії на фоні захворювання, при якому уражена печінка або жовчні шляхи.

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## **РОЗДІЛ 4 ПЕЧІНКОВІ (ПЕЧІНКОВО-КЛІТИННІ) ЖОВТЯНИЦІ**

### **4.1 Гострі вірусні гепатити**

У перебігу гострих вірусних гепатитів (ГВГ) виділяють такі періоди хвороби: інкубаційний, початковий (дожовтяничний, продромальний), жовтяничний (розпалу), реконвалесценції.

**Продромальний період** триває 1-4 тижні, може мати такі варіанти перебігу:

- диспептичний (погіршення апетиту, нудота, іноді блювання, відчуття тяжкості у правому підребер'ї та епігастрії, розлад випорожнення);

- грипоподібний (катаральний – короточасна гарячка 2-3 дні, дертя у горлі, артралгії, ломота в тілі, нежить);

- астеновегетативний (загальна слабкість, головний біль, дратівливість);

- артралгічний (біль у колінних, ліктьових, плечових суглобах та інших);

- змішаний (в одного хворого спостерігається 2-3 синдроми).

У 3-5% хворих продромальні явища відсутні.

Об'єктивно у хворих у цьому періоді можливе підвищення температури тіла до 38-39<sup>0</sup>С, яке триває 1-2, рідше 3-4 дні, відмічаються незначна ін'єкція судин склер та кон'юнктиви, уртикарна висипка.

Характерні брадикардія, гіпотонія, послаблення гучності серцевих тонів.

Язик обкладений, живіт здутий, у деяких хворих пальпується збільшена печінка, а іноді і селезінка. Сеча темного кольору, кал знебарвлюється.

У клінічному аналізі крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення ШОЕ.

У сечі: позитивна реакція на уробілін, а потім і на

білірубін.

У біохімічному аналізі крові: підвищення активності АлАТ, АсАТ, переважання прямої фракції білірубіну при його нормальному рівні, гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія.

Термографія: зона гіпертермії у правому підребер'ї і епігастрії.

**Жовтяничний період.** З'являється субіктеричність слизових оболонок, у першу чергу м'якого піднебіння, під'язикової ділянки, склер, яка свідчить про закінчення продромального і початок жовтяничного періоду хвороби.

У жовтяничному періоді три стадії: наростання жовтяниці, максимуму та спаду.

У цьому періоді спочатку жовтіють слизові, потім жовтою стає шкіра. Інтенсивність жовтяниці, як правило, відповідає тяжкості хвороби. Може спостерігатися посилення або послаблення симптомів продромального періоду.

У третини хворих спостерігається свербіж шкіри, у більшості хворих виявляється гепатомегалія, ступінь якої відповідає ступеню тяжкості і вираженості холестазу. Поверхня печінки гладка, щільноеластична, край рівний, закруглений. Збільшення селезінки виявляється у 20-30% хворих.

Патологічні зміни в печінковій тканині при ГВГ супроводжуються розвитком цитолітичного, мезенхімально-запального і холестатичного синдромів.

**Цитоліз** морфологічно характеризується балонною дистрофією гепатоцитів, ознаками некробіозу, лабораторно – підвищенням активності АлАТ, АсАТ, печінкових ізоферментів.

**Мезенхімально-запальний** синдром характеризується проліферативно-інфільтративними процесами у сполучній тканині. Лабораторно виявляються гіпергамма-глобулінемія, підвищення рівня альфа-2-глобулінів, зниження сулемового титру, підвищення рівня тимолової проби.

**Холестаз** – порушення відтоку жовчі. При лабораторних дослідженнях виявляють збільшення вмісту зв'язаного білірубіну, жовчних кислот, холестерину, підвищення активності ЛФ, ГГТ у крові хворого.

Часто зменшується кількість сечі, вона стає темно-коричне-вою (різко збільшується вміст білірубіну). Кал знебарвлюється.

Для оцінки ступеня тяжкості перебігу хвороби використовують такі критерії: вираженість інтоксикації і жовтяниці, збільшення розмірів печінки, рівень гіпербілірубінемії, порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну.

**Таблиця 3 - Критерії ступенів тяжкості**

Симптом	Ступінь тяжкості		
	легкий	середній	тяжкий
<b>Інтоксикація</b>	+	++	+++
<b>Жовтяниця</b>	Субіктеричність	Жовта шкіра	Різко виражена
<b>Збільшення печінки</b>	До 2 см	3-4 см	Більше 5 см або зменшена
<b>Концентрація білірубіну</b>	75-100 мкмоль/л	До 200 мкмоль/л	Більше 200 мкмоль/л
<b>Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну</b>	Без змін	Порушена	Різко знижена

У клінічному аналізі крові: лейкопенія, відносний лімфоцитоз, тромбоцитопенія, ШОЕ без змін.

В аналізі сечі: позитивна реакція на білірубін.

У біохімічному аналізі крові: гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції, збільшення активності АлАТ, АсАТ. Співвідношення АсАТ / АлАТ (коефіцієнт де Рітіса) менше за одиницю. Відмічаються зниження сулемової проби, гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія.

При ГВГ виявляється зростання концентрації IgM і G. Можливе виявлення антигенів вірусів і антитіл до них у крові.

Період реконвалесценції: зменшуються і поступово зникають симптоми інтоксикації, світлішає шкіра та слизові

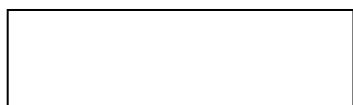
оболонки, поступово відбувається нормалізація розмірів печінки та селезінки.

Першою ознакою відновлення екскреторної функції гепатоцитів є забарвлення калу. Сеча світлішає.

### Клініко-епідеміологічні особливості гострих вірусних гепатитів.

#### Вірусний гепатит А (ВГА)

##### Етіологія



- інактивується при  $+86^{\circ}\text{C}$  за кілька хвилин;
- довго зберігається при заморожуванні;
- при автоклавуванні гине за 20 хв.;
- при кип'ятінні гине за хвилину;
- сухий жар ( $180^{\circ}\text{C}$ ) витримує 1 год.;
- довго зберігається у воді, продуктах, стічних водах

##### Епідеміологія

- Джерело - хворі на маніфестні, субклінічні та безжовтяничні форми ВГА
  - механізм передачі - фекально-оральний, можливе парентеральне зараження;
  - шляхи - побутовий, харчовий, водний; характерні осінньо-зимова сезонність та періодичність (кожні 3-5 років)



## **Критерії діагностики ВГА**

1 Спілкування з хворим на вірусний гепатит за 3-6 тижнів до захворювання (до 45 днів).

2 Переважно відсутність парентеральних втручань впродовж останніх 6 міс.

3 Молодий вік хворих (від 1 до 30 років), максимальна захворюваність припадає на вік від 5 до 14 років.

4 Осінньо-зимова сезонність.

5 Гострий початок хвороби (часто з гарячкою, катаральними явищами).

6 Короткий продромальний період (5-7 днів).

7 Швидке наростання жовтяниці (за 2-3 доби).

8 Покращання самопочуття з появою жовтяниці.

9 Переважання легких форм.

10 Короткий жовтяничний період (1-2 тижні).

11 Відсутність у сироватці крові маркерів вірусів інших гепатитів.

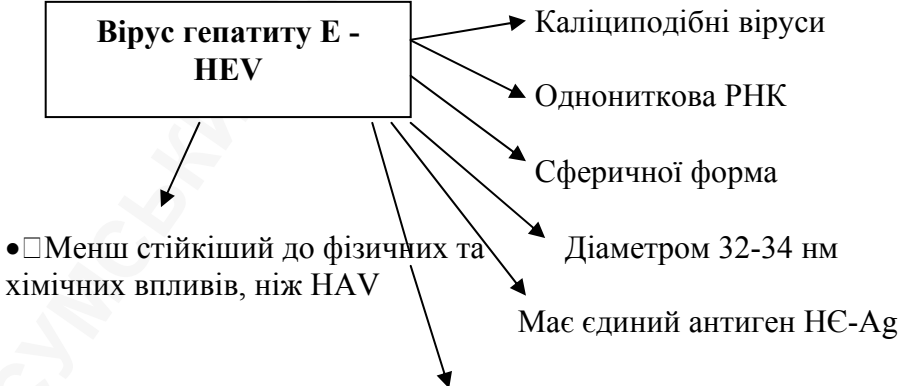
12 Невисока або помірна, що швидко знижується, гіпербілі-рубінемія, гіперферментемія при значному та стійкому підвищенні тимолової проби.

13 Наявність у сироватці крові антитіл до вірусу ГА, що належать до класу IgM, зростання титру антитіл.

## **Вірусний гепатит Е (ВГЕ).**

### **Етіологія**

**Вірус гепатиту Е -  
HEV**



## Епідеміологія

- Джерело - хвора людина
- механізм передачі - фекально-оральний;
- шляхи - водний, рідше контактно-побутовий;
- характерна сезонність - період дощів і паводків річок;
- характерна епідемічна захворюваність

### ***Критерії діагностики ВГЕ***

1 Окреслені спалахи водного походження з високим рівнем захворюваності.

2 Вибухоподібний (експлозивний) характер захворюваності.

3 Переважне ураження осіб віком 15-29 років (діти близько 30%).

4 Інкубація 30 днів (14-60 днів).

5 Переджовтяничний період до 4 днів.

6 Початок захворювання поступовий.

7 Наявність больового синдрому в правому підребер'ї.

8 З появою жовтяниці стан не покращується.

9 Значна гепатомегалія (5 см і більше).

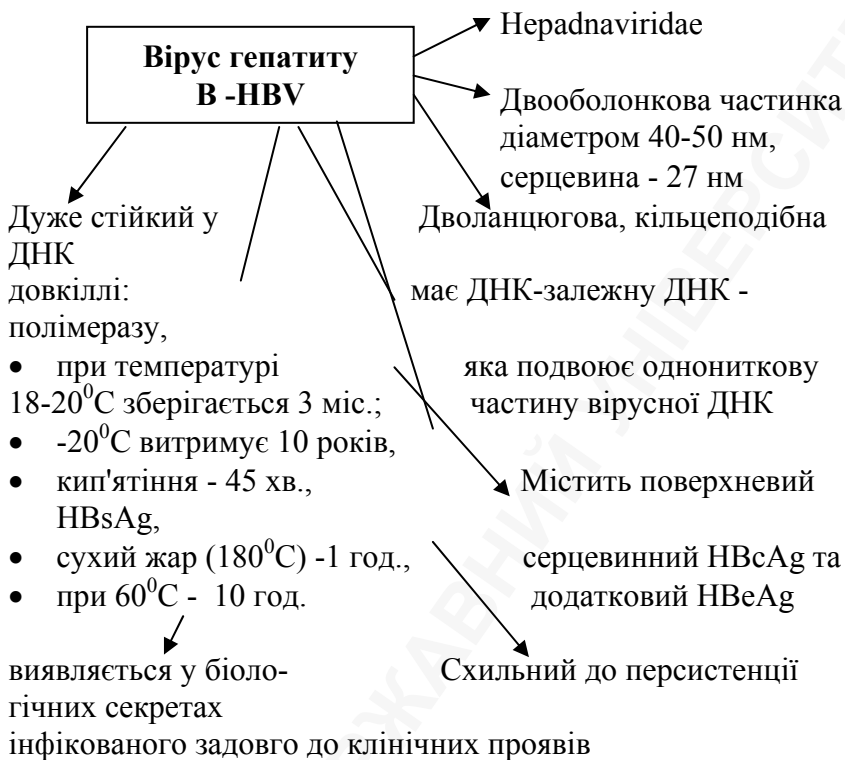
10 Перебіг переважно легкий та середньотяжкий.

11 Клінічні загострення не спостерігаються.

12 Тяжкі та фульмінантні форми виявляються переважно у жінок під час другої половини вагітності (60%), з них більше 20% випадків ВГЕ закінчуються летально. Особливо велика небезпека на 28-40 тижні вагітності. У післяпологовому періоді та при годуванні дитини при захворюванні на ВГЕ можуть спостерігатися інтенсивний гемоліз, гемоглобінурія, гостра ниркова недостатність, тромбогеморагічний синдром.

## Вірусний гепатит В (ВГВ)

### Етіологія



### Епідеміологія ВГВ

#### Шляхи передачі HBV та групи високого ризику

- Статевий (гомо- та гетеросексуальний);
- перинатальний;
- переливання крові та її препаратів;
- гемодіаліз;
- ін'єкції нестерильними голками;
- пошкодження шкіри;
- Особи, що ведуть безладне статеве життя;
- наркомани;
- новонароджені від HbsAg - позитивних матерів (особливо за наявності у них HBeAg );
- члени сімей, де є носії HBsAg;
- реципієнти донорської крові;
- хворі на гемофілію;

• □ татуювання, пірсинг, манікюр

- хворі, що лікувалися за допомогою гемодіалізу;
- хворі після трансплантації органів;
- медичні працівники;
- працівники міліції, пожежники, військовослужбовці;
- пацієнти спеціалізованих медичних закладів

### ***Критерії діагностики ВГВ***

1 В анамнезі - парентеральні втручання, переливання крові та її препаратів за 1,5-6 міс. до захворювання. Тривала інкубація до 3-6 міс.

2 Зазначення перенесеного у дитинстві вірусного гепатиту.

3 Вік хворих - до 1 року та старше 30 років.

4 Відсутність контакту з хворими на ВГ за 3-6 тиж. до захворювання.

5 Поступовий початок хвороби.

6 У продромальному періоді - артралгії, свербіж шкіри, уртикарні висипання.

7 Тривалий продромальний період (від 2 до 4 тижнів).

8 Повільне наростання жовтяниці.

9 З появою жовтяниці самопочуття не поліпшується, а може погіршуватися.

10 Переважання тяжких форм хвороби.

11 Тривалий жовтяничний період (більше 1 міс.).

12 Значний астеничний синдром в усі періоди хвороби.

13 Частий розвиток ускладнень, загострень, рецидивів.

14 Можливий перехід у хронічний гепатит.

15 Часто це мікст-інфекція (поєднання ВГ з цукровим діабетом, виразковою хворобою тощо).

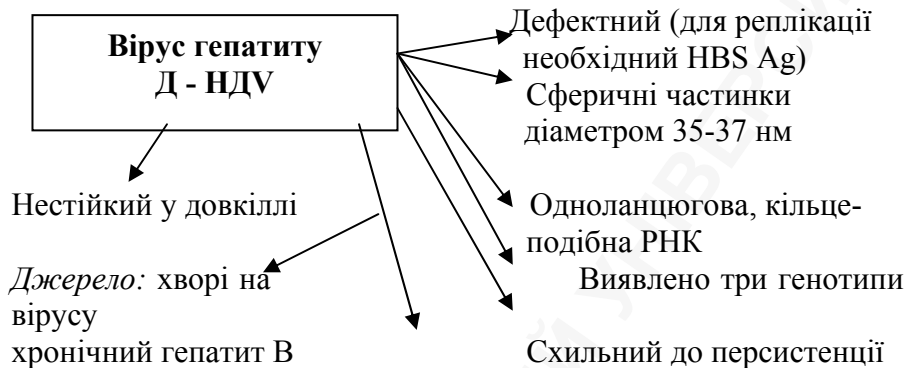
16 Виявлення у сироватці крові маркерів вірусу гепатиту В або антитіл до них.

17 Гіпербілірубінемія, що тривало наростає, має високі

показники та довго зберігається, гіперферментемія при незначному підвищенні тимолової проби.

## Вірусний гепатит Д (ВГД)

### Етіологія



### Передача

- пов'язана з кров'ю;
- можлива вертикальна;
- рідше статевий шлях.

### Критерії діагностики ВГД

Супутник ВГВ:

- одночасне зараження вірусами гепатиту В та Д - розвивається коінфекція;
- при інфікуванні Д-вірусом на одному з етапів ВГВ - суперінфекція.

Для коінфекції характерні:

1 Продром - астеновегетативний, грипоподібний або диспептичний варіанти.

2 Тяжкий перебіг (гарячка, асцитичний синдром, геморагії).

3 Часті загострення, що супроводжуються ознобами.

4 Домінує холестази із високими показниками білірубину.

5 Часто затяжний перебіг.

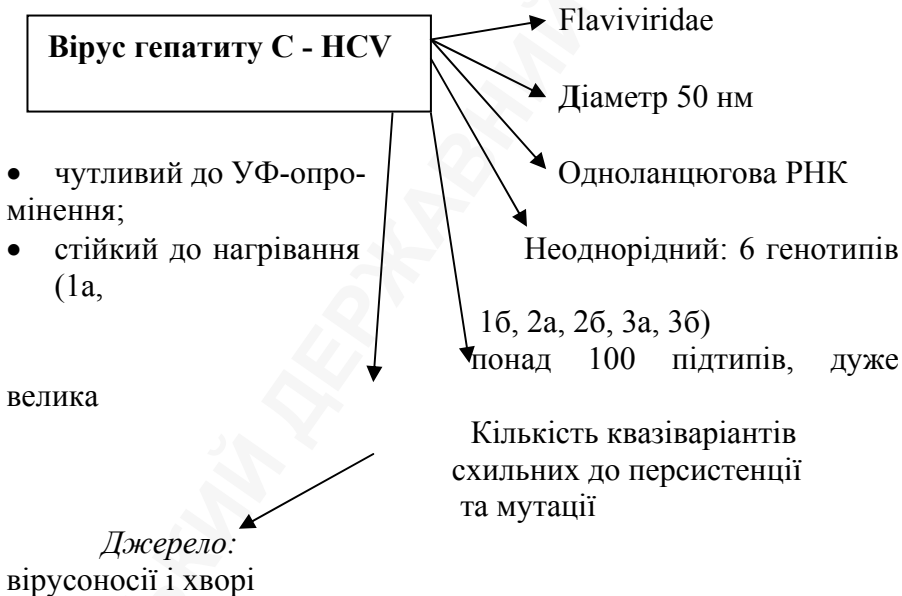
При суперінфекції (при ХГ):

1 Превалює холестатичний синдром.

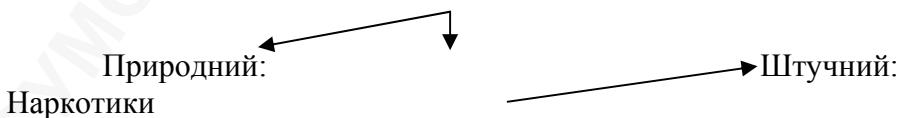
- 2 Наявність геморагічного синдрому.
- 3 Часті артралгії, уртикарна висипка.
- 4 У третини хворих спостерігається гепатогенна енцефалопатія.
- 5 У 90% хворих – перебіг, що постійно рецидивує з частотою рецидивів більше 2-3 на рік.
- 6 Стійка гепато- та спленомегалія.
- 7 У третини хворих – прояви портальної гіпертензії.
- 8 Раннє виявлення позапечінкових ознак хронічного гепатиту.
- 9 Швидке формування цирозу печінки.

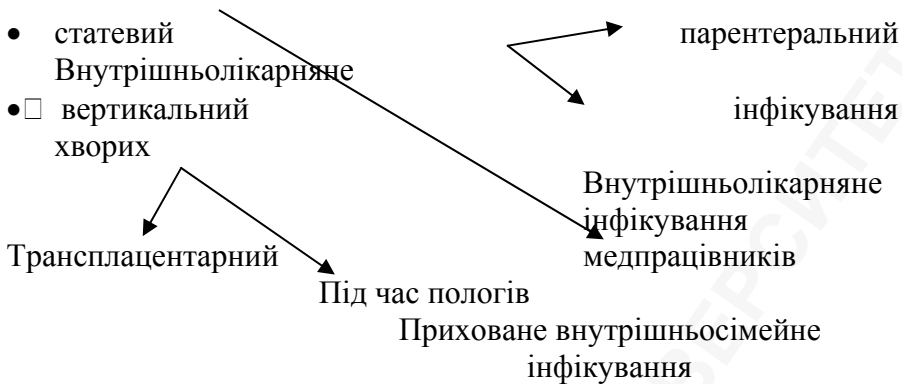
## Вірусний гепатит С (ВГС)

### *Етіологія*



### *МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДАЧІ*





### ***Шляхи передачі HCV та групи високого ризику***

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ін'єкції нестерильними голками;</li> <li>• гемодіаліз;</li> <li>• татуювання;</li> <li>• пошкодження шкіри голками та інструментами;</li> <li>• передача зі слиною (укуси);</li> <li>• перинатальний;</li> <li>• статеві контакти;</li> <li>• переливання крові або її препаратів</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• наркомани;</li> <li>• особи, позбавлені волі;</li> <li>• хворі, ліковані за допомогою гемодіалізу;</li> <li>• медичні працівники;</li> <li>• реципієнти донорської крові;</li> <li>• хворі на гемофілію;</li> <li>• донори крові</li> </ul> |
|---|--|

### ***Критерії діагностики ВГС***

- 1 Вік 15-29 років (75,2%).
- 2 Інфікування: внутрішньовенне введення наркотиків (40%), переливання крові (6%), лікувально-діагностичні маніпуляції (32%).
- 3 Має переважно легкий (48%) та середньотяжкий перебіг (50%).
- 4 Безжовтяничні форми виявляються у третини хворих.
- 5 Характерний більш частий поступовий початок захворювання (54%), рідше - гострий (25%).
- 6 Продромальний період може найчастіше мати перебіг за диспептичним (14%), катаральним (11%) або змішаним (16%) варіантами.

7 Тривалість переджовтяничного періоду в середньому 6-7 днів (коливання від 1 до 14 днів).

8 Слід відмітити, що у 16% хворих у жовтяничному періоді спостерігається гарячка (37-38,5<sup>0</sup>С) протягом 4-7 днів.

9 Тривалість жовтяничного періоду складає в середньому 15-16 днів (коливання від 7 до 30 днів).

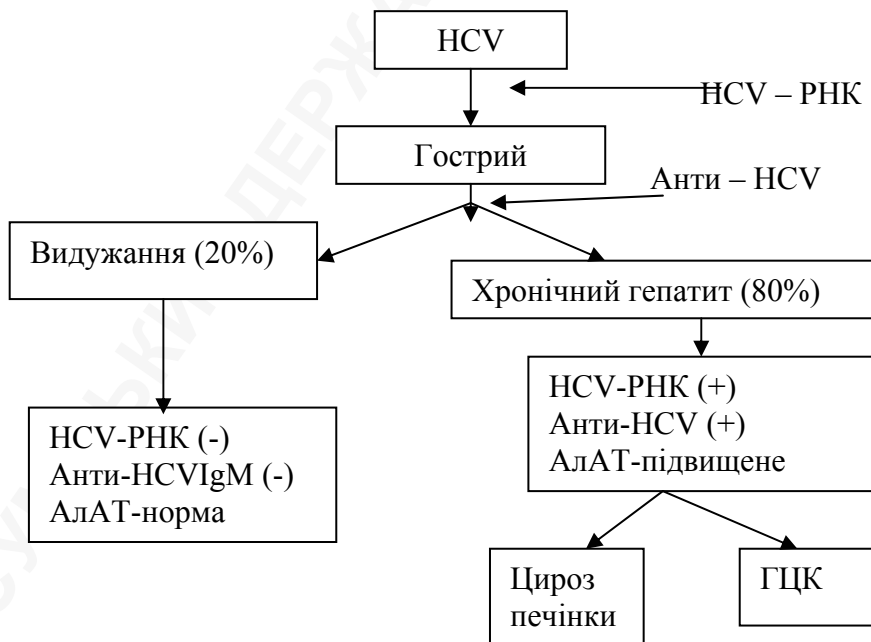
10 У жовтяничному періоді в 90% хворих відзначають гепатомегалію, спленомегалію - у 13%.

11 Можливе виникнення загострень і рецидивів (5-6%).

12 Перехід у хронічну форму (за даними Л.Гураль, поступовий перехід у хронічний гепатит і цироз печінки у кожному 4-му випадку; за даними клініки Тарєєва - у 60-75%).

13 Часті позапечінкові ураження (артрити із симетричним ураженням суглобів, мембранопроліферативний та хронічний гломерулонефрити, змішана кріоглобулінемія, тиреоїдит, нейропатії, апластична анемія, вузликосий періартеріїт, синдром Шегрена тощо).

### Перебіг HCV-інфекції

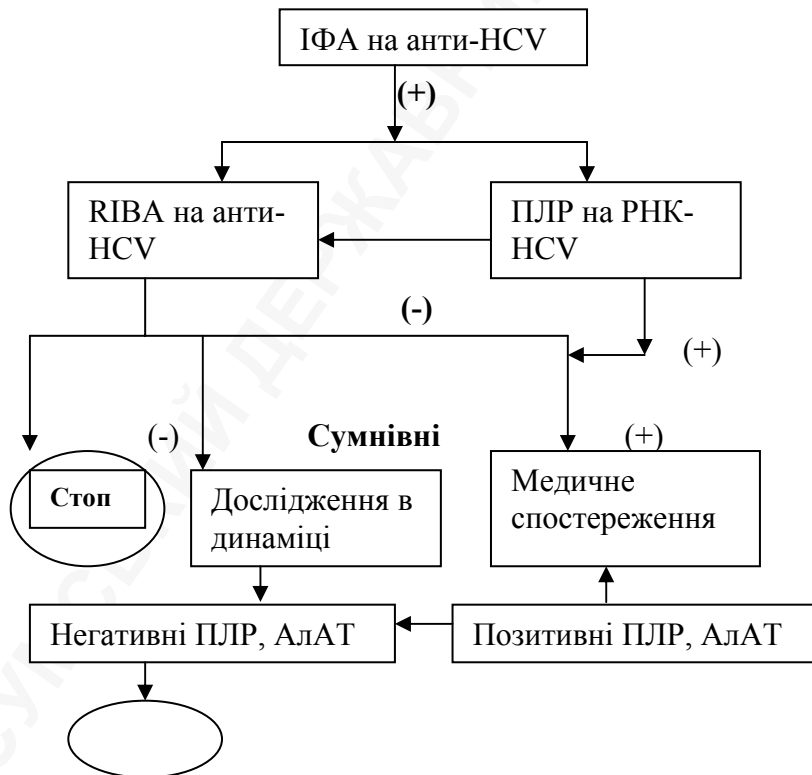




## Методи виявлення маркерів інфікування HCV

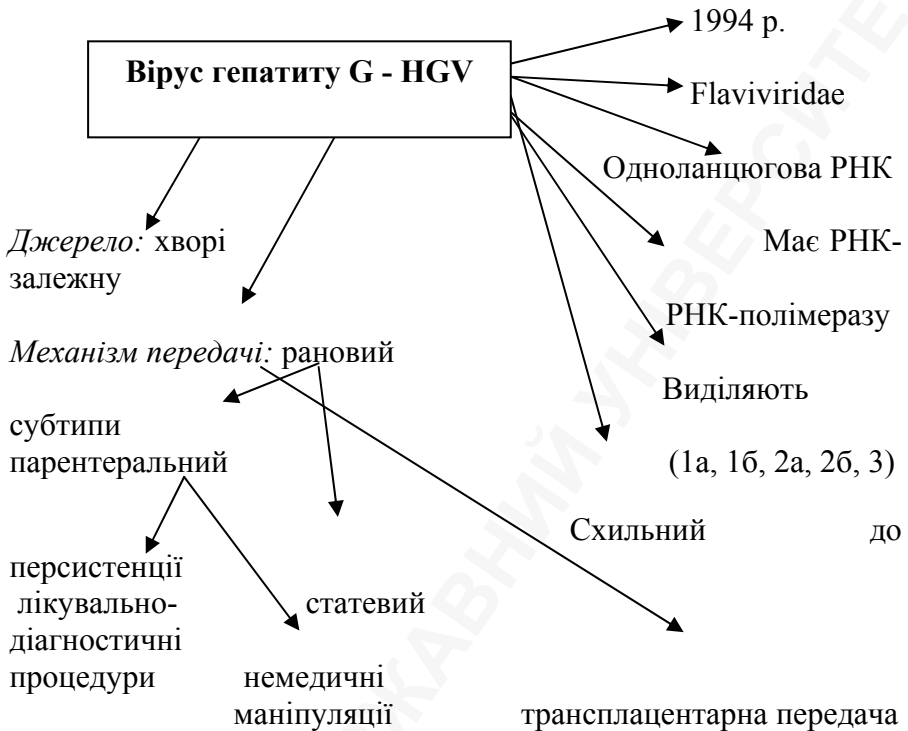
- ◆ Неспецифічні тести:
  - печінкові ферменти (АлАТ, АсАТ);
  - біопсія печінки.
- ◆ Специфічні тести:
  - виявлення анти-HCV (ІФА);
  - скринінговий тест з метою виявлення анти-HCV (ІФА).
  - РНК-HCV (ПЛР):
    - якісне визначення РНК-HCV;
    - кількісне визначення РНК-HCV.

### Алгоритм обстеження хворих на наявність HCV-інфекції



# Вірусний гепатит G (ВГГ)

## Етіологія



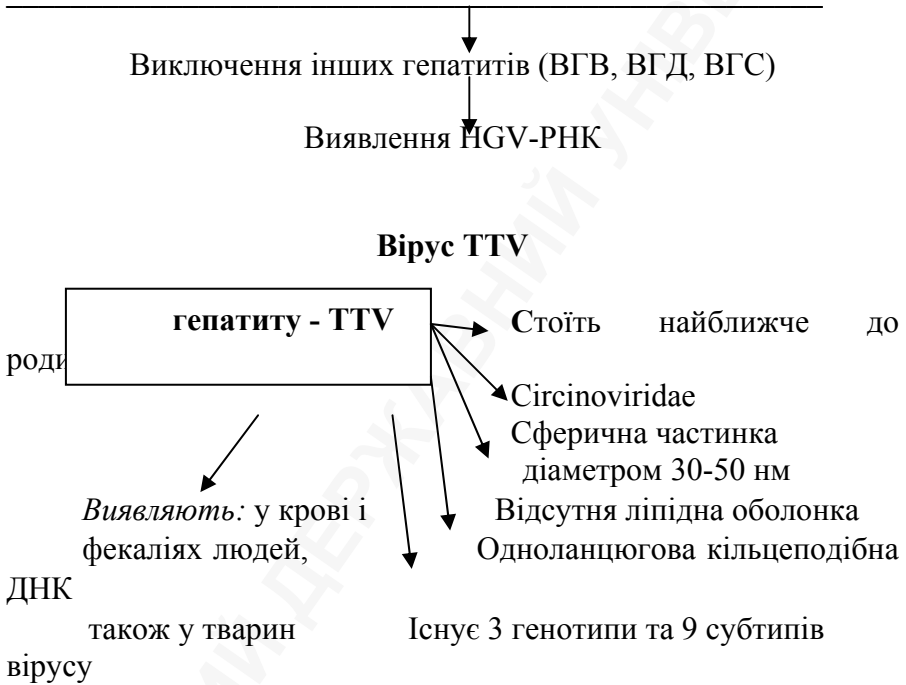
## Епідеміологія ВГГ.

### Шляхи передачі HGV та групи високого ризику

- ін'єкції нестерильними голками;
- статевий (гомо- або гетеросексуальний);
- перинатальний;
- переливання крові та її препаратів, у тому числі імуноглобулінів;
- гемодіаліз;
- трансплацентарний;
- татування, пірсинг, манікюр
- наркомани;
- особи, що ведуть безладне статеве життя;
- члени сімей, де є носії HGV;
- новонароджені від інфікованих HGV;
- донори крові;
- реципієнти донорської крові;
- хворі на гемофілію;
- хворі, ліковані за допомогою гемодіалізу;
- медичні працівники

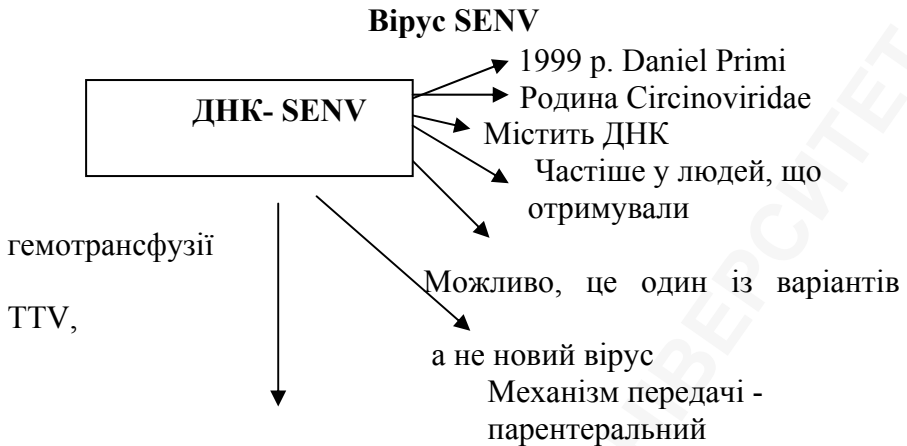
## Клініко-епідеміологічні особливості ВГГ

- анамнез подібний до анамнезу при ВГС;
- переважають субклінічні, безжовтяничні та легкі форми;
- незначне підвищення активності АлАТ;
- тривала персистенція вірусу;
- тяжкий перебіг - при комбінованому інфікуванні;
- часто виявляють апластичну анемію.



*Механізм передачі:* основний – парентеральний, можливий фекально-оральний.

Частіше виявляється в асоціації з іншими гепатотропними вірусами (А, В, С, G), моноінфекція виявляється зрідка (1-2%). Виражених клінічних особливостей на даному етапі не виявлено.



Часто виявляють серед донорів (США 1,8%), хворих на гемофілію, осіб, що споживають внутрішньовенно наркотичні речовини.

### **Клініко-лабораторні ознаки безжовтяничних форм ВГ**

- 1 Частіше реєструються у дитячих та родинних осередках ВГА, ВГЕ, рідше ВГВ.
- 2 Типові клінічні прояви початкового періоду.
- 3 Наявність гепатолієнального синдрому.
- 4 Гіпербілірубінемія не вище 35 мкмоль/л з переважанням прямої фракції.
- 5 Висока активність АЛАТ та АсАТ.
- 6 Наявність маркерів вірусу, зростання титру антитіл до вірусу.

### **Клініко-лабораторні ознаки ВГ із вираженим холестаазом**

- 1 Тривала інтенсивна жовтяниця з зеленим відтінком.
- 2 Відносно задовільний стан хворого (відсутність інтоксикації).
- 3 Значний свербіж шкіри.
- 4 Зелений або сіро-зелений відтінок жовтяниці.
- 5 Помірна гепатомегалія.

- 6 Наявність субфебрилітету.
- 7 Сприятливий наслідок.
- 8 Прискорення ШОЕ.
- 9 Значна гіпербілірубінемія з переважанням прямої фракції білірубину при помірному підвищенні АлАТ, АсАТ (у 2-4 рази).
- 10 Підвищення концентрації ЛФ (у 2-3 рази).
- 11 Високий вміст у крові холестерину, жовчних кислот та  $\beta$ -ліпопротеїдів.
- 12 Немає уробіліну в сечі та стеркобіліну в калі.

### **Клініко-лабораторні ознаки фульмінантної форми вірусного гепатиту**

1 Короткий гострий продром, можливо з гарячкою. Характерний раптовий початок захворювання зі значною інтоксикацією (слабкість, анорексія, нудота, блювання, головний біль, запаморочення, міалгії, артралгії). Часто відмічається біль у животі, іноді може бути інтенсивним, аж до симптомокомплексу “гострого живота”. Продромальний період ВГВ, ВГД скорочений до 1-5 днів. Наслідком наявності синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) є гіпертермія.

2 Особливістю початку жовтяничного періоду є значна інтоксикація: слабкість, головний біль, запаморочення. Спостерігається інверсія сну (сонливість вдень, безсоння вночі). Характерні анорексія, нудота, повторне блювання.

3 Важливою ознакою є як інтенсивність жовтяниці, так і швидкі темпи її наростання.

4 Характерний симптом “ножиць” між значними інтоксикацією і жовтяницею і малими розмірами печінки.

5 Внаслідок некрозу гепатоцитів печінка м’яка, зменшених розмірів, болюча.

6 ССЗВ і масивний некроз гепатоцитів обумовлюють підвищення температури у жовтяничному періоді без видимої причини (відсутність бактеріальної суперінфекції тощо).

7 Виявляються тахікардія, гіпотонія (прояви ССЗВ).

8 Рано розвивається геморагічний синдром, який проявляється геморагічним висипом, кровоточивістю, кровотечами.

9 Спостерігається зникнення свербіжів шкіри (порушений синтез жовчних кислот).

10 Лабораторними критеріями тяжкості є:

- зниження показника протромбіну (<0,6);
- зниження вмісту загального білка;
- зниження вмісту альбуміну;
- зниження вмісту холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів;
- співвідношення некон'югований / кон'югований білірубін 1:1 і більше одиниці;
- зміни у периферичній крові відрізняються поліморфізмом: можливий відносний або абсолютний нейтрофілоз, апластична анемія різного ступеня тяжкості.

Фульмінантний гепатит (ФГ) характеризується вищепереліченими ознаками тяжкості ВГ, а також появою якісно нової симптоматики, серед якої виділяють ряд симптомів:

- набряк мозку / печінкова енцефалопатія (ПЕ);
- нестабільність гемодинаміки;
- висока чутливість до інфекції: бактеріальна і грибкова суперінфекція;
- коагулопатія;
- стресові виразки;
- кровотечі;
- гепаторенальний синдром;
- апластична анемія;
- глибокі метаболічні порушення – порушення КОС і ВЕБ, гіпоглікемія тощо.

Одним із визначальних синдромів ФГ є енцефалопатія внаслідок набряку мозку, в зв'язку з чим у літературі до цього часу використовується застаріле визначення печінкової енцефалопатії як синоніма гострої печінкової недостатності (ГПеч.Н).

При оцінці стадії печінкової енцефалопатії клініцисти частіше дотримуються орієнтовної градації (табл. 4).

**Таблиця 4 - Стадії печінкової енцефалопатії**

Стадія	Психічний статус	Рухові порушення
<b>I (пре-кома 1)</b>	При рутинному дослідженні зміни не виявляються. Незначна неадекватність поведінки, неспокій, ейфорія, порушення ритму сну	Порушення виконання стандартизованих психомоторних тестів (тест лінії і тест чисел), “хлопаючий тремор”. Можлива поява “печінкового” запаху
<b>II (пре-кома 2)</b>	Те саме + перехідні періоди втрати свідомості	Те саме + перехідні періоди психомоторного збудження
<b>III (кома 1)</b>	Те саме + відсутність свідомості	Астериксис, дизартрія, примітивні рефлекси (смоктальний, хоботковий), атаксія, гіперрефлексія, патологічні рефлекси Гордона, Жуковського, міоклонії, гіпервентиляція. Збережені безумовні рефлекси
<b>IV (кома 2)</b>	Те саме + відсутність свідомості (глибока мозкова кома)	Децеребраційна ригідність скелетних м'язів, окулоцефалічний феномен. У початковій фазі коми збережена відповідь на больові подразники, згодом відсутні реакції на всі подразники

**Таблиця 5 - Шкала Глазго для визначення ступеня пригнічення свідомості**

Клінічна ознака	Характер реакції	Оцінка, бал.
1	2	3
<b>Відкривання очей</b>	спонтанне;	4
	у відповідь на словесну інструкцію;	3
	у відповідь на больове подразнення;	2
	відсутнє	1
<b>Рухова активність</b>	цілеспрямована у відповідь на словесну інструкцію;	6
	цілеспрямована у відповідь на больове подразнення («відсмикування» кінцівки);	5
	цілеспрямована у відповідь на больове подразнення («відсмикування») із згинанням кінцівки;	4
	патологічні тонічні згинальні рухи у відповідь на больове подразнення;	3
	патологічні тонічні розгинальні рухи у відповідь на больове подразнення;	2

### Продовження таблиці 5

1	2	3
	відсутність рухової активності у відповідь на больове подразнення	1
<b>Словесні відповіді</b>	збереження орієнтації, швидкі правильні відповіді;	5
	незрозуміла мова;	4
	окремі незрозумілі слова;	3
	незрозумілі звуки;	2
	відсутність мови	1

При ясній свідомості сума балів дорівнює 15, сомнеленції – 13-14, сопорі – 4-12, комі – 4-8, у випадку декортикації – 3.

**Таблиця 6 - Клініко-лабораторні прогностичні ознаки ранньої і пізньої ГПеч.Н**

Клініко-біохімічні дані	Значення ознак	Діагностичний коефіцієнт	
		рання ГПеч.Н	пізня ГПеч.Н
1	2	3	4
Геморагічний синдром	++	-80	-54
	+	-69	-32
	-	+69	+20
Скорочення печінки	+	-114	-120
	-	+75	+76
Ейфорія	+	-34	-
	-	+62	-
Часте блювання	+	-27	-38
	-	+59	+42
Печінковий запах	+	-34	-49
	-	+13	+6
Відчуття «провалу»	+	-	-36
Сулемовий титр, мл	1 і нижче	-	-48
	1,1 і вище	-	+11
Промботромбіновий індекс, %	до 50	-50	-114
	50 - 70	+88	+46
Активність АлАТ, ммоль/г/л	Вище 45,5	-120	-
	До 45,5	+4	-



### Продовження таблиці 6

1	2	3	4
Кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Вище 10	-80	-37
	До 10	+1	-61
	До 8	+22	+6
Холестерин (ммоль/л)	До 3,2	-33	-
	Вище 3,2	+24	-

Сума коефіцієнтів - 128 відповідає ГПеч.Н, при сумі коефіцієнтів +128 ГПеч.Н не виникає.

## 4.2 Гострі гепатити іншого походження

### Інфекційний мононуклеоз

Інфекційний мононуклеоз – антропонозне інфекційне захворювання, що викликається вірусом Епштейна-Барр з переважно краплинним механізмом передавання, супроводжується вираженою гарячкою, лімфаденопатією, гепатоспленомегалією та гострим тонзилітом.

*Етіологія* – викликається ДНК-вмісним вірусом Епштейна-Барр (EBV), що належить до родини герпесвірусів. Вірус тропний до В-лімфоцитів, культивується лише на культурі клітин людини або приматів. Здатний до тривалої персистенції в організмі людини.

*Епідеміологія.* Джерело інфекції – людина (хвора або вірусоносії). EBV виділяється із слиною протягом 1-1,5 року після видужання, за наявності імунодепресивних станів (захворювання тощо) можливе повторне вірусовиділення. Механізм передавання повітряно-краплинний, який реалізується при тісному контакті із вірусовиділювачем (при поцілунках, кашлі, чханні, користуванні інфікованими предметами – чашками, ложками, іграшками), коли крапельки слини потрапляють на слизову оболонку ротоглотки. Частіше хворіють діти у віці 2-10 років та молоді люди 20-30 років. Спостерігається спорадична захворюваність, іноді - сімейні

спалахи. Частіше захворювання реєструється у холодну пору року.

*Клініка.* Інкубаційний період - від 20 до 50 днів. Початок захворювання з продромальних явищ: слабкість, міалгія, головний біль, зниження апетиту, нудота. Тривалість продрому може затягуватися до 2 тижнів. У подальшому виникають біль у горлі, який поступово наростає, температура тіла досягає 38-39<sup>0</sup>С, лімфаденопатія, гранульозний фарингіт, катаральний тонзиліт, гепатоспленомегалія.

*Характерні клінічні ознаки:*

- поступовий початок з тривалим продромом;
- гарячка, яка у 80-95% хворих має тривалий характер, і температура досягає високих цифр;
- лімфаденопатія – збільшення на початку захворювання передньошийних лімфатичних вузлів (позаду m.sternocleidomastoideus) з подальшим збільшенням інших груп (пахвових, пахвинних, мезентеріальних, перибронхіальних). Це один із найперших симптомів, який зникає пізніше за інші;
- гранульозний фарингіт, катаральний (а при приєднанні вторинної інфекції – гнійний) тонзиліт;
- гепатоспленомегалія у 60-90% хворих;
- висипання на шкірі у 15-20% хворих (уртикарні, плямисті, геморагічні, скарлатиноподібні);
- тривалість хвороби до 2-4 тижнів;
- загальний аналіз крові – нормоцитоз або помірний лейкоцитоз (іноді гіперлейкоцитоз або лейкопенія), абсолютний і відносний лімфомоноцитоз, збільшення кількості мононуклеарів (понад 10 %).

*Особливості ураження печінки:*

- ураження відбувається на фоні гарячки, лімфаденопатії, гострого тонзиліту;
- жовтяниця помірно виражена, з'являється переважно на другому тижні захворювання;
- збільшення печінки з другого тижня, яке виявляється клінічно у 50-60%, а при УЗД – у 85-90%;
- помірне збільшення селезінки з другого тижня;

- помірна недовготривала білірубінемія (за рахунок прямої фракції);
- помірне недовготривале збільшення активності АЛАТ, АсАТ (у 2-3 рази).

#### *Специфічна діагностика*

Найбільш використовувані серологічні методи діагностики: реакція Пауля-Буннеля-Давідсона, виявлення антитіл у високих титрах (до 1:1024); реакція Гоффа-Бауера (мікрометод), високочутлива і специфічна. Виявлення в крові антигенів у гострому періоді: раннього (ЕА) та ядерного (НА). Виявлення антитіл класу IgM до раннього антигену (ЕА) протягом 1-2 місяців.

### **Лептоспіроз**

Це гостра інфекційна зоонозна хвороба, яка характеризується хвилеподібною гарячкою, інтоксикацією, ураженням капілярів, нирок, печінки і нервової системи.

Збудник лептоспірозу – *Leptospira interrogans* – належить до родини *Spirochaetaceae*. Найчастіше захворювання спричиняється *L.icterohaemorrhagiae*, *L.canicola*, *L.grippothyphosa*, *L.pomona*.

Джерелом інфекції є дикі та синантропні гризуни, свійські та промислові тварини, які виділяють лептоспір із сечею. Зараження людини відбувається через інфіковану воду та продукти.

Збудник потрапляє в організм через ушкоджену шкіру, слизові оболонки шлунково-кишкового тракту і кон'юнктиви. Лептоспіри проникають у кров, розносяться по всьому організму, проникаючи в печінку, нирки, селезінку, легені, де активно розмножуються. Завдяки патогенній дії лептоспір розвивається генералізований капіляротоксикоз з геморагічними проявами. Найбільш інтенсивно ушкоджуються судини печінки, нирок, наднирників. Часто розвивається жовтяниця, зумовлена гемолізом еритроцитів і ураженням печінки. Зміни в печінці виникають внаслідок пошкодження судин, що викликає набряк

тканин і, як наслідок, холестаза з підвищенням рівня прямого білірубіну в поєднанні з невисокою активністю амінотрансфераз. На відміну від вірусних гепатитів, при лептоспірозі гепатоцити майже не ушкоджуються, а гепатит характеризується переважанням холестазу і мезенхімально-запальної реакції над печінково-клітинною. Ураження паренхіми нирок призводить до порушення сечоутворення з подальшим розвитком гострої ниркової недостатності.

**Клініка.** Розрізняють жовтяничні і безжовтяничні клінічні форми лептоспірозу. Інкубаційний період триває від 6 до 14 діб. Хвороба розпочинається раптово, з ознобу і підвищення температури тіла до 39-40<sup>0</sup>С. Хворі скаржаться на сильний головний біль, запаморочення, загальну слабкість. Можливі нудота, блювання, в тяжких випадках втрата свідомості, марення. Один із ранніх симптомів лептоспірозу – біль у м'язах нижніх кінцівок, спини, грудей, живота. Переважає біль у литкових м'язах, він сильний, часто нестерпний, посилюється при рухах і пальпації. Тривалість міалгій 7-10 днів.

Обличчя і шия гіперемовані. Відмічається ін'єкція судин склер і кон'юнктив. Можливі герпетичні висипання на губах, крилах носа, нерідко з геморагічним вмістом. Збільшуються регіонарні лімфатичні вузли. Характерні тахікардія, яка змінюється на брадикардію, гіпотонія, глухість серцевих тонів. Майже у всіх хворих збільшується печінка, а у багатьох і селезінка. На 3-6-й день хвороби у ¼ хворих з'являється на кінцівках і тулубі поліморфна висипка – скарлатиноподібна, короподібна, еритематозна або уртикарна. Вона зберігається 1-3 дні, залишає після себе лушення.

Одночасно з висипкою або через 1-2 дні з'являється різної інтенсивності і тривалості жовтяниця, вираженість якої корелює з тяжкістю хвороби. Вона часто супроводжується свербінням. Хвороба може мати перебіг без жовтяниці.

З перших днів захворювання розвивається геморагічний синдром, проявами якого є крововиливи в місця ін'єкцій, в кон'юнктиву, петехіальна висипка на тулубі, носові, легеневі, кишкові, маткові кровотечі.

Характерною ознакою лептоспірозу є ураження нирок. На 2-3-й день захворювання зменшується діурез (олігурія). У сечі з'являються білок, еритроцити, циліндри, клітини ниркового епітелію. При тяжкому перебігу може розвиватися анурія. В сироватці крові підвищується вміст залишкового азоту, сечовини, креатиніну, калію. У сприятливих випадках в кінці 2-го тижня олігурія змінюється поліурією – діурез збільшується до 3-4 л.

Гарячка при лептоспірозі постійна або ремісивна, триває 5-7 днів, знижується критично або коротким лізисом. У 10-15% хворих розвивається синдром менінгіту. Можливі менінгоенцефаліти, мієліт, полірадикулоневрит.

Типові зміни в клінічному аналізі крові: анемія, лейкоцитоз із нейтрофіліозом, лімфопенія, анеозинофілія, ШОЕ 40-60 мм/год.

Діагностичні критерії лептоспірозу:

- епідеміологічні: контакт із сільськогосподарськими і домашніми тваринами, з дикими і синантропними гризунами, вірогідність водного шляху зараження (купання у водоймах, рибна ловля);

- раптовий початок захворювання;
- гарячка з підвищенням температури тіла до 39-40<sup>0</sup>С, що супроводжується ознобом;

- гіперемія обличчя і шиї;

- ін'єкція судин склер і кон'юнктив;

- міалгії, особливо у литкових м'язах;

- поліаденіт;

- поліморфна висипка;

- жовтяниця;

- збільшення печінки;

- геморагічний синдром: петехіальна висипка на тулубі, крововиливи в місця ін'єкцій, у кон'юнктиву, носові кровотечі, кровотечі з внутрішніх органів;

- ренальний синдром: оліго-, анурія, зміни у клінічному аналізі сечі;

- анемія, лейкоцитоз із нейтрофіліозом, ШОЕ 40-60 мм/год.

Діагноз лептоспірозу підтверджується лабораторними дослідженнями. Застосовуються бактеріоскопічний, бактеріологічний, біологічний і серологічний методи. У перші 5 днів захворювання лептоспіри можна виявити у крові при мікроскопії в темному полі, з 6-7-го дня – у сечі.

Для бактеріологічного дослідження використовуються спеціальні живильні середовища. Посіви крові, сечі, ліквору витримують при температурі 28-30<sup>0</sup>С протягом 30-90 днів. Виявлення у досліджуваному матеріалі лептоспір має абсолютно діагностичне значення.

Найбільш широке застосування мають серологічні методи: реакція мікрокоагулінації лептоспір - РМА (титр 1:100), РНГА (титр 1:80), ІФА, РІА. Обов'язкове дослідження парних сироваток.

Для біологічної проби використовують гвінейських свинок. Досліджуваний матеріал вводять внутрішньоочередивно, підшкірно або в скарифіковану шкіру. За наявності лептоспір тварини захворюють через кілька днів після зараження.

## **Псевдотуберкульоз**

Псевдотуберкульоз – зоонозне бактеріальне, інфекційне захворювання з фекально-оральним механізмом передавання, що спричиняється *Yersinia pseudotuberculosis*, характеризується поліморфізмом клінічних проявів з ураженням шлунково-кишкового тракту, печінки, шкірних покривів.

*Епідеміологічні особливості.* Збудник здатний до розмноження при низьких температурах (+4 - +8<sup>0</sup>С); стійкий до заморожування; тривало зберігається у ґрунті, воді, харчових продуктах, де при підвищеній вологості розмножується.

Резервуар збудника: синантропні та дикі гризуни, найчастіше це миші, щурі, птахи.

Основний механізм передавання – фекально-оральний, шлях – харчовий. Фактори передавання – інфіковані ерсиніями овочеві страви (салати, фрукти тощо), м'ясо і м'ясні продукти, молоко, вода, що вживаються без попередньої термічної обробки. Сприйнятливість висока, але частіше хворіють діти. Захворювання може мати перебіг у вигляді епідемічних спалахів. Характерна сезонність - березень-травень-місяці.

*Епідеміологічні критерії діагнозу псевдотуберкульозу:*

- вживання в їжу салатів, овочів, м'ясних продуктів, молока без попередньої термічної обробки, що тривало зберігалися при низькій температурі і підвищеній вологості;
- вживання в їжу продуктів, забруднених землею;
- одночасне ураження декількох осіб, пов'язане з вживанням одних і тих самих продуктів;
- наявність у приміщеннях дрібних гризунів;
- виникнення захворювання навесні.

**Клініка.** Інкубаційний період складає 7-10 днів, але можливі коливання від 24 годин до 30 днів.

Початок хвороби гострий, іноді протягом 1-3 днів можуть спостерігатися продромальні явища у вигляді слабості, розбитості, головного болю.

Перебіг псевдотуберкульозу можна умовно поділити на три періоди: початковий, розпалу, видужання.

*Початковий період* триває від моменту появи перших клінічних ознак до висипань.

*Характерні ознаки:*

• швидке підвищення температури протягом першої доби до 38,5-39,0<sup>0</sup>С із досягненням максимуму на другу-третю добу, часто хвилеподібний тип температурної кривої при рецидивному перебігові;

- гіперемія і набряк обличчя та шиї – симптом відлоги;
- гіперемія і набряк китиць – симптом рукавичок;
- гіперемія і набряк ступнів – симптом шкарпеток;
- ін'єкція склер та блідість носогубного трикутника;
- катаральні явища – нежить, кашель, біль у горлі;

- гіперемія і набряк слизових м'якого та твердого піднебіння, енантема задньої стінки глотки, збільшення мигдаликів.

*Період розпалу* – з моменту появи висипань (2-4-й день хвороби).

*Характерні ознаки:*

- наявність скарлатиноподібних висипань;
- яскраво-червона гіперемія ротоглотки;
- малиновий язик із гіпертрофованими сосочками;
- симптоматика мезаденіту, термінального ілеїту;
- наявність гастроінтестинального синдрому;
- болі у суглобах, м'язові болі;
- жовтяниця;
- іноді менінгеальний синдром, полірадикулоневрит;
- при тяжкому перебігові – токсичний міокардит, ІТШ, ДВЗ-синдром.

*Особливості висипань:*

- спостерігається у 90-95% хворих;
- з'являється на 2-4-й день хвороби;
- скарлатиноподібний характер – дрібнокрапкові висипання на гіперемійованому фоні, але можуть бути розеольозні, плямисті, папульозні;
- при тяжкому перебігові – геморагічний характер висипань;
- локалізація – бокові поверхні тулуба і нижньої частини живота, аксиллярні ділянки, нижні та верхні кінцівки (переважно згинальні поверхні);
- згущення висипань у природних складках шкіри та навколо великих суглобів;
- обличчя та шия вільні від висипань;
- на шкірі гомілок може виникати вузлувата еритема, еритема Розенберга, Тшамера;
- висипання тримаються до 7-10 днів;



- лущення висівкоподібне або крупнопластинчасте, особливо добре помітне на пальцях.

Уражається печінка у більшості хворих, при цьому розвивається паренхіматозний гепатит, який супроводжується помірною жовтяницею, порушенням функції печінки. Максимальна інтенсивність жовтяниці спостерігається на 6-8-й день хвороби і може зберігатися до 2-3 тижнів. Виявляється також спленомегалія.

*Особливості ураження печінки:*

- жовтяниця помірно виражена, звичайно з'являється на початку 2-го тижня хвороби;
- жовтяниця на фоні гіперемії;
- збільшення печінки помірне;
- переважно помірна недовготривала білірубінемія (переважає пряма фракція);
- підвищення активності АсАТ, АлАТ у 5-6 разів, іноді ЛФ (незначне);
- помірний лейкоцитоз, зсув формули вліво, лімфопенія, моноцитоз, еозинофілія. При тяжкому перебігові – анемія, тромбоцитопенія.

*У період реконвалесценції:*

- поступове зникнення клінічної симптоматики;
- можлива поява рецидивів;
- іноді розвиток спайкової непрохідності після перенесеного термінального ілеїту;
- зрідка алергічні та автоімунні ураження – вогнищевий гломерулонефрит, вузликівий періартеріїт, серозний артрит, увеїт, синдром Рейтера;
- прогноз сприятливий.

*Специфічна діагностика.* Найчастіше використовують серологічні методи діагностики: РГНГА (найчутливіша) дозволяє виявити антигени збудника уже з 1-го дня хвороби, матеріал – кров та сеча. РА та РНГА з псевдотуберкульозними антигенами, обов'язково проведення досліджень не менше 2 разів з інтервалом 1-2 тижні, діагностичні титри – РА 1:200, РНГА 1:100, матеріал – кров. РБЛ – високочутлива і специфічна,

дозволяє виявити антитіла з 3-го дня хвороби, максимальна кількість антитіл виявляється наприкінці 2-го тижня. Застосування бактеріологічного, біологічного та алергологічного методів ускладнюється трудомісткістю, тривалістю проведення досліджень. Перспективним є використання ПЛР.

## Опісторхоз

Опісторхоз – гельмінтоз, зумовлений паразитуванням в організмі котячої або вивіркової двоустки, характеризується переважним ураженням гепатобіліарної системи і підшлункової залози.

Епідеміологічні особливості: ареал розповсюдження збудника – річки з повільною течією, мілководдя, що пересихають. Найбільш уражені на Україні ліві притоки Дніпра. Обов'язкова наявність молюска *Betinia inflata* і риб карпових порід, які є проміжними хазяєвами паразита.

*Епідеміологічні критерії діагнозу.*

Вживання в їжу недостатньо термічно обробленої, погано просоленої риби карпових порід.

Розрізняють гострий і хронічний опісторхоз.

Для гострого опісторхозу характерні токсико-алергічні прояви. Хворі скаржаться на головний і м'язовий біль, ломоту, слабкість – загальноінтоксикаційний синдром. Характерна гарячка, іноді гектична, до 38-40<sup>0</sup>С. Можливі шкірні алергічні прояви. Диференціальний діагноз потрібно проводити з ГРВІ, сепсисом, гострою кропив'янкою.

Постановленню діагнозу допомагає еозинofilія, іноді досить значна – до 30-40%. Але вона часто з'являється не з перших днів захворювання, а іноді з кінця першого – на другому тижні. Характерна динаміка захворювання: гарячка, рефрактерна до антибактеріальної терапії, поступово самостійно літично знижується, стан хворого поліпшується, і він нібито одужує.

Виправдана така тактика: хворого виписують зі стаціонара (можливий діагноз “гострий недиференційований гельмінтоз”) з рекомендаціями провести копроовоскопічне дослідження через 1-2 місяці, тобто коли личинки стануть статевозрілими і почнуть виділяти яйця. У гострій фазі діагноз можна підтвердити тільки імуноферментним аналізом – виявленням специфічних антитіл до опісторхісів, копроовоскопія марна.

З переходом захворювання у хронічну фазу клініка змінюється: у хворих визначаються скарги, пов’язані з запаленням жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, вторинні ураження шлунка, кишечника. На цьому етапі потрібна диференціальна діагностика з гострим і хронічним гепатитом.

#### *Особливості ураження печінки:*

- жовтяниця помірно виражена або відсутня;
- збільшення печінки помірне;
- жовтяниця на фоні субфебрильної або нормальної температури;
- тяжкість у правому підребер’ї, диспептичні прояви;
- білірубінемія незначна (30-50 мкмоль/л), переважає непряма фракція;
- підвищення трансаміназ незначне (до 2-4 норм);
- нормоцитоз або помірний лейкоцитоз. Еозинофілія частіше при гострій формі;
- УЗД: загальні прояви запалення гепатобіліарної системи, утворення дрібних кіст уздовж жовчних проток і переважне збільшення хвостатої частки.

Клініка хронічного гепатиту практично не відрізняється від клініки опісторхозу. Виправдана практика тотального копроовоскопічного обстеження хворих гастроентерологічного профілю, особливо в ендемічних регіонах, до яких належить Сумська область. Треба зауважити, що яйця опісторхід найдрібніші серед гельмінтозів, тому для підвищення ефективності дослідження треба виконувати деякі вимоги: у направленні потрібно зазначити не “кал на яйця глистів”, а “кал на яйця опісторхід”, що зосереджує увагу лаборанта на певному

питанні. Дослідження повинно проводитися ефір-формаліновим методом, при якому усуваються такі перешкоди, як краплі жиру і м'язові волоконця, з якими легко переплутати яйця гельмінтів і які, навпаки, їх маскують. Крім того, дослідження треба проводити тричі, з інтервалом у 1-2 дні, згідно з циклом викидання яєць з маток гельмінтів. Обов'язковим є дуоденальне зондування з виявленням яєць у жовчі. Зберігає своє значення також імуноферментний аналіз.

## **Сепсис**

Сепсис – поліетіологічне захворювання, яке характеризується зриванням захисно-компенсаторних механізмів, відсутністю циклічності, прогресивним погіршенням стану і летальним наслідком без адекватного лікування.

Тяжкість і розвиток процесу залежать від виду, кількості збудника, його вірулентності, шляху проникнення в організм.

### *Епідеміологічні критерії діагнозу*

Виявлення вхідних воріт інфекції (травми, нагноєння, хронічні вогнища, “locus minoris resistentia”).

При сепсисі потрібна диференціальна діагностика з гострими гепатитами, якщо внаслідок вторинного ураження печінки розвивається жовтяниця.

*Відмінними рисами септичної жовтяниці є її “другоплановість”, вторинність, поява не з перших днів захворювання. При гострому гепатиті вона теж з'являється після переджовтяничного періоду, але простежується циклічність захворювання. Сепсис саме тим і відрізняється від інфекційних хвороб, що для нього характерна циклічність і прогнозованість. Септичний процес проходить хаотично, без чіткої зміни симптоматики, основний його критерій – прогресивне погіршення стану і летальний наслідок без адекватного лікування. Поволі (або швидко – в залежності від агресивності збудника і реактивності організму) “поле бою” розширюється, в процес втягується все більше органів, у тому числі печінка. Для сепсису характерна поліорганність уражень, можна сказати,*

велика кількість окремих діагнозів, напрошується термін “мікст-інфекція”. Можуть з’являтися метастатичні вогнища (септикопемія), що полегшує поставлення діагнозу (але погіршує стан хворого). Якщо такий абсцес з’являється у печінці, його можна виявити за допомогою УЗД або КТ. Діагностична пункція з бактеріологічним дослідженням матеріалу полегшує етіологічне розшифрування.

Поряд з жовтяницею можуть виявлятися симптоми ураження нирок, легень, серця, кісток тощо. Температура гектична, часто рефрактерна до антибіотиків “першої лінії”, з появою жовтяниці не тільки не спадає, але й посилюється, оскільки віддзеркалює втягнення в процес ще одного органа – печінки. У клінічному аналізі крові спостерігаються лейкоцитоз і зсув формули вліво замість лейкопенії і лімфоцитозу при гострому вірусному гепатиті. Значно прискорюється ШОЕ. Біохімічні показники відображають ураження не тільки печінки, а й нирок, міокарда (підвищення рівня креатиніну, сечовини, ЛДГ, НВДН, КФК), а рівень печінкових ферментів (трансамінази) і білірубіну звичайно нижчий, ніж при вірусному гепатиті. Закінчує поставлення діагнозу «сепсис» позитивний результат бактеріологічного дослідження крові та інших середовищ і негативний на маркери вірусних гепатитів.

### **Особливості гепатитів при інших інфекційних захворюваннях**

- 1 Жовтяниця є лише симптомом.
- 2 Наявність інтоксикаційного синдрому.
- 3 Переважає основна клінічна картина захворювання:
  - герпетичний гепатит: генералізована форма герпесу;
  - сальмонельоз - диспепсичний синдром (гастрит, гастроентерит, зневоднення).

### **4.3 Хронічні гепатити**

Хронічні гепатити (ХГ) спричиняються, як правило, різними видами гепатотропних вірусів, мають маніфестний або

безсимптомний перебіг, який продовжується більше 6 місяців, і морфологічно характеризуються дифузним запально-дистрофічним ураженням печінки з гістіолімфоцитарною інфільтрацією портальних полів, фіброзом міжчасткової і внутрішньочасткової строми, гіперплазією купферівських клітин зі збереженням часточкової структури печінки.

Відкривання в останні 10-12 років нових гепатотропних вірусів, у яких високий хроніогенний потенціал, і широке використання у практиці високочутливих інформативних молекулярно-біологічних (ПЛР), імунохімічних (ІФА, імуноблот) і радіоімунних (РІА) методів діагностики дозволило взяти за основу класифікації ХГ етіологічний принцип (1994 р., Лос-Анжелес, США).

Формування хронічного гепатиту відбувається переважно при інфікуванні вірусами гепатиту, який передається парентеральним шляхом.

Виділяють такі форми хронічного гепатиту:

- 1) хронічний вірусний гепатит із зазначенням вірусу, що спричинив захворювання (В, дельта, С, G, F), або відмічається, що вірус не ідентифікований;
- 2) аутоімунний гепатит;
- 3) хронічний медикаментозно-індукований гепатит.

За активністю розрізняють три ступеня активності: а) мінімальний; б) помірний; в) значний.

В основу оцінки ступеня активності покладено визначення вираженості морфологічних змін: а) перипортального некрозу з наявністю мостоподібних некрозів; б) внутрішньочасткової дегенерації; в) запалення у портальних трактах. При мінімальному ступені перипортальні ступінчасті некрози обмежені перипортальною зоною, уражається лише частина портальних трактів. При помірному ступені активності втягнені всі портальні тракти. При значній активності некрози проникають усередину часточок, виникають злиті мостоподібні некрози.

Перевищення нормального рівня АлАТ до 3 разів дозволяє оцінити активність процесу як мінімальну, до 10 разів – як помірну, вище 10 разів – як значну.

У класифікації передбачається оцінка стадії хвороби за вираженістю та розповсюдженістю процесів фіброзування: незначний, помірний та значний фіброз, порушення часточкової структури і формування цирозу печінки.

Міжнародною робочою групою гастроентерологів запропонована градація активності з урахуванням гістологічних даних (табл. 7).

У класифікації ступеня активності ХГ, що запропонована В.В.Серовим і Л.О.Севергіною, враховується гістологічний індекс

ступеня активності (ГІСА) для ХВГВ і ХВГС (табл. 8, 9).

Черезшкірна пункційна біопсія печінки дозволяє за допомогою гістологічного дослідження розпізнати діагноз ХГ. Гістологічно (морфологічно) при ХГ виявляють розвиток фіброзу всередині і навколо порталних трактів у поєднанні з перипортальним некрозапальним процесом. Для ХГ характерне поєднання запально-клітинної інфільтрації і різних форм гепатоцелюлярної дегенерації і некрозу. Запальні інфільтрати складаються із лімфоцитів, плазматичних клітин і антигенутримуваних клітин у порталних трактах і синусах.

Розрізняють вогнищевий - фокальний (плямистий), і великий, зливний (мостоподібний, мультилобулярний) некрози. Останній характеризується загибеллю великої частини гепатоцитів із спорожненням паренхіми органа і розвитком фіброзної тканини, появою “клітин запалення” (макрофагів) і клітинного детриту.

Біопсія печінки, гістологічне дослідження біоптату – важливі методи діагностики і контролю за ефективністю лікування, визначення стадії процесу, розвитку фіброзу тканини і вираженості структурних змін у печінці. За допомогою цих методів проводять диференціальну діагностику між уродженими метаболічними захворюваннями печінки і ХГ.

**Таблиця 7 - Системи визначення стадії хронічного гепатиту**

Б а л	Ступінь фіброзу	Характер фіброзу		
		Knodell і соавт.	Sciot і Desmet	Scheuer
1	2	3	4	5
0	відсутній	немає	немає	немає
1	слабкий	фіброз і розширення портальних трактів	портальний і перипортальний фіброз	фіброз і розширення портальних трактів
2	помірний	порто-портальні септи (>1)		перипортальний фіброз, порто-портальні септи, інтактна архітектоніка
3	тяжкий	порто-портальні і порто-центральної септи	порто-центральної септи (>1)	фіброз з порушенням архітектоніки, але не цироз
4	цироз	цироз	цироз	імовірний або підтверджений цироз

**Таблиця 8 - Гістологічний індекс ступеня активності ХВГВ або ХВГС (ГІСА) (за В.В.Сєровим і Л.О.Севергіною)**

Морфологічні прояви	Характеристика проявів	Бали
1	2	3
Некрози гепатоцитів	а) перипортальні сегментарні некрози гепатоцитів частини портальних трактів;	1-4
	б) перипортальні сегментарні некрози усіх портальних трактів;	5-8
	в) перипортальні перисинусоїдальні некрози аж до мостоподібних;	9-12
	г) внутрішньочасточкові фокальні некрози у частини часточок;	1-4
Дистрофії гепатоцитів	д) внутрішньочасточкові фокальні некрози у більшості часточок	5-8
	а) гідропічна і / або жирова (слабка, помірна, значна);	1-6
Запальний ін-	б) балонна дистрофія і/або ацидофільні тільця (Каунсильмена)	1-4
	а) у портальних трактах (у залежності від кількості уражених портальних трактів);	1-3



фільтрат	б) у портальній зоні (слабкий, помірний, значний); в) усередині часточок; г) лімфоїдні фолікули в портальних трактах і/або всередині часточок (у залежності від кількості уражених трактів або часточок)	2-6 1-3 1-6
Зміни синусоїдів	а) гіперплазія зірчастих ретикулоендотеліоцитів і ендотелію; б) ланцюги лімфоцитів у синусоїдах	1-6 1-3
Ураження жовчних протоків	а) деструкція жовчних проток; б) проліферація жовчних проток (слабка, помірна, значна)	1-3 1-6

**Таблиця 9 - Гістологічний індекс стадії захворювання (ГІСХ) як ступеня хронізації, ХВГВ і ХВГС (за В.В.Сєровим і Л.О.Севергіною)**

Морфологічні прояви	Характеристика проявів	Бали
1	2	3
Фіброз	а) фіброз більшості портальних трактів, їх розширення; б) фіброз більшості портальних трактів з їх розширенням і сегментарний перипортальний фіброз; в) синусоїдальний фіброз більшості часточок; г) фіброз із утворенням портосептальних септ (>1); д) фіброз із утворенням портосептальних септ (>1) і порушенням будови печінки; е) фіброз із утворенням септ і хибних часточок	1-2 3-4 1-4 3-5 9-12 13-16
Цироз	а) слабкий фіброз (1-ша стадія хронізації); б) помірний фіброз (2-га стадія хронізації); в) тяжкий фіброз (3-тя стадія хронізації); г) цироз (4-та стадія хронізації)	1-4 5-8 9-12 13-16

### **Хронічний вірусний гепатит В**

Хронічний вірусний гепатит В (ХВГВ) найбільш вивчений. Він може формуватися із гострого, клінічно вираженого гепатиту, який продовжується тривалий час у вигляді загострень і рецидивів. Однак частіше ХВГВ розвивається із безжовтяничних, стертих і безсимптомних форм хвороби, у цих випадках важко виділити гостру фазу інфекційного процесу. Первинно хронічну форму нерідко виявляють у практично здорових людей, донорів, у крові яких виявляють маркери

гепатиту при планових обстеженнях. ХВГВ - не кінцевий варіант або ускладнення гострого ГВ, це найбільш часта форма ГВ-інфекції.

У патогенезі хронічного вірусного ураження печінки провідну роль відіграють інтеграція вірусу в геном клітини, його активна реплікація у періоді загострення і характер імунної відповіді інфікованого організму. При стертих, безжовтяничних формах хвороби переважають інтегративні процеси, які є причиною тривалого перебігу хронічного запалення печінки. Хворі на ХВГВ – основне джерело інфекції, а також і “здорові” носії HbsAg, які у більшості випадків при детальному обстеженні виявляються хворими на ХВГВ.

**Клініка.** *Хронічний гепатит мінімальної, слабкої і помірної активності* відповідає попередньому визначенню “хронічний персистувальний гепатит” (ХПГ). Він має помірно виражену клінічну симптоматику. Такі пацієнти рідко звертаються до лікаря, і захворювання діагностують через декілька років після появи перших ознак. Найбільш часті симптоми – дискомфорт і ниючий біль у правому підребер’ї, обумовлений, як правило, дискінезією жовчовивідних шляхів. У деяких хворих з’являються нудота, відрижка, гіркота у роті. Нерідко пацієнти скаржаться на незначну слабкість, швидку втомлюваність. Розміри печінки суттєво не збільшені, але іноді з’являється жовтяниця за рахунок незначної непрямой гіпербілірубінемії, яку розцінюють як доброякісну, або синдром Жильбера. Функціональні проби печінки змінюються незначно.

Захворювання може мати перебіг із загостреннями, коли клініко-лабораторні показники стають більш яскравими, і з ремісіями, у період яких клінічні симптоми відсутні або виражені незначно.

*Хронічний гепатит з вираженою активністю* процесу (попередня назва – хронічний активний гепатит, ХАГ) характеризується різноманітними клінічними симптомами. На підставі провідного симптомокомплексу виділяють такі варіанти:

- а) цитолітичний з синдромом хронічної печінкової

енцефалопатії;

б) холестатичний;

в) аутоімунний з системними порушеннями і ураженням сполучної тканини;

г) змішаний.

Визначення форм і варіантів перебігу ХВГВ можливе при комплексному обстеженні хворого в умовах стаціонара.

Найбільш часто спостерігаються астеновегетативний і диспепсичний синдроми. Хворі скаржаться на різку слабкість, швидку втомлюваність, погану працездатність, нервозність. Знижується апетит, відмічаються нудота, розлади випорожнень, тяжкість у правому підребер'ї, епігастрії, нерідко втрата ваги тіла. Майже у всіх хворих збільшуються розміри печінки, вона стає щільної консистенції, болючою при пальпації. Спостерігається спленомегалія. У період загострення з'являються жовтяниця, шкірний свербіж. У деяких пацієнтів жовтяниця супроводжується гарячкою, температура тіла підвищується до  $37,1-37,6^{\circ}\text{C}$ .

Прогресування хвороби обумовлює симптоми, які свідчать про тяжкі порушення обмінних процесів. Шкіра набуває сірого відтінку, стає сухою, з'являється ламкість нігтів, випадання волосся. Характерний геморагічний синдром, проявом якого можуть бути носові кровотечі, кровоточивість ясен, петехії, крововиливи у шкіру тощо.

Можливі позапечінкові прояви хвороби. У хворих з'являються пальмарна еритема, телеангіоектазії. У період загострення можуть виникати болі у суглобах, м'язах. Відмічаються аменорея, зниження лібідо, іноді гінекомастія.

При аутоімунному синдромі у патологічний процес втягуються різні органи: нирки, суглоби, шкіра, легені, серце тощо. У таких хворих нерідко спостерігаються імунні цитопенії і панцитопенія, аутоімунна гемолітична анемія, а іноді у крові можна виявити LE-клітини. Уражаються суглоби, скелетні м'язи, легені (фіброзуючий альвеоліт, васкуліт, гранулематоз), розвиваються міокардит і перикардит, панкреатит, тубулоінтестинальний нефрит, хвороба Шегрена, шкірні

васкуліти, есенціальна змішана криоглобулінемія, синдром Рейно, вузлуватий періартеріїт, хвороба Такаюсу, хронічний гломерулонефрит, полінейропатія, синдром Гієна-Барре тощо.

Поява асцити, розширення гемороїдальних вен, вен стравоходу, черевної стінки свідчить про формування у хворого на ХГ з вираженою активністю цирозу печінки. Цироз печінки вірусної природи і є заключною стадією ХГ. Можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми.

### **Хронічний вірусний гепатит D (ХВГD)**

З вірусом D пов'язують тяжкі, прогресуючі форми інфекції. Гостра суперінфекція ВГD у 75% закінчується формуванням ХГ. У хворих, що мають активний перебіг хронічного гепатиту виявляють маркери активної ВГD-інфекції у 79-86% випадків. Можливо, що ВГВ викликає хронічну інфекцію переважно з низькою активністю перебігу, а форми з високою активністю патологічного процесу обумовлені приєднанням ВГD. Вірус D призводить до швидкого формування цирозу печінки.

### **Хронічний вірусний гепатит C (ХВГC)**

ХГC має широкий діапазон клінічних проявів – від форм із мінімальною активністю процесу до тяжких прогресуючих з розвитком цирозу і первинної гепатоцелюлярної карциноми. У частини пацієнтів ХВГC формується після перенесеного гострого гепатиту C, при цьому чітко простежується закономірність: гострий гепатит – хронічний гепатит - цироз печінки – гепатоцелюлярна карцинома. У інших хворих в анамнезі відсутній епізод гострої інфекції. ХВГC тривалий час має персистувальний перебіг з мінімально вираженими клінічними і біохімічними ознаками активності процесу, що є причиною пізньої діагностики. Морфологічні зміни у печінці при ХВГC нерідко не відповідають клініко-біохімічним, і навіть цироз печінки може мати безсимптомний перебіг. Перші клінічні і лабораторні ознаки хронічного гепатиту можливі через 10-15 років після зараження, цирозу печінки – через 20-21 рік,

гепатоцелюлярної карциноми – через 23-29 років. Фактори, які сприяють більш швидкому прогресуванню хвороби: вік старше 50 років, стан імунної системи, хронічний алкоголізм, наркоманія, інфекція іншими гепатотропними вірусами (В, D, G), вірусом Епштейна-Барра, ВІЛ. ВГС у 3 рази частіше є причиною первинного раку печінки, ніж вірус гепатиту В. У 50-55% хворих спостерігаються переважно ознаки хронічного ураження печінки – гепатомегалія, астеничний синдром, хвилеподібне підвищення активності АЛТ у 1,5-3 рази.

У 40-45% хворих, поряд із печінковими, відмічаються позапечінкові прояви хвороби. Із позапечінкових проявів ХВГС частіше виявляється (42-96%) *змішана кріоглобулінемія*, особливо у жінок середнього і похилого віку з тривалою інфекцією. Клінічними проявами кріоглобулінемії є слабкість, артралгії, пурпура, периферична полінейропатія, синдром Рейно, артеріальна гіпертонія, ураження нирок.

Гломерулонефрит виявляється у 2-27% хворих на ХВГС за наявності кріоглобулінемії. Ураження нирок із розвитком нефротичного синдрому може бути єдиним проявом кріоглобулінемії при ХВГС.

*Ідіопатична тромбоцитопенія* також обумовлена ВГС-інфекцією.

У 7-12% хворих на ХВГС розвивається *дисфункція щитоподібної залози*: гіпотиреоз, гіпертиреоз, тиреоїдит Хашимото, утворення антитіл до тиреоглобуліну у високому титрі.

*Сіалоаденіт* спостерігається у 14-57% хворих на ХВГС, однак у більшості випадків типова картина синдрому Шегрена (клінічні, гістологічні ознаки, серологічні маркери) відсутні.

Описані *ураження органів зору* (виразковий кератит, увеїт), *шкіри* (некротизуючий васкуліт).

Системність ураження, яка характерна для ХВГС, свідчить про генералізований характер інфекції із втягненням у патологічний процес багатьох органів і тканин, що ускладнює своєчасну діагностику і лікування.

## **Хронічний вірусний гепатит G (ХВГG)**

ХВГG у більшості хворих тривалий час має персистувальний характер. Клінічні, біохімічні, морфологічні зміни при ньому аналогічні до ХВГC. Відмінністю є підвищення рівня ЛФ і ГТП (ферментів, які є маркерами ураження жовчовивідних шляхів). Це дає підставу вважати ураження жовчовивідних шляхів специфічною ознакою ХВГG.

Позапечінкові прояви ХВГG не зареєстровані.

**Хронічний вірусний гепатит (ХВГ) нез'ясованої етіології** діагностують у тому випадку, коли не виявляють маркерів гепатотропних вірусів В, С, D, G. ХВГ може мати різні ступені активності з характерними для них клінічними, біохімічними, морфологічними ознаками, у т.ч. з розвитком цирозу печінки.

Слід зауважити, що під діагнозом (хронічний гепатит, цироз печінки), який нерідко у терапевтичній та гастроентерологічній практиці, приховані інфекційні вірусні захворювання. Такі хворі є джерелом зараження і повинні госпіталізуватися у інфекційні стаціонари. Лікування, диспансерне спостереження цих пацієнтів повинно здійснюватися лікарем-інфекціоністом, який знає закономірності інфекційного процесу, наслідки взаємодії вірусу з макроорганізмом.

## **Аутоімунний гепатит**

Аутоімунний гепатит (АІГ) визначається як незавершене запалення печінки незрозумілої етіології, яке характеризується перипортальним або більш поширеним запальним процесом, наявністю гіпергаммаглобулінемії та тканинних аутоантитіл, які у більшості випадків відповідають на імуносупресивну терапію.

У наш час до групи аутоімунних хвороб печінки поряд із АІГ (ураження гепатоцитів, аналогічне до такого при вірусному ХГ) відносять первинний біліарний цироз (ураження внутрішньопечінкових жовчних проток), аутоімунний холангіт (ураження дрібних жовчних проток), первинний склерозивний

холангіт (ураження великих жовчних проток), а також гепатит при аутоімунному полігландулярному синдромі 1-го типу.

Патогенез АІГ вивчений недостатньо. Відомо, що у розвитку ХГ будь-якої етіології головну роль відіграє імунна система. Для реалізації клітинних імунних механізмів у деструкції гепатоцитів потрібна експозиція на поверхню клітин-мішеней вірусних білків при ХВГ та аутоантигенів при АІГ. Основним фактором патогенезу АІГ є генетична схильність, тобто імунореактивність до аутоантигенів, але однієї її недостатньо. Для реалізації процесу необхідні пускові агенти (triggers), серед яких можливі віруси, ліки та інші фактори навколишнього середовища.

АІГ 1-го типу (наявність сироваткових ANA і/або SMA-антитіл до ядер і до клітин гладкої мускулатури) спостерігається переважно у жінок (ж : ч = 8 : 1), уражає осіб старшого віку (однак до цього типу відносять і класичний “люпоїдний гепатит” у молодих дівчат), характеризується нечастими позапечінковими проявами і сприятливим прогнозом.

АІГ 2-го типу (наявність сироваткових LKM-1-антитіл до клітин клубочкового апарата нирок) становить не більше 15% усіх випадків АІГ. Хворіють особи молодого віку (до 50-75% - діти від 2 до 14 років, частіше дівчата), часті системні прояви.

При АІГ 3-го типу, крім сироваткових SLA-антитіл до розчинного печінкового антигену, у 74% хворих виявляються також ANA і SMA, що ставить під сумнів виділення цього типу. Пропонується його розглядати як варіант АІГ 1-го типу. Виявляється у осіб молодого віку (90% - жінки).

АІГ характеризується широким спектром клінічних проявів: від безсимптомного до тяжкого, інколи фульмінантного гепатиту (ФГ) з наявністю або без позапечінкових проявів. При першому обстеженні клінічні ознаки цирозу печінки виявляють у 25% хворих, при першій біопсії цироз печінки виявляється у 85% хворих (P.J.Johnson, I.G.McFarlane, 1993).

Позапечінкові прояви (аутоімунні синдроми) спостерігаються у 48% хворих на АІГ, можуть торкатися майже всіх органів і систем, і їх прояв обумовлений генетично.

Спостерігаються такі позапечінкові прояви: гарячка, шкірні васкуліти, артралгії і артрити, міалгії, поліміозит, лімфаденопатія, пневмоніт, фіброзуючий альвеоліт, первинна легенева гіпертензія, плеврит, перикардит, міокардит, тиреоїдит Хашимото, гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром Шегрена, виразковий коліт, цукровий діабет, гемолітична анемія, ідіопатична тромбоцитопенія, гіперезинофільний синдром тощо. Слід відмітити, що перелічені позапечінкові прояви з різною частотою спостерігаються також у хворих на ХВГВ, ХВГС і криптогенний ХГ.

Клінічні прояви АІГ дуже різноманітні. Спостерігаються безсимптомні форми, коли випадково виявляється підвищення АлАТ, АсАТ. Можливий гострий початок хвороби з тяжким перебігом, навіть до розвитку фульмінантного гепатиту.

Іноді захворювання починається раптово з астено-вегетативних проявів, болю в ділянці правого підребер'я, незначної жовтяниці. Однак у більшості хворих на АІГ початок хвороби гострий, як при гострому вірусному гепатиті, при огляді пацієнта лікар вперше виявляє ознаки хронічного гепатиту – телеангіоектазії, пальмарну еритему, збільшення печінки і селезінки, а також зміни в аналізах крові – гіпергаммаглобулінемію, збільшення IgG, зниження кількості загального білка, різке збільшення ШОЕ. Лейкопенія і тромбоцитопенія спостерігаються у хворих на пізніх стадіях хвороби або при гіперспленізмі, який розвивається, і синдромі портальної гіпертензії.

Коли АІГ уперше проявляється жовтяницею, як при гострих гепатитах, слід диференціювати його від гепатитів А, В, Е і особливо С, при яких антитіла у сироватці крові можуть

з'являтися через достатньо тривалий час від початку хвороби. Жовтяниця у пацієнтів з АІГ може бути різного ступеня вираженості, часто з'являється на пізніх стадіях захворювання,



буває непостійною і посилюється у період загострення. Загалом у більшості хворих частіше всього змінюються амінотрансферази, ніж лужна фосфатаза (ЛФ) або білірубін.

Характерний геморагічний висип на шкірі, який залишає після себе пігментацію. Можливі вузлувата еритема, вогнищева склеродермія, пальмарна еритема, телеангіоектазії і вовчак. У всіх хворих виявляються зміни в ендокринній системі – аменорея, вугрі, гірсутизм, стрії. Діагностичне значення окремих симптомів хвороби при АІГ неоднакове. До найбільш значущих відносять тривалу гарячку і артралгії, на які страждає більшість хворих на АІГ.

На відміну від ХВГ, перебіг АІГ у хворих безперервно прогресуючий, без ремісій. Покращання самопочуття буває короткочасним, нормалізації біохімічних процесів не відбувається. Прогноз АІГ несприятливий у пацієнтів з гострим початком, з наявністю холестазу, асцити, повторними епізодами гострої печінкової енцефалопатії. Як правило, хворі, які пережили критичний період, мають сприятливий прогноз.

У крові визначаються цитопенія за наявності спленомегалії, еозинофілія (від 9 до 48%), часто в комбінації з Кумбс-позитивною гемолітичною анемією, позитивний LE-клітинний тест; гіпергаммаглобулінемія до 5-9 г/л, які поєднуються з наростанням IgG, та позитивний ревматоїдний фактор (J.L.Boyer, D.J.Miller, 1987).

Морфологічні зміни печінки при АІГ характерні, але не специфічні: картина ХГ високого ступеня активності (перипортальний некроз, переважно лімфоплазмодитарна інфільтрація з/або без порто-портальних або центрально-портальних мостоподібних некрозів). Можливі ознаки лобулярного гепатиту, велика кількість плазматичних клітин, утворення розеток. При спонтанній або медикаментозній ремісії спостерігається зниження активності гепатиту (V.J.Desmet et al., 1994).

Згідно з діагностичними критеріями міжнародної групи з вивчення АІГ виділяють “встановлений АІГ” та “імовірний АІГ” (P.J.Johnson, I.G.McFarlane, 1993). Підстави діагнозу

“встановленого АІГ”: відсутність у анамнезі гемотрансфузій, вживання гепатотоксичних ліків, зловживання алкоголем, немає сироваткових маркерів активної вірусної інфекції. Рівні IgG більше ніж у 1,5 рази перевищують нормальні; титри ANA, SMA і LKM-1 вищі 1:80 для дорослих і 1:20 для дітей; значне підвищення АсАТ, АлАТ і менше виражене підвищення ЛФ.

Діагноз імовірного АІГ можна встановити, коли є ознаки АІГ, але їх все ж таки недостатньо.

Міжнародна група з вивчення АІГ запропонувала також бальну систему оцінки для його діагностики (P.J.Johnson, I.G.McFarlane, 1993). Кожній ознаці захворювання надається певна кількість балів у залежності від її значення, підраховується до і після лікування кортикостероїдами загальна сума балів (табл. 10).

У клінічній практиці при диференціальній діагностиці АІГ потрібно враховувати ознаки, характерні для інших хронічних захворювань печінки:

- ХВГВ: наявність сироваткових і тканинних маркерів HBV;
- ХВГС: наявність сироваткових і тканинних маркерів HCV;
- хвороба Вільсона-Коновалова: кільце Кайзера-Флейшера, зниження рівня церулоплазміну сироватки крові;
- медикаментозний гепатит: приймання оксифенізатину, допегіту, нітрофурантону, ізоніазиду, пропилтіоурацилу;
- первинний біліарний цироз: високі титри АМА; іноді тільки за допомогою кортикостероїдної терапії (неефективна при цьому захворюванні);
- первинно склерозивний холангіт: результати ендоскопічної ретроградної холангіографії;
- алкогольна хвороба печінки: анамнез, ознаки хронічного алкоголізму, біопсія печінки;
- неалкогольний стеатогепатит: біопсія печінки.

**Таблиця 10 - Бальна система оцінки для діагностики АІГ, запропонована міжнародною групою з вивчення АІГ (I.G.Farlane, 1993)**

<b>Параметр</b>	<b>Бали</b>
1	2
Стать: - жіноча; - чоловіча	+2 0
Співвідношення активності лужної фосфатази і амінотрансферази: > 3,0; < 3,0	-2 +2
Вміст глобулінів, гаммаглобулінів або IgG: - вище норми більше ніж у 2 рази; - вище норми в 1,5-2 рази; - вище норми в 1,0-1,5 рази; - нижче норми	+3 +2 +1 0
Титр антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури або антитіл до печінки/нирок, мікросомальних антитіл 1-го типу: > 1:80; 1:80; 1:40;	+3 +2 +1

**Продовження таблиці 10**

1	2
< 1:40	0
Наявність антимитохондріальних антитіл: - так; - ні	-2 0
Наявність антитіл IgM до вірусу гепатиту А, поверхневого або внутрішнього антигену вірусу гепатиту В	-3
Позитивна реакція на РНК вірусу гепатиту С	-3
Позитивні результати рекомбінантного іму- ноблотингу на антитіла до вірусу гепатиту С	-2
Наявність будь-якого іншого активного вірусу	-3
Відсутність вірусів	+3
Супутні імунологічні хвороби	+1
Застосування гепатотоксичних препаратів або гемотрансфузії: - так; - ні	-2 +1
Вживання алкоголю: - ні або мало; - помірно; - багато	+2 0 -2
Імунологічні показники: - виявлення HLA-B8, -DR3 або DR4; - наявність інших аутоантитіл	+1 +2
Гістологічні ознаки: - ступінчастий некроз, лобулярний гепатит і мостоподібний некроз; - мостоподібний некроз; - розетки;	+3 +2 +1

### Продовження таблиці 10

1	2
- плазматичні клітини; - ураження жовчних проток або атипові зміни	+1 -3
Відповідь на лікування кортикостероїдами: - повна відповідь; - часткова відповідь; - відсутність відповіді; - *загострення	+2 0 -2 +3
Сумарна кількість балів до лікування: - визначений діагноз; - вірогідний діагноз	>15 від 10 до 15
Після лікування: - визначений діагноз; - вірогідний діагноз	>17 від 12 до 17
* мається на увазі загострення, яке настає у хворих із повною початковою відповіддю протягом зниження дози або після відміни препаратів	

### 4.4 Токсичні гепатити

Токсичні гепатити (ТГ) розвиваються при випадковому вживанні токсичних речовин промислового (отрутохімікати та інші) і рослинного (отруйні гриби тощо) походження, а також при прийманні деяких лікувальних препаратів.

Патогенез складний. Механізми дії токсичних речовин можуть бути обумовлені такими моментами: 1) порушенням екстра- і інтрагепатоцитарного транспорту токсичних речовин; 2) порушенням біотрансформації токсичних речовин у гепатоцитах; 3) фізико-хімічним порушенням макромолекул мембран гепатоцитів, мембран органел; 4) пригніченням синтезу білків або активності ферментів; 5) зміною метаболічної рівноваги індукції ферментів; 6) алергією.

## Медикаментозні гепатити

Медикаментозні ураження печінки частіше обумовлюють антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), серцево-судинні, нейро- і психотропні препарати - фактично всі сучасні лікарські засоби.

Ураження печінки ліками проявляється через 5-90 днів після початку приймання препарату.

Воно частіше буває обумовлено не самим лікарським препаратом, а його токсичним метаболітом. Ферменти, які метаболізують ліки, активують хімічно стабільну форму препарату, перетворюючи його у полярні метаболіти. Останні ковалентно зв'язуються з печінковими молекулами, необхідними для життєдіяльності гепатоцита, і в результаті розвивається некроз. Відразу за цим починають виснажуватися запаси детоксикуючих внутрішньоклітинних речовин, зокрема глутатіону. Крім того, при окислювальних реакціях за участю цитохрому P450 утворюються метаболіти з неспареним електроном – так звані вільні радикали. Вони можуть ковалентно зв'язуватися з білками і ненасиченими жирними кислотами клітинних мембран і, викликаючи перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), призводити до їх ураження. Внаслідок високої концент-рації кальцію у цитоплазмі і пригнічення функції мітохондрій гепатоцит гине. Некроз значно виражений у зоні 3, де відмічається найбільш висока концентрація ферментів, що метаболізують ліки, а тиск кисню у крові синусоїда мінімальний. Розвивається жирова дистрофія гепатоцитів, однак запальна реакція виражена незначно.

Для медикаментозних гепатитів характерні жирова печінка, гранульоми, ураження жовчних проток, зональний некроз, неспецифічні зміни гепатоцитів.

Реакція печінки на застосування гепатотоксичних препаратів різна - від транзиторних змін результатів функціональних печінкових тестів до гострого гепатиту. Такі порушення зумовлюють протисудомні препарати (фенобарбітал,

карбамазе-пін, феніотин та інші), протизапальні (ібупрофен, метиндол), антибактеріальні (ізоніазид, ПАСК, етіонамід і сульфаніламід), серцево-судинні засоби (альдомет, хінідин) та інші.

Великі дози парацетамолу, саліцилатів спричиняють безпосереднє ураження гепатоцитів і розвиток гострого гепатиту або АГ. При використанні великих доз тетрациклінів з'являються жирова дистрофія печінки і печінкова недостатність. Великі дози азатиоприну, 6-меркаптопурину обумовлюють розвиток холестазу і печінкового некрозу.

Розвитку АГ сприяє тривале лікування ізоніазидом, фурадоніном.

Ураження печінки за типом холестатичного гепатиту спостерігається при застосуванні аміназину, хлорпропаміду і інших препаратів.

### **Алкогольний гепатит**

Алкогольний гепатит (АГ) розвивається при зловживанні алкоголем або через 1-3 дні після прийманні великих доз алкоголю.

Клінічний перебіг характеризується поліморфізмом.

У хворих, які зловживають алкоголем, можлива відсутність клінічних симптомів. Відзначається підвищення активності ферментів. Діагноз можна поставити тільки за результатами біопсії печінки.

У більшості випадків хворі скаржаться на швидку втомлюваність, втрату апетиту і зменшення ваги тіла. У них спостерігаються помірна гепатомегалія, гарячка. Хворі можуть страждати ожирінням, однак у 90% відмічаються ознаки зниженого харчування.

При тяжкому перебігу АГ спостерігаються гарячка, анорексія, жовтяниця, багаторазове блювання, біль у правому підребер'ї. Печінка різко збільшена, болюча, часто над печінкою вислуховується артеріальний шум. На шкірі з'являються яскраві

судинні зірочки. Можуть спостерігатися супутні ознаки печінкової недостатності: асцит, печінкова енцефалопатія і підвищена кровоточивість. Характерна гіпотонія, часто розвивається авітаміноз.

Пронос, який супроводжується стеатореєю, обумовлений зниженням виділення жовчних кислот, недостатністю підшлункової залози і прямою токсичною дією алкоголю на слизову оболонку кишечника.

Часто спостерігаються шлунково-кишкові кровотечі, які пов'язані з загальною тенденцією до кровоточивості.

Активність сироваткових трансаміназ підвищена, однак зрідка перевищує 300 ОД/л. Співвідношення АсАТ/АлАТ перевищує 2/1. Як правило, підвищена активність ЛФ і ГГТП.

Про тяжкість захворювання свідчать рівень білірубину в сироватці і протромбіновий час. Помітно підвищений рівень IgA, концентрації IgG та IgM значно менші, рівень IgG знижується з покращанням стану. У сироватці зменшений вміст альбумінів, рівень холестерину підвищений. У крові зростає кількість сечовини і креатиніну, що також відображує тяжкість стану.

Відповідно до тяжкості алкогольного гепатиту спостерігається збільшення кількості нейтрофілів, яка досягає  $15-20 \times 10^9$ /л.

### **Токсичні гепатити при отруєнні чотирехлористим вуглецем**

Для отруєння характерні блювання, біль у животі і діарея. Протягом 2 діб приєднується жовтяниця. Можуть відмічатися збільшення і болючість печінки. Унаслідок вираженої гіпопротромбінемії можливі спонтанні кровотечі. Активність трансаміназ сироватки значно підвищена; рівень сироваткових альбумінів знижується.

У тяжких випадках розвиваються гостра ниркова недостатність, гострий геморагічний гастрит. У зв'язку з тим,



що чотирихлористий вуглець є анестетиком, спостерігається підвищена сонливість.

У гепатоцитах зони 3 виявляється гідропічна дистрофія у вигляді прозорої цитоплазми і пікнотичного ядра. Жирова дистрофія може бути різного ступеня – від поодиноких жирових крапель до дифузного втягнення гепатоцитів. Відмічається незначна інфільтрація портальних зон поліморфно-ядерними лейкоцитами. Фіброз нехарактерний. З видужанням морфологічна картина у печінці повертається до норми.

### **Токсичні гепатити, спричинені іншими хімічними речовинами**

У підлітків, які нюхають клей, що містить толуол, або пари побутових рідин, що містять трихлоретилен, може виникати жовтяниця з некрозом печінки і нирковою недостатністю.

Картина, аналогічна до отруєння чотирихлористим вуглецем, розвивається при виробничому отруєнні розчинником 1,1,1-трихлоретаном.

Похідні бензолу – тринітротолуол, динітрофенол і толуол - уражають кістковий мозок, викликаючи його аплазію. Можливе гостре ураження печінки, але хронічні зміни спостерігаються рідко.

Контакт із промисловими органічними розчинниками може призвести до підвищення рівня трансаміназ. Нетривалий контакт (менше 3 міс.) із розчинником диметилформамідом призводить до розладів травлення, значного підвищення рівня трансаміназ, фокального печінково-клітинного некрозу і дрібнокраплинного ожиріння. Тривалий контакт (більше 1 року) спричиняє мінімальні клінічні прояви, а рівень трансаміназ підвищений помірно. При біопсії печінки виявляють дрібнокраплинне ожиріння і розростання гладкої ендоплазматичної сітки, а при електронній мікроскопії - ШИК-позитивні включення і патологічні зміни мітохондрій.

**Для діагностики токсичного гепатиту мають значення такі показники:**

- робота з цими речовинами;
- ознаки інтоксикації цими речовинами;
- випадкове вживання або вдихання;
- комбіноване ураження печінки, нирок, шлунка і очей;
- виявлення цих речовин у різних біологічних рідинах хворого.

## **4.5 Цирози печінки**

### **Цироз печінки**

Цироз печінки (ЦП) - це хронічне прогресуюче (поліетіологічне) захворювання, яке характеризується ураженням як паренхіми, так і стромы органа з дистрофією печінкових клітин, вузловою регенерацією печінкової тканини, розвитком сполучної тканини, дифузною перебудовою часточкової структури і судинної системи печінки, гіперплазією ретикулоендотеліальних елементів печінки і селезінки. Клінічні симптоми відображають порушення кровотоку у внутрішньопечінкових портальних трактах, жовчовиділення, відтоку жовчі, функціональні розлади печінки, ознаки гіперспленізму. ЦП виявляється частіше у чоловіків, ніж у жінок, переважно у середньому і похилому віці.

### **Класифікація цирозу печінки**

*І За етіологією:*

- 1 Вірусний ЦП: віруси гепатитів В, D (дельта) і С.
- 2 Лікарсько-індукований ЦП.
- 3 Алкогольний ЦП.
- 4 Метаболічний – генетично обумовлений ЦП (при ідіопатичному гемохроматозі, гепатоцеребральній дистрофії, уродженому дефіциті  $\alpha_1$ -антитрипсину та ін.).
- 5 Первинний біліарний ЦП.
- 6 Вторинний біліарний ЦП.

7 Застійний ЦП.

8 Криптогенний ЦП.

*II За клінічними ознаками:*

1 Стадії ЦП:

- а) початкова;
- б) виражених клінічних проявів;
- в) термінальна.

2 Активність процесу:

- а) активний ЦП;
- б) неактивний ЦП.

3 Ступінь печінково-клітинної (функціональної) недостатності:

- а) легкий (компенсований);
- б) середньої тяжкості (субкомпенсований);
- в) тяжкий (декомпенсований).

4 Форма портальної гіпертензії:

- внутрішньопечінкова;
- підпечінкова (передпечінкова);
- надпечінкова (післяпечінкова);
- змішана.

5 Розвиток поєднаних клінічних синдромів:

- а) гепатолієнальний (спленомегалія, гіперспленізм);
- б) гепатопанкреатичний;
- в) гепаторенальний та ін.

*III За морфологічними ознаками:*

1 Мікронодулярний ЦП.

2 Макронодулярний ЦП.

3 Змішаний (мікро-, макронодулярний) ЦП.

*IV Ускладнення ЦП:*

1 Набряково-асцитичний синдром.

2 Геморагічний синдром (кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу і шлунка, із гемороїдальних вен та ін.).

3 Печінкова енцефалопатія (ПЕ) і кома.

#### 4 Формування цирозу-раку печінки (гепатоцелюлярної кар-циноми).

Отже, ЦП може розвинутися після вірусного гепатиту; внаслідок недостатності харчування, особливо білків, вітамінів і порушення обміну (цукровий діабет, тиреотоксикоз); при хронічному алкоголізмі; внаслідок холестазу при тривалому здавленні або закупоренні жовчних проток; як наслідок токсичних або токсико-алергічних гепатитів; внаслідок конституційно-сімейної схильності; при хронічних інтоксикаціях печінки деякими речовинами з подальшою запальною реакцією (гемохроматоз, гепатоцеребральна дистрофія); на фоні хронічних інфекцій чи рідше паразитарних інвазій.

В основу первинного (холангіолітичного) біліарного цирозу покладено тривалий внутрішньопечінковий холестаз. При вторинному біліарному цирозі печінки мають значення порушення відтоку жовчі у позапечінкових жовчних протоках, холангіт, поява антитіл до білків епітеліальних клітин жовчних каналців. При всіх видах цирозу розвиваються дистрофія і некробіоз гепатоцитів, виявляються значна мезенхімальна реакція, розростання сполучної тканини, внаслідок чого порушуються часточкова структура печінки, внутрішньопечінковий кровотік, лімфотік, відток жовчі. Порушення внутрішньопечінкового кровотоку спричиняє гіпоксію і посилює дистрофічні зміни у паренхімі печінки. Характерна також вузлувата регенерація гепатоцитів.

Клінічна оцінка стадії і ступеня тяжкості ЦП ґрунтується на вираженості порталльної гіпертензії і гепатоцелюлярної недостатності. Розроблені клінічні шкали, які дозволяють оцінювати стадію (тяжкість) ЦП. Основною шкалою є діагностичні критерії Чайльда-П'ю (табл. 11).

Таблиця 11 - Схема критеріїв Чайльда-П'ю

Ознака	Різні прогностичні групи		
	А	В	С
1	2	3	4
Гіпербілірубінемія, мкмоль/л	< 34,2	34,2-51,3	> 51,3
Гіпоальбумінемія, г/л	> 35	30-35	< 30
Протромбіновий індекс, %	> 80	60-80	< 60
Асцит	-	Легко конт- рольований	Тяжко конт- рольований
Енцефалопатія	-	Максимальна	Виражена

Кожний показник групи А оцінюється в 1 бал, групи В – у 2 бали, групи С – у 3 бали. Потім підраховують суму балів.

Сума балів 5-7 – початкова стадія ЦП.

Сума балів 8-10 – помірно виражений ЦП.

Сума балів 11 і більше – термінальна стадія ЦП.

Клінічно поряд зі збільшенням або зменшенням розмірів печінки характерна її щільність, спленомегалія, симптоми портальної гіпертензії, жовтяниця. Нерідко тупий або ниючий біль у ділянці печінки, який посилюється після порушень дієти або після фізичної роботи, диспептичні явища, шкірний свербіж обумовлені затримкою виділення і накопиченням у тканинах жовчних кислот. При огляді хворого виявляються характерні для цирозу “печінкові знаки”: судинні телеангіоектазії (“зірочки”, “павучки”) на шкірі верхньої половини тулуба, еритема долоней (“печінкові долоні”), “лакований язик” малинового кольору, так званий “печінковий язик”. Нерідко ксантелазми, ксантоми, пальці у вигляді барабанних паличок, у

чоловіків – гінекомастія, порушення росту волосся на підборідді і у пахових западинах. Часто виявляють анемію, лейко- і тромбоцитопенію, підвищення ШОЕ, гіпербілірубінемію, особливо при біліарному цирозі. За наявності жовтяниці у сечі виявляють уробілін, білірубін, кількість стеркобіліну в калі зменшена. Відмічають гаммагіперглобулінемію, зміни показників білків, осадових проб (сулемової, тимолової тощо).

Виділяють активний і неактивний ЦП. Якщо на фоні фіброзу продовжується цитоліз – некроз гепатоцитів, то ЦП активний. Ступінь оцінюється за індексом гістологічної активності (ІГА) при морфологічному дослідженні (табл. 12).

**Таблиця 12 - Складові компоненти індексу гістологічної активності**

<b>Компонент</b>	<b>Діапазон цифрової оцінки</b>
Перипортальний некроз із мостоподібними некрозами або без них	0-10
Внутрішньочасточкові фокальні некрози і дистрофія гепатоцитів	0-4
Інфільтрат у портальних трактах	0-4

ІГА від 1 до 3 балів свідчить про наявність мінімальної активності; ІГА 4-8 балів – слабо виражена активність; 9-12 балів – помірно виражена; 13-18 балів – тяжка ступінь.

Якщо хворому не проведено морфологічне обстеження, то ступінь активності ЦП оцінюють за рівнем АлАТ: слабо виражений ЦП - АлАТ не перевищує 3 норм; помірно виражений ЦП – АлАТ від 3 до 10 норм, тяжкий ЦП – рівень АлАТ перевищує 10 норм. Цей критерій менш надійний, ніж ІГА, тому що біохімічна оцінка нерідко не відбиває тяжкості морфологічних змін печінки, особливо при ЦП, викликаному

вірусом С.

При *неактивному цирозі* спостерігається повільно прогресуючий перебіг (десятки років), періоди ремісії зі збереженням задовільного самопочуття хворих, близькими до норми показниками печінкових проб, тривають довго. При *активному цирозі* прогресування захворювання швидке (декілька років), є значні клінічні і лабораторні прояви активності процесу (гарячка, гіперглобулінемія, підвищення ШОЕ, зсуви білкових осадкових проб). Нерегламентований спосіб життя, систематичні порушення дієти, зловживання алкогольними напоями сприяють активації процесу в печінці. Термінальний період хвороби незалежно від форми цирозу характеризується наростанням ознак функціональної недостатності печінки з виходом у печінкову кому.

*Компенсований цироз* характеризується задовільним самопочуттям хворих і за наявності характерних для цирозу клініко-лабораторно-морфологічних змін - збереженням основних функцій печінки.

При *субкомпенсованому цирозі* з'являються прояви функціональних порушень печінки: жовтяниця, непостійний асцит, помірно виражений геморагічний синдром, гепатоспленомегалія. При біохімічному дослідженні крові відмічаються збільшення глобулінової фракції, зниження протромбіну, холестерину. Розвиваються гіпохромна анемія, тромбоцитопенія.

*Декомпенсований цироз* печінки проявляється паренхіматозною і судинною декомпенсацією. Клінічними проявами паренхіматозної декомпенсації є розвиток жовтяниці, геморагічний синдром з екхімозами і пурпурою, печінкова енцефалопатія; судинної декомпенсації – спленомегалія з явищами гіперспленізму (лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія), підвищена кровоточивість, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунка, асцит, периферійні набряки, розширення підшкірних венозних колатералей на передній

черевній стінці. При лабораторному дослідженні виявляють зниження у сироватці крові рівня альбуміну, факторів згортання, холестерину, холінестерази.

Діагноз базується на основі клінічної картини, даних лабораторних досліджень. Диференціальну діагностику з іншими хронічними гепатопатіями (хронічним гепатитом, гепатозом, гемохроматозом тощо), а також уточнення клініко-морфологічної форми захворювання забезпечують пункційна біопсія, ехографія та сканування печінки. Рентгенологічне дослідження дозволяє виявити варикозне розширення вен стравоходу. У сумнівних випадках застосовують лапароскопію, спленопортографію, ангіографію, комп'ютерну томографію.

Основними синдромами, які відрізняють клініку ЦП від ХГ, є портальна гіпертензія, печінкова гіперазотемія та гіперспленізм.

Прогноз несприятливий при активному цирозі, дещо кращий (щодо тривалості життя і тривалості збереження працездатності) - при неактивному, компенсованому. Прогноз при вторинному біліарному цирозі залежить від причин, які призвели до закупорення жовчної протоки (пухлина, камінь тощо) і можливості їх усунення. Погіршується прогноз хворих із кровотечами із варикозно розширених вен стравоходу і шлунка в анамнезі, такі хворі живуть не більше 1-1,5 року і часто вмирають від повторної кровотечі.

## **Первинний біліарний цироз**

Первинний біліарний цироз (ПБЦ) – захворювання нез'ясованої етіології, при якому поступово руйнуються внутрішньопечінкові жовчні протоки. Захворювання супроводжується значними імунними порушеннями.

У патогенезі ПБЦ суттєву роль відводять мітохондріальним антигенам і антимитохондріальним антитілам (АМА). Важливе значення мають Т-клітинні реакції. У крові і у



печінці хворих із ПБЦ виявлені E2/X-специфічні Т-лімфоцити, які спричиняють ушкодження епітелію жовчних проток. Причина залишається невідомою. Можливо, що пусковим фактором цих імунопатологічних реакцій є віруси, бактеріальні й інші антигени.

Між мітохондріями ссавців і бактерій є певна схожість. Можливі перехресні реакції на антигени клітин жовчних проток і мікроорганізмів. Великі антигени, наприклад E2, дуже консервативні, і в ході еволюції зберігаються. Вони є у ссавців, дріжджів і бактерій. АМА перехресно реагують з субклітинними компонентами грамнегативних і грампозитивних бактерій.

Білки, чутливі до специфічних для ПБЦ АМА, виявляються у деяких видів ентеробактерій і локалізуються у їх стінці. Можливо, що наявні при ПБЦ АМА спочатку направлені проти антигенів ентеробактерій, які з'являються при кишкових інфекціях. У калі хворих з ПБЦ відмічається підвищений вміст R-форм кишкової палички, яка містить білки, котрі зв'язують зі специфічними для ПБЦ АМА. До цього часу залишається нез'ясованим, чи відіграють R-форми етіологічну роль і яке значення антигенів бактеріальної стінки. З R-формами можна пов'язати високу частоту інфекції сечових шляхів у хворих на ПБЦ.

Серед хворих на ПБЦ 90% становлять жінки. Причина такої поширеності захворювання серед жінок невідома. Вік хворих переважно 40-60 років, але може коливатися від 20 до 80.

Захворювання починається раптово, частіше зі свербіж, який не супроводжується жовтяницею. Спочатку хворі, як правило, звертаються до дерматолога. Жовтяниці може і не бути, але у більшості випадків вона розвивається протягом такого періоду: від 6 міс. до 2 років після появи свербіж. Близько чверті випадків жовтяниці і свербіж з'являються одночасно. Розвиток жовтяниці до появи свербіж спостерігається дуже рідко. Наявність жовтяниці без свербіж нехарактерна для будь-якої стадії захворювання. Свербіж може

з'явитися під час вагітності і бути розцінений як холестатична жовтяниця останнього триместру. Хворі часто скаржаться на постійний біль у правому верхньому квадранті живота. З часом він може зникнути. Відмічається швидка втомлюваність.

При огляді виявляється підвищена вгодованість, іноді з гіперпігментацією шкіри. Жовтяниця виражена слабо або відсутня. Печінка звичайно збільшена і щільна, селезінку вдається пальпувати.

Рівень білірубіну у сироватці у 2 рази вище норми; рівень ЛФ перевищує норму в 4 рази, а АсАТ – у 2 рази; рівень альбуміну нормальний.

Титр АМА у сироватці 1:40.

Виявляють відповідні зміни при біопсії печінки. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатикографія (якщо діагноз викликає сумніви): незмінені внутрішньопечінкові жовчні протоки.

## **Нециротичний фіброз печінки**

Існує два основних види нециротичного фіброзу печінки - уроджений та ідіопатичний.

Уроджений фіброз печінки вперше описаний у 1961 р. N.Kerr та співавт. Він успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Перші клінічні симптоми уродженого фіброзу в 75% хворих з'являються у віці 2-14 років, у 15% - у віці 15-25 років і тільки у 10% - старше 25 років. Клінічні прояви обумовлені виникненням симптомів портальної гіпертензії. Більше ніж у половини хворих на фоні відсутності скарг першою ознакою захворювання є раптова кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу. Крім кровотеч, до клінічних симптомів захворювання відносять значне збільшення селезінки з явищами гіперспленізму і помірне збільшення печінки з рівним щільним її краєм. Усе це відбувається на фоні відсутності ознак цирозу печінки.

Вважається, що при уродженому фіброзі печінки виникнення портальної гіпертензії пов'язане з уродженим значним зниженням кількості термінальних гілок ворітної вени. У таких хворих дуже часто виявляють і уроджені кістозні зміни в нирках, що значно допомагає у поставленні діагнозу. Уроджений фіброз печінки частіше всього спостерігається в Індії та Японії, де його виявляють у 25-34% хворих при хірургічному лікуванні з приводу портальної гіпертензії.

Термін «ідіопатичний фіброз печінки» запропонували J. Воєг та співавт. у 1969 р. Захворювання частіше спостерігається у віці 30-40 років. У патогенезі цього виду фіброзу багато незрозумілого. В основі ідіопатичного фіброзу печінки є ураження внутрішньопечінкових гілок ворітної вени і ендотеліальних клітин синусоїдів із подальшим надлишковим розвитком колагенових структур у перипортальному просторі. Це призводить до дифузного звуження внутрішньопечінкових гілок ворітної вени з розвитком флебосклерозу і появою ознак портальної гіпертензії.

Розвиток ідіопатичного фіброзу печінки може бути обумовлений трьома групами причин. До першої групи відносять тривалу бактеріальну і вірусну дію, яка спричиняє ураження судинних стінок внутрішньопечінкових гілок ворітної вени з подальшим розвитком імунозапального процесу в перипортальних просторах. До другої групи причин відносять розвиток фіброзу печінки у результаті дії таких лікарських речовин, як оральні контрацептиви, психотропні речовини, цитостатики, різноманітні види наркотиків. При цьому відбувається первинне пошкодження стінок синусоїдів із розвитком перисинусоїдального фіброзу (фіброз простору Діссе). Частіше всього фіброз печінки пов'язаний з тривалим прийманням лікарських препаратів широкої дії, до яких виявлена підвищена індивідуальна сприйнятливність. Як правило, токсична дія лікарських речовин викликає розвиток жирової дистрофії, холестазу, рідше – некрозу гепатоцитів і гострого або хронічного гепатиту. Проте у деяких випадках патологічний

процес розвивається іншим шляхом – розростається фіброзна тканина навколо печінкових часточок з нециротичним фіброзом печінки. Причини подібної різниці невідомі. Нарешті, до третьої групи причин відносять тривале вживання таких хімічних речовин, як миш'як, мідь, кадмій тощо. Особливо часто ці захворювання спостерігаються у регіонах з підвищеним вмістом миш'яку у питній воді.

Клінічна картина характеризується тривалим прихованим періодом – 6-8 років від початку формування фіброзу печінки. У цей час самопочуття хворого залишається задовільним, але, можлива помірна анемія. Потім поступово з'являються клінічні ознаки захворювання, у першу чергу скарги на відчуття тяжкості у лівому підребер'ї через значне збільшення селезінки. Дуже часто першим клінічним симптомом є раптова кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу. При об'єктивному обстеженні хворого звертають увагу на наявність класичної тріади ознак: спленомегалія, гіперспленізм і портальна гіпертензія за відсутності симптомів цирозу печінки.

Нециротичний фіброз печінки, обумовлений шистосомозом, у нашій країні спостерігається рідко, а найбільш поширений у Єгипті, Судані, Малайзії, Китаї. Клінічні прояви цього виду фіброзу печінки відмічаються через 6-8 років після зараження шистосомозом. Він має значно тяжчий перебіг уродженого і ідіопатичного фіброзу. Це виражається у більш швидкому розвитку і прогресуванні спленомегалії, гіперспленізму, утворенні у ранні терміни варикозно розширених вен стравоходу і кровотечах із них. Можливий розвиток сепсису. Захворювання супроводжується такими ознаками, як тривале підвищення температури тіла, болі у м'язах і суглобах, проноси, слиз і кров у калі.

При проведенні диференціального діагнозу слід у першу чергу виключити цироз печінки. При нециротичному фіброзі, на відміну від цирозу печінки, не відмічається змін білкових фракцій і білково-осадових проб, протромбіну, білірубину крові, амінотрансфераз, відсутні маркери вірусів гепатитів. Не

визначаються такі клінічні прояви цирозу печінки, як “судинні зірочки” на шкірних покривах, пальмарна еритема, лакований язик, іктеричність склер, виражений асцит. На відміну від цирозу печінки при нециротичному фіброзі після кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу і шлунка жовтяниця і печінкова енцефалопатія не відмічаються. Вирішальним діагностичним критерієм є морфологічне вивчення біопсійного матеріалу печінки. Для нециротичного фіброзу характерний розвиток широких щільних колагенових фіброзних полів навколо незмінених печінкових часточок, причому фіброзна тканина, як правило, містить аномальні жовчні протоки. Межа між фіброзними полями і гепатоцитами чітка, без запальної інфільтрації. Фіброзна тканина може з’єднати сусідні портальні тракти, проте хибні часточки не змінюються, що дозволяє відрізнити нециротичний фіброз від цирозу печінки. Колаген відкладається в просторі Діссе, що приводить до пресинусоїдальної гіпертензії. З’ясовується, що існує чіткий корелятивний зв’язок між рівнем внутрішньопечінкового тиску і накопиченням пресинусоїдального колагену. Можлива і гіпердіагностика нециротичного фіброзу печінки. Частіше всього це спостерігається при затрудненні відтоку із селезінкової вени через її звуження або тромбоз, при цьому на фоні незміненої структури і функції печінки виявляються велика щільна селезінка і кровотечі із варикозно розширених вен стравоходу.

#### **4.6 Жовтяниці у вагітних**

Причиною жовтяниці у вагітних, за даними літератури, у 50% є ВГ. Їх перебіг, за винятком ВГЕ, у цілому не відрізняється від перебігу в інших хворих. ВГЕ часто має злоякісний перебіг з розвитком печінкової недостатності з загрозою для життя.

Жовтяниця може бути проявом *гострого жирового гепатозу вагітних*. Цей синдром вперше описаний у 1940 році

H.Sheehan, його старі назви - “гостра дистрофія печінки”, “гостра жирова печінка вагітних”. Він виникає між 30-38-м тижнями вагітності. В основі розвитку гострого жирового гепатозу є суттєві ураження мітохондрій і рибосом гепатоцитів. Клінічно проявляється непостійними болями у животі різної інтенсивності, печією, відчуттям “грудки” у верхній ділянці живота, нудотою, блюванням. На 4-7-й день з’являється жовтяниця, яка, на відміну від внутрішньопечінкового холестазу, не супроводжується свербінням шкіри. Печінка дещо збільшена. У клінічному аналізі крові помірний лейкоцитоз із нейтрофіліозом, виражена тромбоцитопенія. Відмічається також поступове збільшення активності АлАТ і АсАТ. УЗД печінки: підвищення ехогенності паренхіми, феномен дистального згасання ультразвуку. Біопсія печінки: набухання і дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів.

Жовтяниця можлива і при *гестозах* (нефропатія, преєклампсія, HELLP-синдром). Гестози розвиваються, починаючи з 20-го тижня вагітності. Органами-мішенями є печінка, нирки, матка, мозок. Велику роль у розвитку гестозів відіграє підвищена чутливість у вагітних до ендогенних вазопресорів та катехоламінів. Внаслідок спазму судин і відкладання тромбоцитів та фібрину в синусоїдах печінки виникає вогнищевий некроз печінкових клітин і крововиливи у її паренхіму. Клінічними проявами є біль у животі, жовтяниця, помірне збільшення печінки, набряки, висока гіпертензія. У сироватці крові значно підвищується загальний білірубін за рахунок непрямой фракції, зростає (у 15 і більше разів) активність амінотрансфераз. Зміни у печінці при УЗД мають вогнищевий характер із наявністю ділянок зниження ехогенності паренхіми.

*Внутрішньопечінковий холестаз* розвивається у третьому триместрі вагітності. Причиною його є надлишок естрогенів, характерний для останніх тижнів вагітності, до яких чутливі епітеліоцити жовчних каналців. Клінічно внутрішньопечінковий холестаз супроводжується свербінням шкіри і жовтяницею. Печінка не збільшена. У біохімічному

аналізі крові відмічається гіпербілірубінемія при нормальній активності АсАТ і АлАТ. УЗД печінки змін у паренхімі не виявляє.

Жовтяниця у вагітних можлива також при медикаментозному і алкогольному ураженні печінки.

**Таблиця 13 - Диференціальна діагностика жовтяниць у вагітних**

<b>Ознака</b>	<b>Жировий гепатоз</b>	<b>Гестоз</b>	<b>Внутрішньо-печінковий холестаза</b>
1	2	3	4
Термін вагітності	Між 30-38-м тижнями вагітності	Починаючи з 20-го тижня вагітності	У третьому триместрі, проходить практично відразу після пологів
Біль у животі	Приблизно у половини захворілих, різної інтенсивності	Сильний, постійний	Відсутній
Диспептичні розлади	Печія, відчуття “грудки” у верхній ділянці живота, нудота, блювання	Мінливі	Відсутні
Свербіння шкіри	Нехарактерне	Нехарактерне	Характерна риса протягом усієї хвороби
Збільшення печінки	Незначне	Незначне	Відсутнє
Артеріальна гіпертензія, набряки	Мінливі	Обов’язкові, з високим рівнем гіпертензії	Не характерні
Зміни в загальному аналізі крові	Невеликий лейкоцитоз, нейтрофілоз, виражена тромбоцитопенія	Гемоліз, лейкоцитоз, нейтрофілоз, тромбоцитопенія	Нехарактерні
Актив-	Підвищується	Швидко	Не підвищується

ність амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ)	поступово не більше ніж у 10-15 разів	підвищується у 15 і більше разів	
Дані УЗД печінки	Підвищення ехогенності паренхіми, феномен дистального згасання ультразвуку	Вогнищевий характер з появою ділянок зниження ехогенності паренхіми	Змін паренхіми немає, іноді незначне підвищення ехогенності уздовж портальних трактів
Біопсія печінки	Характерна дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів	Дрібні вогнища некрозу, інфарктів, гематом, перипортальне відкладання фібрину	Практично відсутні будь-які зміни



## **РОЗДІЛ 5 ПІДПЕЧІНКОВІ (МЕХАНІЧНІ) ЖОВТЯНИЦІ**

### **5.1 Механізми та причини розвитку**

В основу підпечінкової (механічної) жовтяниці покладено порушення відтоку жовчі у позапечінкових жовчних протоках унаслідок порушення їх прохідності. Отже, порушено виділення зв'язаного (кон'югованого) білірубіну через позапечінкові жовчні протоки і його регургітацію у кров. Регургітація жовчі виникає спочатку на рівні внутрішньопечінкових жовчних проток через підвищений тиск у біліарному дереві, а потім і на рівні гепатоцитів.

Причини підпечінкових жовтяниць: обтурація печінкової і загальної жовчної проток (камені, пухлина, паразити, запалення слизової протоки із подальшим склерозуванням); здавлення печінкової і загальної жовчної проток ззовні (пухлина головки підшлункової залози, жовчного міхура, збільшення лімфатичних вузлів, кісти підшлункової залози, склерозуючий хронічний панкреатит); здавлення загальної жовчної протоки післяопераційними рубцями, спайками; атрезія (гіпоплазія) жовчовивідних шляхів; обтурація великих внутрішньопечінкових жовчних проток (ехінококоз печінки, первинний або метастатичний рак печінки, уроджені кісти).

Підпечінкові жовтяниці спостерігаються переважно в осіб старше 40 років. Частіше всього це жовтяниці пухлинного походження (40%) і внаслідок жовчнокам'яної хвороби (30-40%).

### **5.2 Жовтяниця при жовчнокам'яній хворобі**

Більшість випадків підпечінкових жовтяниць є наслідком закупорення загальної жовчної протоки конкрементом, який потрапив до нього із міхурової або печінкової проток.

Жовтяниця розвивається вторинно як одне із ускладнень жовчнокам'яної хвороби. Тому при проведенні диференціального діагнозу слід звертати увагу на детальний аналіз больового і гарячкового синдромів, які супроводжують жовтяницю.

Жовтяниця у більшості випадків з'являється раптово через добу, частіше вночі, після нападу печінкової коліки. Калькульозний холецистит розвивається переважно у жінок і, як правило, після порушення дієти. Біль швидко посилюється, і через декілька хвилин стає нестерпним. Під час нападу можуть бути нудота і блювання.

Максимальний біль локалізується у ділянці жовчного міхура і епігастрія. Він має характерну іррадіацію у праву лопатку і праве плече. Нерідко виникає біль за грудниною. При втягненні у процес підшлункової залози біль поширюється на ліве підребер'я або стає оперізувальним, триває від декількох годин до 1-2 діб. Закінчення нападу іноді супроводжується виділенням великої кількості світлої сечі. Під час нападу виявляються здуття живота, напруження черевної стінки.

Напад печінкової коліки у більшості випадків супроводжується гарячкою, іноді вона має гектичний характер.

Каміні звичайно містяться у жовчному міхурі. Напад болю розвивається під час міграції каменя по міхуровій протоці або при її обтурації. Як тільки камінь надходить у загальну жовчну протоку, напад припиняється, оскільки загальна жовчна протока ширше від міхурової і камінь повністю її не закупорює. Жовч обтікає камінь. Якщо камінь потрапляє до інтрамуральної частини жовчної протоки, біль відновлюється, закупорення стає повним і жовтяниця триває доти, доки камінь не мігрує у дванадцятипалу кишку.

Механічна жовтяниця розвивається частіше через добу від початку печінкової коліки, триває декілька днів. Якщо вона не зникає, а температура тіла залишається високою, то можлива обтурація жовчної протоки у ділянці фатерова сосочка. У

подібних випадках гострий біль стає тупим у правому підребер'ї і в епігастральній ділянці. Випорожнення знебарвлені, сеча темна. З'являються шкірний свербіж і переміжна гарячка з ознобом. Лейкоцитоз із зсувом вліво і підвищена ШОЕ свідчать про запальний процес у жовчних шляхах. Печінка при цьому стає дещо збільшеною і чутливою. Жовчний міхур збільшений і нерідко пальпується. При неповному закупоренні жовчної протоки жовтяниця збільшується поступово, інтенсивність її непостійна. Вона супроводжується незначним больовим синдромом і помірною гарячкою. Якщо жовтяниця тривала, можливе ускладнення холангітом із гарячкою та повторними ознобом, лейкоцитозом, підвищеною ШОЕ.

Клінічна картина печінкової коліки із супутнім холангітом і жовтяницею спостерігається іноді при жовчнокам'яній хворобі з локалізацією камінців у печінкових протоках. Внутрішньопечінкова їх локалізація часто спостерігається у хворих, які страждають клонорхозом, шистосомозом, нематодозом та іншими паразитарними хворобами жовчних шляхів. Коліка у таких хворих спричинена закупоренням однієї із печінкових проток і супроводжується збільшенням відповідної частки печінки, але жовтяниця розвивається рідко.

Жовчнокам'яна хвороба з гепатохоледохолітіазом частіше спостерігається у чоловіків. Слід пам'ятати про вентиляні камені, при яких виникає переміжна жовтяниця.

### **5.3 Жовтяниці при злоякісних новоутвореннях**

#### **Жовтяниця при пухлинах головки підшлункової залози**

Ацинарно-клітинний рак часто інфільтрує головку підшлункової залози і поширюється по стінці жовчної протоки. Можлива інвазія низхідної частини дванадцятипалої кишки з виразкуванням слизової оболонки та вторинною кровотечею. Пухлина може проростати чи здавлювати зовні селезінкову і ворітну вени, що викликає їх тромбоз і розвиток спленомегалії.

Майже у третині випадків під час операції виявляють метастази в регіонарні лімфатичні вузли. Пухлина часто поширюється по периневральних лімфатичних шляхах. Проростання у вени може бути джерелом гематогенних метастазів у печінку і легені. Крім того, можливі метастази в очеревину і сальник.

Люди хворіють переважно у віці від 50 до 69 років, у 2 рази частіше - чоловіки.

Клінічна картина складається із симптомів холестазу, недостатності підшлункової залози, а також із загальних та місцевих проявів злоякісного процесу. До появи жовтяниці хворі скаржаться на зниження апетиту, біль у животі, схуднення.

Для механічної жовтяниці пухлинного генезу характерний повільний розвиток без попередньої симптоматики. Свербіж розвивається часто і з'являється після жовтяниці. Вона поступово посилюється, набуває зеленувато-сірого або темно-оливкового кольору.

Біль може посилюватися вночі, після вживання їжі, іноді полегшується при нахиленні вперед.

Слабість і зменшення ваги тіла прогресують і з'являються, як правило, раніше, ніж жовтяниця. Біль, як правило, постійний у спині, епігастральній ділянці, правому верхньому квадранті живота з'являється при поширенні пухлини за межі органа.

Хоча явна стеаторея розвивається рідко, хворі часто скаржаться на пронос.

У 30-40% хворих позитивний симптом Курвуазье – пальпується великий і неболючий жовчний міхур, що обумовлено повним закриттям загальної жовчної протоки і накопиченням жовчі у міхурі. Печінка збільшена, край гострий, щільний. При метастазуванні пухлини у печінку вона стає горбистою. Іноді в епігастральній ділянці пальпується пухлина.

Селезінка збільшена у випадку тромбозу селезінкової вени у результаті проростання пухлини. Поширення пухлини на очеревину викликає асцит.

Метастази у лімфатичні вузли при раку тіла підшлункової залози спостерігаються частіше, ніж при пухлині головки. Іноді збільшується надключичний лімфатичний вузол зліва (метастаз Вірхова).

При лабораторному дослідженні у 15-20% хворих на рак головки підшлункової залози розвивається глюкозурія; при цьому знижується також толерантність до глюкози.

Активність ЛФ значно підвищена. Можлива гіпопротеїнемія, яка згодом призводить до периферичних набряків. Характерні також анемія, лейкоцитоз, збільшення ШОЕ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) і комп'ютерна томографія (КТ) дозволяють виявити у підшлунковій залозі велике утворення, а також розширення жовчних протоків і підшлункової залози, метастази у печінку і позапечінкове поширення первинної пухлини. Динамічна КТ з високим рівнем розрішення дозволяє встановити діагноз більше ніж у 95% хворих.

Прицільна пункційна біопсія великого утворення підшлункової залози під контролем УЗД або КТ підтверджує діагноз у 57-96% хворих. Ризик метастазування пухлини по пункційному каналу невеликий.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатикографія (ЕРХПГ) дозволяє візуалізувати протоку підшлункової залози і жовчну протоку. За допомогою гнучкого дуоденофіброскопа контрастна речовина вводиться у головну панкреатичну протоку і її розгалуження. Відразу ж роблять рентгенограми, на яких виявляють "обриви" (незаповнення проток) і вогнища пухлинної інфільтрації, деструкцію основних ходів головної панкреатичної протоки. При рентгенологічному дослідженні шлунка і дванадцятипалої кишки виявляються зміщення, вдавнення і деформації цих органів, розширення петлі дванадцятипалої кишки, інфільтрація і виразкування стінки.

## **Жовтяниця при вродженому кістозному розширенні жовчних проток**

Ця патологія є аномалією розвитку і формування жовчовивідних проток. Це результат недорозвитку стінки, зокрема вроджена гіпоплазія м'язово-еластичного каркасу загальної жовчної протоки і схильність її до розширення. Захворювання проявляється (як правило, у дітей і дорослих віком до 25 р.) тріадою симптомів: біль, переміжна жовтяниця, пухлиноподібне утворення у правому підребер'ї. Рідше спостерігаються диспептичні явища (нудота, блювання), гарячка, збільшена печінка.

Діагностика вроджених кіст загальної жовчної протоки основана на комплексному обстеженні: УЗД, пункція кісти з кістографією, рентгенодуоденоскопія, ендоскопічна ретроградна чи черезшкірно-черезпечінкова холангіографія.

Лікування лише хірургічне – видалення кістознотрансформованої протоки жовчного міхура з накладенням анастомозу між позапечінковими протоками і тонкою кишкою за Ру (гепатикоєюностомія). При неможливості кісту видалити накладають кістодуоденоанастомоз чи кістоєюностомію.

## **Жовтяниця при раку фатерова соска**

Захворювання частіше спостерігається у чоловіків у віці 50-69 років. Появі жовтяниці передують схуднення хворих. Жовтяниця розвивається поступово, без болю і без різкого порушення загального стану. При прогресуванні захворювання з'являється біль у верхній половині живота. Жовтяниця має всі риси підпечінкової (механічної). Нерідко вона рецидивуюча (хвилеподібна): періоди посилення жовтяниці змінюються періодами її зменшення. Зниження інтенсивності жовтяниці пояснюється зменшенням запалення у ділянці пухлини або її розпадом. Збільшується печінка, виникає симптом Курвуазьє. Можливе ускладнення пухлини виразками з кишковою

кровотечею. При рентгеноскопії 12-палої кишки виявляють зміни, характерні для пухлини фатерова соска: дефект наповнення або стійку, грубу деформацію стінки 12-палої кишки.

Карциному великого дуоденального соска виявляють при дуоденоскопії, під час якої для верифікації діагнозу проводять біопсію.

Для поставлення діагнозу застосовують УЗД, КТ і МРТ.

### **Жовтяниця при раку жовчного міхура**

Рак жовчного міхура при поширенні на печінку і жовчовивідні шляхи (загальну печінкову протоку, холедох) ускладнюється підпечінковою жовтяницею. Як правило, пухлина розвивається на фоні попереднього хронічного калькульозного або безкаменного холециститу. У більшості хворих на ранніх стадіях захворювання проходить майже безсимптомно. Іноді з'являються біль у ділянці жовчного міхура, відрижка гірким, відчуття гіркоти у роті. Зазначені симптоми складно відрізнити від банальних проявів калькульозного холециститу. Анорексія, зниження ваги тіла, підпечінкова (обтураційна) жовтяниця, щільна пухлина у ділянці жовчного міхура, яку можна пальпувати, є ознаками пухлинного процесу.

У діагностиці раку жовчного міхура велику роль відіграють УЗД, КТ, МРТ.

### **Жовтяниця при первинному раку печінки**

Первинний рак печінки частіше розвивається у чоловіків у віці 40-50 років, нерідко у циротично зміненому органі. Хворі скаржаться на наростаючу загальну слабкість, схуднення, відсутність апетиту, постійний біль у правому підребер'ї. Часто підвищується температура тіла з ознобами. Згодом виникає стійка інтенсивна жовтяниця, яка супроводжується шкірним свербіжем.

Печінка досить швидко збільшується, поверхня її стає горбистою, щільної консистенції (“кам’яниста печінка”). Виникає асцит, який у багатьох хворих розвивається одночасно з появою жовтяниці. Часто виникає гіпоглікемія з можливим розвитком гіпоглікемічної коми. У клінічному аналізі крові - анемія (однак можливий і еритроцитоз у зв’язку з тим, що пухлина може продукувати еритропоетин), лейкоцитоз, збільшується ШОЕ. Підвищується вміст білірубіну з переважанням кон’югованого; підвищується активність АлАТ, ЛФ, жовчних кислот, характерним вважається виявлення у крові  $\alpha$ -ФП.

УЗД, КТ і МРТ, радіоізотопне сканування печінки допомагають діагностувати осередок ураження печінки.

### **Жовтяниця при карциномі жовчних проток (холангіокарциномі)**

Карцинома жовчних проток діагностується все частіше, особливо у людей похилого віку, здебільшого у чоловіків. Вона може розвиватися на різному рівні біліарного дерева - від дрібних внутрішньопечінкових проток до загальної жовчної протоки. Клінічні прояви і методи лікування залежать від локалізації пухлини.

Першим проявом захворювання буває жовтяниця, згодом з’являється свербіж шкіри. Це відрізняє пухлину від первинного біліарного цирозу (ПБЦ). При ураженні тільки загальної печінкової протоки жовтяниця розвивається у 97-100% на більш пізніх етапах. Рівень білірубіну в сироватці завжди підвищується, але майже у 50% хворих жовтяниця періодично зникає.

Біль звичайно помірний, локалізується в епігастральній ділянці і виявляється приблизно у третині випадків. Разом з тим у 33% хворих на пухлину загальної жовчної протоки біль має характер печінкової коліки. Спостерігається стеаторея. Значно виражені слабкість і зменшення ваги тіла.



Захворювання може поєднуватися з хронічним виразковим колітом, часто розвивається на фоні тривалого холестазу, обумовленого склерозуючим холангітом.

Жовтяниця завжди інтенсивна. Гарячка розвивається тільки у термінальній стадії. Холангіт, якщо не було операції, ендоскопічних або черезшкірних втручань на жовчних шляхах, спостерігається рідко.

Печінка збільшена, край її гладкий, виступає з-під реберної дуги на 5-12 см. Селезінка не пальпується. Асцит спостерігається рідко.

*Біохімічні показники сироватки* свідчать про холестатичну жовтяницю. Рівень білірубину, активність ЛФ та ГГТП високі. Їх коливання можуть відображати неповну обструкцію або втягнення у процес лише однієї печінкової протоки.

Антимітохондріальні антитіла у сироватці не виявляються, рівень  $\alpha$ -ФП не підвищений.

Кал знебарвлений, жирний, часто має приховану кров. Глюкозурії немає.

*Анемія* значна. Рівень лейкоцитів міститься на верхній межі норми, підвищений вміст поліморфно-ядерних лейкоцитів.

При *біопсії печінки* виявляють ознаки обструкції великих жовчних проток. Злоякісність процесу дуже важко підтвердити гістологічно.

Важливо провести цитологічне дослідження тканин у ділянці стріктури жовчної протоки. Краще за все виконати щіточну біопсію при ендоскопічних або черезшкірних втручаннях чи пункційну біопсію під ультразвуковим або рентгенологічним контролем. Пухлинні клітини виявляються у 60-70% хворих. Дослідження жовчі, аспірованої безпосередньо при холангіографії, має набагато менше значення.

У деяких випадках при холангіокарциномі підвищується рівень онкомаркерів СА 19/9, але є повідомлення про високі рівні цього маркера і при доброякісних захворюваннях, що зменшує його значення для скринінгових досліджень. Більш

точним може бути одночасне визначення СА 19/9 і карциноембріонального антигену.

Особливо велике значення має УЗД, яке дозволяє виявити розширення внутрішньопечінкових проток. Пухлину вдається діагностувати у 40% хворих. За допомогою УЗД (разом із доплерівським дослідженням) точно з'ясовується ураження пухлиною ворітної вени як оклюзію, так і інфільтрацію стінки. Ендоскопічне внутрішньопротокове УЗД ще залишається експериментальним методом, за його допомогою можна отримати важливу інформацію про поширення пухлини всередині і навколо жовчної протоки.

При КТ виявляється дилатація внутрішньопечінкових жовчних проток, але пухлину, щільність якої не відрізняється від щільності печінки, візуалізувати складно. КТ дозволяє виявити часткову атрофію і взаємне розташування хвостатої частки і пухлини у ділянці воріт печінки. Сучасний метод спіральної КТ з комп'ютерною реконструкцією дає можливість точно визначити анатомічне співвідношення судин і жовчних проток у воротах печінки.

МРТ дозволяє виявити більші внутрішньопечінкові (холангіоцелюлярні) карциноми, але при позапечінковому розміщенні пухлини МРТ у порівнянні з УЗД і КТ не має додаткових переваг.

Ендоскопічна або черезшкірна холангіографія чи їх поєднання мають велике значення у діагностиці. Їх слід проводити всім хворим із клінічними ознаками холестазу і розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток, які виявлені при УЗД або КТ.

Пухлину можна виявити за допомогою цитологічного дослідження або транспапілярної біопсії під час ЕРХПГ.

При *ендоскопічній ретроградній холангіографії* виявляють нормальні загальну жовчну протоку і жовчний міхур, а також обструкцію у ділянці воріт печінки.

*Черезшкірна холангіографія.* Обструкція проявляється

різким обривом протоки або у вигляді соска.

## **5.4 Жовтяниці при хворобах жовчних проток**

### **Холангіти**

Запалення жовчних проток (холангіт) є частою причиною жовтяниці, особливо у жінок. У більшості випадків холангіт приєднується до інших хвороб печінки і шлунково-кишкового тракту.

Застій жовчі є одним із трьох головних факторів розвитку холангіту. Холангітом ускладнюються лямбліоз, опісторхоз, шистосомоз та інші паразитарні хвороби. Холангіти бувають гострі та хронічні.

Клінічна картина характеризується появою жовтяниці, болю у животі. Озноб і гарячка, метеоризм, диспепсії, особливо після вживання жирної їжі, спостерігаються у 34% хворих на холангіт. Жовтяниця розвивається не у всіх хворих і може бути незначною або інтенсивною. Повна obturaція загальної жовчної протоки спостерігається рідко, з чим пов'язане коливання рівня жовчних пігментів у крові.

Близько 75% хворих скаржаться на біль у правому підребер'ї або епігастральній ділянці, який має сильний переймоподібний характер зі світлими проміжками і потребує застосування аналгетиків. У деяких випадках спостерігається постійний, різкий, інтенсивний біль, який іррадіює у спину і праву лопатку та супроводжується блюванням. Епігастральна ділянка при пальпації болюча. У третини хворих буває гарячка, іноді з ознобом. Сеча темна, колір її залежить від ступеня obturaції загальної жовчної протоки.

У посівах жовчі виявляється ріст змішаної кишкової мікрофлори з переважанням *E. coli*.

Підвищуються активність ЛФ, ГГТП та рівень кон'югованого білірубину в сироватці, що характерно для холестазу. При гострій obturaції може спостерігатися

короткочасне значне підвищення активності трансаміназ.

У крові кількість поліморфноядерних лейкоцитів збільшена у залежності від гостроти і тяжкості холангіту, ШОЕ підвищена.

Для діагностики обов'язково повторюють бактеріологічне дослідження *крові* протягом усього періоду гарячки. При дослідженнях переважає кишкова мікрофлора. Обов'язкове і бактеріологічне дослідження жовчі.

УЗД дозволяє виявити розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, хоча частіше вони не розширені. Камені термінального відділу загальної жовчної протоки за допомогою УЗД виявити рідко неможливо.

Встановити діагноз звичайно нескладно, якщо жовтяниці передували печінкова коліка і гарячка. Однак часто спостерігаються клінічні варіанти з незначною диспепсією, без болючості жовчного міхура, гарячки, змін лейкоцитарної формули або з жовтяницею (іноді свербінням), але без болю. У цих випадках диференціальний діагноз проводять з іншими формами холестазу (включаючи холестаз, обумовлений пухлиною) та гострим вірусним гепатитом. При пухлинній обструкції жовчної протоки інфікування жовчі і холангіт спостерігаються рідко.

Зв'язок жовтяниці з холангітом ймовірний за наявності в анамнезі перенесеної операції на жовчних шляхах або захворювань, які супроводжуються порушенням відтоку жовчі із печінки: рак головки підшлункової залози, калькульозний холецистит із нападами печінкової коліки і obturaційними жовтяницями у минулому.

У хворих на холангіт при дослідженні дуоденального вмісту в жовчі (порція С) виявляють велику кількість лейкоцитів і клітин жовчного епітелію. Діагноз стенозуючого холангіту може бути підтверджений холангіографією. Характерною ознакою його є розширення жовчних проток вище місця

стенозу.

### **Первинно склерозивний холангіт**

Етіологія первинного склерозивного холангіту (ПСХ) невідома. При ПСХ усі частини біліарного дерева можуть втягуватися у хронічний запальний процес із розвитком фіброзу, який призводить до облітерації жовчних шляхів і до біліарного цирозу. Втягування різних ділянок жовчовивідних шляхів неоднакове. Захворювання може обмежуватися внутрішньо- або позапечінковими жовчними протоками. З часом міжчасточкові, септальні та сегментарні жовчні протоки заміщуються фіброзними тяжами.

Чоловіки хворіють у 2 рази частіше, ніж жінки. Захворювання розвивається у віці 25-45 років, але можливе і у дітей. Часто поєднується з неспецифічним виразковим колітом (НВК).

Початок захворювання безсимптомний. Першим проявом, особливо при скринінговому обстеженні хворих з НВК, є підвищена активність ЛФ і сироваткових трансаміназ. На підставі цих ознак захворювання може бути випадково виявлено у донорів при здаванні крові. Навіть при безсимптомному перебігу захворювання може прогресувати з розвитком цирозу печінки і портальної гіпертензії, без ознак холангіту або холестазу. Такі хворі можуть багато років лікуватися від “криптогенного” цирозу.

На початку ПСХ спостерігаються зменшення ваги тіла, втомлюваність, жовтяниця, свербіж, біль у правому верхньому квадранті живота. Гарячка не характерна, якщо тільки внаслідок операцій на жовчних шляхах або ендоскопічного дослідження не розвивається висхідний холангіт. Іноді захворювання починається з гарячки, ознобу, болю у правому верхньому квадранті живота, свербіжу і жовтяниці, нагадуючи гострий бактеріальний холангіт. Посів крові рідко дає позитивні результати, антибіотики неефективні.

Завжди, навіть за відсутності симптомів захворювання кишечника, слід виключити НВК (і в деяких випадках хвороби

Крона), проводячи ректороманоскопію і біопсію слизової оболонки прямої кишки. Коліт звичайно буває хронічним, дифузним, легкого або середнього ступеня тяжкості. Активність холангіту обернено пропорційна активності коліту. Ремісії звичайно тривалі. ПСХ може виявлятися раніше або пізніше, ніж коліт. Наявність НВК не впливає на перебіг захворювання.

При дослідженні сироватки крові виявляються ознаки холестазу з підвищенням активності ЛФ.

Рівень білірубину значно коливається і в деяких пацієнтів перевищує 170 мкмоль/л. Збільшується вміст міді і церулоплазміну у сироватці крові, а також міді у печінці. Рівні  $\gamma$ -глобулінів і IgM підвищуються у 40-50% хворих.

У сироватці можуть виявлятися низькі титри антитіл до гладких м'язів і антинуклеарних антитіл, але антимітохондріальні антитіла відсутні. Зрідка спостерігається еозинофілія.

## **5.5 Жовтяниці при інших хворобах**

Механічна жовтяниця внаслідок *здавлення жовчних шляхів рубцьовою тканиною*, яка розвивається після операції на черевній порожнині, спостерігається дуже рідко. Іноді це ускладнення виявляється у хворих, які перенесли холецистектомію. Ще рідше спостерігається механічна жовтяниця, викликана *здавленням жовчних протоків збільшеними лімфатичними вузлами*, які розміщені у воротах печінки. Діагностика метастазів злоякісних пухлин у цю групу лімфатичних вузлів звичайно не викликає великих труднощів, оскільки до цього часу вже діагностована основна хвороба.

*Ехінококова кіста*, розташована на нижній поверхні печінки або в малому сальнику, може здавити і навіть obtурувати загальну жовчну протоку. Як наслідок - механічна жовтяниця. Якщо ехінококова кіста росте з нижньої поверхні печінки у напрямку черевної порожнини, її важко пропальпувати. Допомогає діагностиці еозинофілія, кропив'янка

або будь-які інші прямі ознаки ехінококозу. При рентгенологічному дослідженні інколи виявляють звапнілу кісту печінки. Використовують шкірну пробу Кацоні або реакцію гемаглютинації.

Іноді механічна жовтяниця розвивається внаслідок запалення або рубцювання дивертикула дванадцятипалої кишки. Описані також окремі випадки здавлення загальної жовчної протоки пухлиною дванадцятипалої кишки, аневризмою печінкової артерії, збільшеним лімфатичним вузлом при лімфогранулематозі.

Незначна і нетривала жовтяниця спостерігається і при *гострому панкреатиті*. Вона не належить до провідних ознак панкреатиту. Жовтяниця при *хронічному панкреатиті* розвивається внаслідок рубцьової стриктури термінального відділу загальної жовчної протоки. Анамнестичні дані про хронічний панкреатит, а іноді й ознаки звапніння підшлункової залози та вірсунголітіаз дозволяють запідозрити зв'язок жовтяниці з хворобою підшлункової залози. Відсутність або різке зменшення панкреатичних ферментів у дуоденальному вмісті можуть значно посилити цю підозру. Заключний діагноз вдається поставити звичайно тільки під час операції.

Для *псевдотуморозної форми хронічного панкреатиту* характерний біль, особливо після вживання їжі (збільшення в об'ємі підшлункової залози і розтягування капсули) з характерною іррадіацією у ліву половину тулуба, спрага, нудота, блювання, метеоризм, "панкреатичні" випорожнення, схуднення. Жовтяниця має переміжний характер і триває 1-2 тижні, стійка жовтяниця зумовлена частіше всього стенозом панкреатичної частини загальної жовчної протоки.

## **РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ЖОВТЯНИЦЬ У ДІТЕЙ**

Диференціальний діагноз захворювань печінки у дітей перших трьох років життя, особливо новонароджених, частіше пов'язаний із синдромом жовтяниці.

Жовтяниця - візуальний прояв гіпербілірубінемії. У дорослих з'являється при рівні білірубіну більше 34 мкмоль/л, у доношених новонароджених - 85 мкмоль/л, а у недоношених - більше 120 мкмоль/л. Слід пам'ятати, що при штучному освітленні може залишитися непоміченим значне забарвлення шкіри та слизових оболонок при більш високому рівні білірубіну.

Актуальність жовтяничного синдрому в періоді новонародженості пояснюється такими даними:

- 1) жовтяниця є у більшості новонароджених;
- 2) нерідко жовтяниця супроводжує багато захворювань, має тяжкий перебіг і закінчується летально;
- 3) рання діагностика і своєчасне лікування визначають прогноз таких захворювань.

За даними дослідження, проведеного в США, яке охопило більше 35000 новонароджених, жовтяниця розвивалася протягом першого тижня життя у 65% дітей, але лише у 4,5-6,2% доношених новонароджених рівень білірубіну в сироватці крові перевищував 205-222 мкмоль/л, а у 10-20% дітей із масою тіла при народженні менше 2,5 кг - 257 мкмоль/л (Оскі Ф., 1991).

На відміну від транзиторної (фізіологічної) жовтяниці новонароджених, гіпербілірубінемії є ознаками хвороб (патологічні жовтяниці) та вимагають лабораторного обстеження і терапії, мають одну або декілька характерних рис:

- 1) є при народженні або з'являються у першу добу або на другому тижні життя;
- 2) тривають більше 7-10 днів у доношених і 10-14 днів у недоношених дітей;



3) мають хвилеподібний перебіг (іктеричність шкірних покривів і слизових оболонок наростає за інтенсивністю після періоду її зменшення або зникнення);

4) темп наростання некон'югованого білірубину (НБ, непрямго білірубину) складає більше 5 мкмоль/л/год або 85мкмоль/л/добу;

5) рівень НБ у сироватці пуповинної крові - більше 60 мкмоль/л або 85 мкмоль/л - у перші 12 годин життя, 171 мкмоль/л - на 2-гу добу життя, максимальна кількість НБ у будь-яку добу життя перевищує 205-222 мкмоль/л;

6) максимальний рівень білірубіндіглюкуроніду (БДГ, прямого білірубину) - більше 25 мкмоль/л.

Доцільно підкреслити:

1) фізіологічна жовтяниця – діагноз, який можна встановити лише після виключення патологічних жовтяниць;

2) при патологічних жовтяницях тільки за клініко-анамнестичними даними (тобто без залучення додаткових лабораторних досліджень) поставити правильний діагноз можна всього у 10-15% дітей.

## **6.1 Жовтяниці новонароджених (патогенетична класифікація)**

### **Підвищена продукція білірубину**

#### **Спадкові:**

- 1 Еритроцитарні мембранопатії (мікросфероцитоз, еліптоцитоз тощо).
- 2 Еритроцитарні ензимodefіцити (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, піруваткінази тощо).
- 3 Гемоглобінопатії - дефекти структури (серпоподібно-клітинна хворо-ба, М-гемоглобінемії тощо) і синтезу гемоглобіну (таласемії), гему (уроджені еритропорфрії).

#### **Набуті:**

- 1 Гемолітична хвороба новонароджених як наслідок аутоімунного конфлікту плода і матері.

- 2 Крововиливи (кефалогематома, під апоневроз, у мозок, внутрішні органи), густі петехії і екхімози тощо.
- 3 Синдром заковтнутої крові.
- 4 Поліцитемія.
- 5 Медикаментозний гемоліз (вітамін К, сульфаніламід; окситоцин матері тощо).
- 6 Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубину (пілоросте-ноз, жовтяниця від материнського молока, непрохідність кишечника тощо).
- 7 Вітамін Є-дефіцитна анемія і неонатальний пікноцитоз.

### *Знижений кліренс білірубину (печінкові жовтяниці)*

#### **Спадкові:**

- 1 Дефект захоплення білірубину гепатоцитами (хвороба Жильбера).
- 2 Дефекти кон'югації білірубину (синдроми Криглера-Найяара I і II типів, Люцея-Дріскола).
- 3 Дефекти екскреції білірубину з гепатоцита (синдроми Дабіна-Джонсона, Ротора).
- 4 Симптоматичні при гіпотиреозі, галактоземії, фруктоземії, гіперметіоніемії, гіперамоніемії тощо.

#### **Набуті:**

- 1 Дефіцити гормонів (гіпотиреоз, гіпопітуїтаризм) або їх надлишок (жовтяниця від материнського молока).
- 2 Інфекційні гепатити.
- 3 Токсичні гепатити (сепсис, отруєння, медикаментозні).
- 4 Недоношеність.
- 5 Повне парентеральне харчування.

### **Обструктивні (механічні жовтяниці)**

#### **Спадкові:**

- (обструктивна дитяча холангіопатія)

1 Атрезія або гіпоплазії позапечінкових шляхів, що виводять жовч, фетального типу - синдромальні аномалії жовчних шляхів у поєднанні з іншими вадами розвитку (синдром Алажилля, "норвезький холестаза", трисомії за 13-ю, 18-ю, 21-ю парами аутосом, лепречаунізм).

2 Сімейні, несиндромні холестази (Байлера, Мак-Елфреша, з лімфедомою "північноамериканських індіанців").

3 Симптоматичні холестази при спадкових хворобах - муковісцидозі, дефіциті альфа-1-антитрипсину, гемохроматозі, гістіоцитозі X, хворобі Німана-Піка, глікогенній хворобі, печінково-церебральному синдромі (синдром Цельвегера), адреногенітальному синдромі через дефіцит 3-бета-гідроксистероїддегідрогенази.

4 Холестази з розширенням внутрішньопечінкових жовчних шляхів (хвороба Каролі, поліцистна хвороба, вроджений фіброз печінки).

### **Набуті:**

1 Атрезія або гіпоплазії позапечінкових жовчних шляхів внаслідок перинатального гепатиту, можливо, викликаного реовірусами 3-го типу.

2 Внутрішньопечінкові атрезії і гіпоплазії жовчних шляхів при перинатальному гепатиті різної етіології, а також первинному біліарному цирозі, первинному склерозивному холангіті, реакції "трансплантат - проти хазяїна", відторгненні печінки, яка була пересаджена.

3 Стеноз загальної жовчної протоки або її кіста.

4 Холелітіаз.

5 Стиснення пухлинами й іншими утвореннями.

6 Синдром згущення жовчі, синдром жовчної пробки.

### **Жовтяниці змішаного генезу з домінуванням одного з компонентів**

1 Транзиторна жовтяниця новонароджених.

2 Неонатальна жовтяниця недоношених.

3 Сепсис.

4 Внутрішньоутробні інфекції (цитомегалія, токсоплазмоз, лістеріоз тощо).

Для практичної діяльності більш зручна класифікація жовтяниць за видом білірубину, який виявляється у крові дитини.

### **Клініко-лабораторна класифікація неонатальних жовтяниць**

#### **I Жовтяниці з непрямую гіпербілірубінемією**

1) Гемолітичні анемії:

а) гемолітична хвороба новонароджених;

б) спадкові мембранопатії, гемоглобінопатії та еритроцитарні ферментопатії;

в) набуті (інфекційні, медикаментозні, мікроангіопатичні).

2) Поліцитемія.

3) Гематоми і синдром заковтнутої крові.

4) Діти від матерів із цукровим діабетом.

5) Спадкові:

а) дефекти кліренсу білірубину;

б) симптоматичні при гіпотиреозі й інших ендокринопатіях, галактоземії, фруктоземії й інших аномаліях обміну речовин.

б) Знижене видалення білірубину з кишечника і підвищена кишково-печінкова циркуляція білірубину:

а) жовтяниця від материнського молока;

б) жовтяниця при пілоростенозі;

в) жовтяниця при меконіальному ілеусі;

г) жовтяниця при непрохідності кишечника.

#### **II Жовтяниці з прямою гіпербілірубінемією (із домінуванням у сироватці крові БДГ, але зі звичайним забарвленням калу)**

1 Гепатити (вірусні, бактеріальні, паразитарні, грибкові, токсичні).

2 Спадкові аномалії обміну речовин (галактоземія, фруктоземія, тирозинемія, синдром Дабіна-Джонсона, Ротора, Бейлера, глікогена хвороба IV типу, кістофіброз, хвороби накопичення).

**Па Жовтяниці з прямою гіпербілірубінемією (зі знебарвленням калу різного ступеня), холестатичні жовтяниці**

1 Повна внутрішньопечінкова атрезія жовчних шляхів (без або з гепатитом):

- а) нормальні позапечінкові жовчні шляхи;
- б) гіпоплазія позапечінкових жовчних шляхів;
- в) повна атрезія позапечінкових жовчних шляхів.

2 Повна атрезія позапечінкових жовчних шляхів:

- а) нормальна кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів;
- б) знижена кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів.

3 Гіпоплазія позапечінкових шляхів, які виводять жовч:

- а) нормальна кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів;
- б) знижена кількість внутрішньопечінкових жовчних шляхів.

4 Гепатит без аномалій шляхів, що виводять жовч.

5 Синдром згущення жовчі (синдром “жовчної пробки”), холелітіаз.

6 Кіста жовчної протоки або стиснення ззовні шляхів, що виводять жовч.

7 Муковісцидоз і дефіцит альфа-1-антитрипсину.

У табл. 14 наведені загальні клінічні і лабораторні дані, що можуть допомогти при проведенні диференціального діагнозу жовтяниць.

**Таблиця 14 - Дані, які використовуються для диференціального діагнозу жовтяниць у новонароджених (Оскі Ф., 1991)**

<b>Клініко-анамнестичні дані</b>	<b>Значення</b>
1	2
<b>I Анамнестичні дані</b>	
<b>1 Сімейний анамнез</b>	
Батьки або старші діти у родині в анамнезі мали жовтяницю або анемію	Передбачати спадкові гемолітичні анемії або дефекти кліренсу білірубіну
Старші діти у родині мали неонатальну жовтяницю	Передбачати гемолітичну хворобу новонароджених
У старших дітей у родині діагностовані хронічні хвороби печінки або муковісцидоз, галактоземія, тирозинемія, гіперметіонінемія, синдром Криглера-Найяра, дефіцит альфа-1-антитрипсину	Усі поєднуються з неонатальною гіпербілірубінемією
<b>2 Материнський анамнез</b>	
Нез'ясовані хвороби під час вагітності	Передбачати вроджені інфекції, такі, як краснуха, цитомегалія, герпес, токсоплазмоз, сифіліс, гепатит В тощо
Цукровий діабет	Підвищена частота неонатальних жовтяниць у дітей від матерів із діабетом
Ліки, прийняті матір'ю під час вагітності	Сульфаніламід, нітрофуран, протималярійні препарати можуть викликати гемоліз еритроцитів у дитини з дефіцитом Г-6-ФД еритроцитів

**Продовження таблиці 14**

1	2
<b>3 Анамнез пологів</b>	
Вакуумекстрактор	Підвищена частота кефалогематом і неонатальних жовтяниць
Окситоцин у пологах	Підвищена частота гіпербілірубінемій у поєднанні з гіпонатрієміями, набряканням еритроцитів
Відстрочення перев'язки пуповини	Підвищена частота поліцитемій і гіпербілірубінемії
Низькі оцінки за шкалою Апгар	Підвищення частоти жовтяниць у дітей, що народилися в асфіксії
<b>4 Анамнез дитини</b>	
Затримка відходження меконію або рідкий кал	Підвищена ентерогепатогенна циркуляція білірубину. Обговорювати різні види кишкової непрохідності (атрезії, меконіальна пробка, хвороба Гіршпрунга, кільцеподібна підшлункова залоза тощо), гіпотиреоз
Калорійне навантаження	Недостатній калораж погіршує кон'югацію білірубину
Бльовання	Підозрювати кишкову непрохідність, сепсис, галактоземію, пілоростеноз; усі ці стани асоціюються із гіпербілірубінемією

### Продовження таблиці 14

1	2
Затримка внутрішньо- утробного розвитку  Розміри голови	Діти часто поліцитемичні і жовтушні  Мікроцефалія або гідроцефалія можуть бути обумовлені внутрішньоутробними інфекціями і асоціюватися з жовтяницею
Кефалогематома  Плетора  Блідість  Петехії   Зміни пуповинного залишку або шкіри навколо пупка Гепатоспленомегалія   Зміни очей  Пуповинна грижа  Уроджені аномалії	Позасудинна кров може асоціюватися з гіпербілірубінемією Поліцитемія  Підозра на гемолітичну анемію  Підозрювати як причину жовтяниці внутрішньоутробні інфекції, сепсис або тяжку гемолітичну хворобу  Омфаліт і сепсис можуть викликати жовтяницю  Підозра на гемолітичну хворобу новонароджених або внутрішньоутробні інфекції.  Виявлення хоріоретиніту дозволяє припускати внутрішньоутробну інфекцію Виключити гіпотиреоз, якщо є продовжена жовтяниця  Жовтяниця спостерігається з



підвищеною частотою у дітей із хромосомними аномаліями

**Продовження таблиці 14**

1	2
<b>II Лабораторні дані</b>	
<b>1 Материнські</b>	
Група крові і непрямий тест Кумбса	Необхідні для оцінки можливості АВО- або Rh-несумісності
Серологія	Виключити уроджений сифіліс
<b>2 Дитини</b>	
Гемоглобін	Анемія — підстава для підозри гемолітичної хвороби або масивних геморагій. Гемоглобін вище 220 г/л асоціюється з підвищеною частотою жовтяниць
Кількість ретикулоцитів Морфологія еритроцитів	Ретикулоцитоз - підозра на гемолітичну хворобу новонароджених Сфероцитоз - підстава для припущення про АВО-гемолітичну хворобу або спадковий сфероцитоз. Фрагментовані еритроцити бувають при синдромі ВСЗ крові
Кількість тромбоцитів Кількість лейкоцитів Швидкість зсідання еритроцитів	Тромбоцитопенія типова для інфекцій Виражені лейкопенія або лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво Збільшення більше 5 мм/год. у перші 48 годин життя може свідчити про інфекцію або АВО-

гемолітичну хворобу

**Продовження таблиці 14**

1	2
Прямий білірубін	Підвищений рівень може бути не тільки при інфекціях, але і при тяжких формах гемолітичної хвороби новонароджених
Імуноглобулін М	Підвищення свідчить про інфекцію
Група крові і прямий тест Кумбса	Необхідні для оцінки можливості АВО- і Rh-несумісності з матір'ю
Рівень карбоксигемоглобіну	Підвищений рівень може бути наслідком гемолітичної хвороби або позасудинних геморагій
Аналіз сечі	Наявність речовин, що редукують, є підозрою про галактоземію

**6.2 Жовтяниці внаслідок гіперпродукції білірубіну**

Гемолітичні жовтяниці спостерігаються часто. При них у печінці не відбувається повного зв'язування білірубіну з глюкуроною кислотою, і частина його продовжує циркулювати у крові. У нормі печінка має великі резервні можливості, тому навіть при значному гемолізі рівень у сироватці крові некон'югованого цим органом і не зв'язаного з глюкуроною кислотою білірубіну рідко перевищує 70 мкмоль/л. При рівні у крові білірубіну більше 85 мкмоль/л слід припустити одночасне ураження паренхіми печінки і порушення відтоку жовчі. Некон'югований білірубін зв'язаний з білком, нерозчинний у воді і тому не проникає через

нирковий фільтр у сечу. Уробіліноген при гемолітичній жовтяниці виділяється з сечею і випорожненнями у значних кількостях. Одночасно спостерігаються ознаки гемолізу (зниження рівня гемоглобіну і скорочення тривалості життя еритроцитів, ретикулоцитів, підвищений вміст лактатдегідрогенази у результаті її виходу з еритроцитів) при нормальних показниках функції печінки. Характерні нормохромна анемія з гіперрегенераторними проявами (ретикулоцитоз), збільшення печінки і селезінки, підвищення вільного непрямого білірубіну, нормальна активність печінково-клітинних ферментів, нормальний колір сечі і калу.

При діагностиці гемолітичної жовтяниці хворий консультиється гематологом і продовжує лікуватися у гематологічному стаціонарі.

### **Гемолітична хвороба новонароджених (ГХН)**

ГХН унаслідок імунологічного конфлікту при несумісності крові плода і матері за резус-, АВО-антигенами (рідше за іншими груповими, а їх близько 100) - найчастіша причина патологічної неонатальної жовтяниці. У зв'язку з цим у будь-якого новонародженого з жовтяницею треба насамперед виключити або підтвердити наявність ГХН.

ГХН діагностується у 0,5-1 % новонароджених. В основу цього захворювання покладено посилений гемоліз еритроцитів дитини під впливом антитіл, що виробляються в організмі матері відносно різних антигенів системи резус (Rh) і групових антигенів. Кількість антитіл матері, що проникає до плода і дитини під час вагітності і під час пологів (особливо інтенсивно), і ступінь гемолізу еритроцитів, тяжкість захворювання перебувають у прямій залежності від попередньої сенсibilізації жінки (переливання крові в минулому, попередні вагітності і пологи, патологія перебігу вагітності). При цьому слід пам'ятати, що сенсibilізують організм жінки (збільшують потенційну можливість продукції антитіл на антигени еритроцитів плода) не пологи, а вагітності, у тому числі перервані штучно або самовільно. Ось чому важливий первісток без попереднього

переривання вагітності при антигенній несумісності еритроцитів у подружжя.

Клінічні прояви ГХН залежать від ступеня гемолізу еритроцитів, а отже, від кількості надходження антитіл (ступінь сенсибілізації вагітної, проникності судин плаценти). У зв'язку з цим розрізняють 3 прижиттєві варіанти ГХН: найчастіший жовтяничний і більш рідкі - анемічний і набряковий.

Жовтянична форма має тяжкий перебіг. Дитина народжується терміново з нормальною вагою тіла, частіше з незміненою шкірою. Жовтяниця з'являється у перші години життя, у другій половині першої доби, на початку другої і у подальшому посилюється. Фізіологічна еритема маскує жовтяницю, і вона може діагностуватися з запізненням. Тому необхідно оглядати склери, колір слизових. Однак уже на другу добу іктеричність підсилюється, колір шкіри і склер стає шафрановим. При особливо тяжкому перебігу цієї форми ГХН дитина народжується з жовтяницею. Амніотична рідина, першорідне мастило і плодові оболонки мають жовтий колір. Це означає, що хвороба почалася ще внутрішньоутробно і її прогноз дуже небезпечний.

Для ГХН характерне збільшення печінки і селезінки (утворюються вогнища екстрамедулярного кровотворення, відмічаються дегенеративні зміни, набряки), рідко точкові крововиливи, мелену, кровотечі з місць ін'єкцій. Гемоглобін крові різко падає (до 80-60 г/л), спостерігаються еритропенія ( $3-2 \times 10^{12}/л$  і нижче), ретикулоцитоз, нормомегалобластоз, анізоцитоз, пойкилоцитоз, нейтрофіліоз зі зсувом вліво, збільшення ШОЕ, кольоровий показник - одиниця або більше. У недоношених зміни більш виражені.

Однак тяжкість ГХН і вибір терапевтичних заходів залежать від кількості вільного (непрямого) білірубину у сироватці пуповинної і периферичної крові, динаміки його наростання.

Підвищення непрямого білірубину в сироватці крові вище критичних цифр обумовлює ураження ЦНС, що проявляється у вигляді білірубінової енцефалопатії (білірубінова інтоксикація).

Виникнення ядерної жовтяниці залежить від рівня НБ у крові: так, при НБ у сироватці крові 428-496 мкмоль/л вона розвивається у 30% доношених дітей, а при 518-684 мкмоль/л - у 70% (Моллісон П.Л. і Кутбуш М., 1954). Однак білірубінова енцефалопатія може виникнути і при набагато нижчому рівні НБ у крові, наприклад, у недоношених із терміном гестації менше 28 тижнів, навіть при гіпербілірубінемії 171-205 мкмоль/л. Таким чином, не тільки рівень НБ крові визначає ризик ураження мозку.

Установлено, що практично весь НБ крові зв'язаний з альбуміном. Кожна молекула альбуміну може зв'язати 2 молекули НБ, але одну з них міцно, а іншу - ні (у десятки тисяч разів менш міцно, ніж першу). 1 г альбуміну міцно зв'язує 14,4 мкмоль (8,4 мг) НБ і стільки ж - неміцно. НБ у міцному зв'язку з альбуміном, хоча і може проникнути у мозок, але нейротоксичної дії можливо не має.

Білірубінова енцефалопатія (білірубінова інтоксикація) складається з двох фаз:

- 1) асфіктична (години) - гіпотонія, різке пригнічення фізіологічних рефлексів (особливо Моро і смоктального), летаргія, брадипное, тривале апное, асфіксія, ціаноз, застійні хрипи;
- 2) спастична - пронизливий "мозковий" крик, розгинальний гіпертонус, ригідність м'язів потилиці, спазм погляду, симптом "заходу сонця", судоми тощо.

Наведені клінічні прояви ГХН свідчать про несприятливий прогноз, захворювання закінчується летально або залишаються органічні зміни з боку ЦНС (спастичні парези, око-рухові розлади, зниження слуху, відставання у фізичному і психомоторному розвитку). Таким чином, вільний білірубін у великих кількостях (у доношеного новонародженого вище 180-200 мкмоль/л, у недоношеного - вище 150 мкмоль/л) є токсичним, порушує тканинний метаболізм шляхом виключення дихальних ферментів клітин. Однак токсична дія непрямого білірубіну може бути і на клітини інших органів. Так, унаслідок порушення екскреторної функції печінкових клітин часом розвивається синдром згущення жовчі на 5-й день життя, що проявляється збільшенням прямого (зв'язаного) білірубіну в крові, інтенсивним забарвленням сечі і слабким забарвленням або ахолічним калом. Такий розвиток

захворювання свідчить також про несприятливий прогноз із можливим розвитком цирозу печінки.

Для уточнення діагнозу ГХН завжди визначають групу крові, резус-належність матері і дитини, титр резус-антитіл у крові і молоці матері, у крові вагітної, пряму пробу Кумбса з еритроцитами крові дитини і непрямую з сироваткою крові матері, рівень білірубіну в навколоплідних водах при термінах вагітності 32-38 тижнів (амніоцентез).

Зміни у клінічному аналізі крові у хворого з ГХН типові: анемія, нормобластоз, високий ретикулоцитоз, хоча при анемічних формах можливе пригнічення кісткового мозку і відсутність гіперретикулоцитозу.

**Спадкові гемолітичні анемії.** Підозрюють у дітей із наявністю чітких ознак підвищеного гемолізу (анемія, ретикулоцитоз у дитини з помірно збільшеною селезінкою і непрямую гіпербілірубінемією) за відсутності даних про імунологічний конфлікт. Для діагностики необхідно вивчити родословну дитини, дослідити мазок її периферичної крові з укладанням кривої Прайса-Джонса, розрахувати товщину, індекс сферичності, середній об'єм еритроцитів, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті і визначити осмотичну стійкість еритроцитів. Еритроцитометричних досліджень і перегляду мазків крові дитини і його батьків досить для діагностики спадкової гемолітичної анемії - мікросфероцитарної (Мінковського-Шоффара), яка найчастіше спостерігається у нашій країні, а також інших варіантів мембранопатій - спадкового еліптоцитозу, стоматоцитозу і дитячого пікноцитозу. Правда, у 25% дітей мова йде про спорадичні форми, а тому в батьків мікросфероцитозу може не бути. У новонародженого у зв'язку з особливостями еритропоезу немає і мікроцитозу, але пік мікроцитів завжди можна виявити на кривій Прайса-Джонса.

**Пікноцитоз** у новонароджених (еритроцити у забарвленому мазку мають "шилоподібні відростки") може виявлятися вже у перші дні життя, але типовий він для недоношених на 3-4-му тижні життя з вітамін Є-дефіцитною анемією. Крім зміненої морфології еритроцитів, у таких дітей

можуть бути низький рівень гемоглобіну, набряки і тромбозитоз. Призначення вітаміну Є у дозі 10 мг/кг/добу протягом 10-14 днів призводить до клініко-лабораторного видужання дітей.

**Еліптоцитоз** у новонароджених із гемолітичною анемією у перші дні життя морфологічно може виявлятися так само, як пікноцитоз, але до кінця неонатального періоду - 2-4 тижні життя - вже виявляють типову овальну форму еритроцитів. Виявлення мішенеподібних еритроцитів при дослідженні забарвленого мазка крові дитини робить необхідним обстеження для діагностики гемоглобінопатій - таласемії, нестабільних гемоглобінів, тобто визначення у крові дитини рівня фетального гемоглобіну (пам'ятаючи, що у дітей при народженні домінує рівень саме фетального гемоглобіну) і розганняння гемоглобінів за допомогою форезу, рентгенограми черепа тощо. У місцевостях, де поширена серпоподібно-клітинна анемія (Середня Азія, Азербайджан, Вірменія тощо), необхідне проведення досліджень для визначення форми еритроцитів і виявлення особливостей кристалізації гемоглобіну та ін. Серпоподібно-клітинна хвороба виявляється у неонатальному періоді лише у гомозиготних носіїв за гемоглобіном S (звичайно нетяжкі анемія і жовтяниця). З таласемій на першому тижні життя виявляється альфа-таласемія. При цьому тяжкі гомозиготні форми її приводять до водянки плода.

**Анемії, що супроводжуються утворенням в еритроцитах тілець Гейнца**, у новонароджених мають різну етіологію. Унаслідок низької активності глутатіонредуктаз і гіпофункції селезінки навіть здорові недоношені перших днів життя без ознак підвищеного гемолізу можуть мати еритроцити з тільцями Гейнца, але у кількості, що не перевищує 20%. Введення аскорбінової кислоти, вікасолу, призначення сульфаніламідних препаратів, левоміцетину, контакт з аніліновими барвниками (застосовуються для мічення пелюшок), нафталіном може призвести до різкого збільшення кількості еритроцитів із тільцями Гейнца (20-40% і більше) і значного гемолізу. Особливо

схильні до такої реакції діти з нестабільними гемоглобінами, альфа-таласемією, дефіцитом Г-6-ФД.

**Спадкові ензимodefіцитні анемії** (дефіцит Г-6-ФД, піруваткінази, гексокінази, фосфогексоізомерази, 2,3-дифосфогли-церомутази, глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази) також можуть викликати анемію (іноді з гемоглобінурією) із високою гіпербілірубінемією у неонатальному періоді, що навіть вимагає замінного переливання крові. Провокуючими чинниками можуть бути тяжка гіпоксія, ацидоз, призначення, крім згаданих вище препаратів, нітрофуранів, неграму, парацетамолу, метиленового синього, антигістамінних препаратів, ацетилсаліцилової кислоти, аскорбінової кислоти. Діагноз ставлять на підставі спектрофотометричного або цитохімічного визначення активності ферментів еритроцитів. Найпоширеніший із еритроцитарних ензимodefіцитів дефіцит Г-6-ФД. Близько 300 млн. людей на Землі мають його переважно у колишніх малярійних районах (тобто там, де широко поширені і гемоглобінопатії).

**Внутрішньоутробні інфекції** (цитомегалія, герпес, краснуха, токсоплазмоз, лістеріоз, сифіліс тощо) і сепсис, ускладнені синдромом ВСЗ крові, що також можуть бути причиною підвищеного гемолізу у новонароджених, діагностують за характерними анамнестичними, клінічними і лабораторними даними.

**Крововиливи (гематоми)** є частою причиною гіпербілірубінемій у травмованих і недоношених дітей, тому що при розщепленні 1 г гемоглобіну утворюється 34 мг НБ. Нагадаємо, що за добу в середньому у немовляти утворюється 8,5 мг/кг НБ.

**Поліцитемія новонароджених** у дитини перших днів життя клінічно характеризується жовтяницею, ціанозом із вишневим відтінком, задишкою, деяким набряком спини і живота, сонливістю або схильністю до судом. Гематокритне число у таких дітей перевищує 0,65-0,7, а рівень гемоглобіну складає більше 220 г/л. Гіпербілірубінемія може досягати розмірів, що вимагають замінного переливання крові.



### **6.3 Жовтяниці внаслідок порушення функції гепатоцитів (печінкові)**

До цієї групи можна віднести кон'югаційні жовтяниці і жовтяниці, обумовлені ураженням паренхіми печінки.

**Кон'югаційні жовтяниці (гіпербілірубінемії)**, тобто жовтяниці, які пов'язані з накопиченням непрямого білірубину в крові при порушенні його перетворення у прямий. Чинники, які викликають порушення кон'югації, різноманітні. До них відносять:

- а) порушення захоплення непрямого білірубину печінковою клітиною;
- б) зниження активності глюкуронілтрансферазної системи;
- в) порушення активності ферментної системи, яка "відповідає" за перехід глюкози у глюкуронову кислоту. Остання необхідна для перетворення непрямого білірубину в моно- або диглюкуронід білірубину (прямий білірубін).

Найбільш вивченими є захворювання і стани новонароджених, які супроводжуються порушенням кон'югації вільного білірубину. Причиною такого порушення можуть бути:

- а) затримка дозрівання глюкуронілтрансферазної системи в онтогенезі. Ця затримка має транзиторний характер (фізіологічна жовтяниця або фізіологічна гіпербілірубінемія доношених і недоношених; парафізіологічна гіпербілірубінемія або гіпербілірубінемія, яка затрималася);

- б) гальмування активності глюкуронілтрансферази під впливом:

- гіпоксії (більш значна у дітей, які народилися в асфіксії чи з пологовою травмою, або у дітей, які у період новонародженості перенесли інтенсивні захворювання);

- речовин ендогенного походження, наприклад, естрогенів матері, що спостерігається при транзиторній гіпербілірубінемії; медикаментів і гормонів, що знезаражуються в організмі за допомогою системи глюкуронілтрансферази, які мати приймала під

час вагітності або дитина після народження (кортикостероїди, сульфаніламід, антибіотики, високі дози вітаміну К);

- жовтяниця при вигодовуванні грудним молоком, яке містить материнські естрогени:

в) генетично обумовлені дефекти у системі глюкуроніл-трансферази - транзиторна негемолітична гіпербілірубінемія з ядерною жовтяницею (синдром Криглера-Найяра, синдром Жильбера);

г) порушення кон'югації при ендокринних захворюваннях (у новонароджених, матері яких страждають цукровим діабетом, при вродженому гіпотиреозі, при гіпопітуїтаризмі з аненцефалією);

д) інші захворювання, які супроводжуються накопиченням непрямого білірубину: жовтяниця при пілоростенозі, високій кишковій непрохідності.

Кон'югаційні гіпербілірубінемії характеризуються жовтяницею, підвищенням непрямого (вільного, некон'югованого) білірубину в сироватці крові, відсутністю ознак гемолізу еритроцитів (нормальна кількість еритроцитів, ретикулоцитів, гемоглобіну, заліза), нормальними розмірами печінки, селезінки, звичайним кольором сечі і калу. Цей тип жовтяниць найбільш поширений і різноманітний за походженням.

До них відносять:

- власне кон'югаційні жовтяниці;

- обмінно-ендокринні кон'югаційні жовтяниці.

### **6.3.1 Власне кон'югаційні жовтяниці**

**Транзиторна жовтяниця (фізіологічна жовтяниця, транзиторна гіпербілірубінемія) доношеного новонародженого** не супроводжується порушенням загального стану дитини, не потребує лікування. Виникає на 2-3-й день життя (50-60 мкмоль/л білірубину в сироватці крові), максимально виражена на 4-5-ту добу і зникає до кінця першого - початку другого тижня життя. В її основі, з одного боку, - функціональна незрілість печінки (низька активність глюкуронілтрансферази), а з іншого - підвищене вивільнення білірубину у зв'язку з різким

фізіологічним зменшенням кількості еритроцитів. Вірогідність більшої інтенсивності жовтяниці виникає при пізньому прикладанні до грудей, тому що розвиваються явища дегідратації і знижується активність і так незрілої глюкуронілтрансферазної системи.

Жовтяниця недоношеного новонародженого спостерігається в усіх передчасно народжених немовлят, і рівень білірубіну може сягати значних цифр. Причому якщо токсична дія непрямого білірубіну в доношених настає при рівні 180-200 мкмоль/л, то у недоношених - при значно нижчому - 120-140 мкмоль/л. У здорового доношеного немовляти ніколи гіпербілірубінемія не досягне рівня токсичної дії, що цілком можливо у недоношеного. Це пояснюється низькою ферментативною активністю печінки у кон'югації непрямого білірубіну, низьким рівнем альбумінів, гіпоксією і гіпоглікемією. Клінічно жовтяниця недоношеного проявляється значною інтенсивністю, порушенням загального стану (в'ялість, зниження апетиту, пізні відновлення первинної маси тіла, зригування). Жовтяниця наростає повільно, має затяжний перебіг (3-7 тижнів) і супроводжується більш інтенсивною гіпербілірубінемією, ніж у доношених дітей. Печінка і селезінка не збільшені, анемії немає, колір випорожнення і сечі звичайний. Такі діти потребують старанного догляду і щоденного визначення білірубіну в сироватці крові впродовж 3-7 днів життя. З метою попередження білірубінової інтоксикації доцільно використовувати розчини глюкози (донатора глюкуронової кислоти), фототерапію (утворення нетоксичних дериватів непрямого білірубіну), фенобарбітал (індуктивний вплив на активність уридиндифосфоглюкуронілтрансферази), альбумін (утворення нетоксичних комплексів з білірубіном). У виняткових випадках, коли рівень білірубіну сягає 140-150 мкмоль/л у сироватці крові, за наявності клінічних проявів інтоксикації (різка в'ялість, порушення м'язового тону, окорохові розлади тощо) і при інтенсивному наростанні білірубіну (3 мкмоль/л/год), показана операція часткової заміни крові.

*Синдром Жильбера* передається за аутомно-домінантним типом спадковості, спостерігається частіше у молодих людей, маніфестація припадає на період від 7 до 30 років. Довгий час він характеризується латентним перебігом, не супроводжується зміною кольору склер. У більшості випадків його виявляють при обстеженні хворого з приводу іншої патології внутрішніх органів.

Головною причиною розвитку синдрому Жильбера є поряд зі зниженням активності УДФГТ порушення енергетично залежного процесу захоплення гепатоцитом білірубину, що пов'язано зі зміною структури білка-транспортера печінкових клітин. Синтез і реплікація не порушені, але функціонально фермент недостатньо активний.

Рівень некон'югованого білірубину становить близько 80 мкмоль/л, жовтяниця має інтермітуючий характер із періодами повної компенсації. Клінічно захворювання проявляється появою легкої іктеричності склер і шкіри, яка посилюється після фізичного навантаження або після тривалого голодування.

Класичною клінічною картиною синдрому є описана Жильбером тріада симптомів: ксантеласми повік, печінкова маска і жовтий колір шкіри. Наведені у літературі симптоми яскравих клінічних проявів, такі, як відчуття тяжкості у правому підребер'ї, збільшення печінки, диспептичні прояви, астеновегетативні розлади, спостерігаються у половини випадків і особливо виражені у період загострення. У 12% дітей синдром Жильбера може поєднуватися з синдромами дисплазії сполучної тканини: синдромами Марфана, Елерса-Данло.

При діагностиці необхідно враховувати зміни біохімічних показників крові, які проявляються у підвищенні некон'югованої фракції білірубину, особливо після проведення проби з голодуванням. Проба з бромсульфалеїном виявляє значне збільшення ретенції барвника у крові. При дослідженні печінкового біоптату у хворих із синдромом Жильбера виявляється нормальна морфологічна картина зі значним накопиченням у гепатоцитах пігмента ліпофусцина.

До недавнього часу синдром Жильбера часто називали синдромом Жильбера-Мейленграхта, коли враховували картину, описану у 1938 р. Е.Мейленграхтом, типовим проявом уже відомого захворювання. Проте досконале вивчення патогенезу цих двох станів дозволило їх розмежувати. Так, при *синдромі Мейленграхта* є тільки ізольоване зниження активності УДФГТ, а мембрана гепатоцита, на відміну від синдрому Жильбера, активно бере участь у захопленні білірубину.

Маніфестація синдрому Мейленграхта відбувається у 13-17 років і проявляється андротропією, інтермітуючим характером жовтяниці, при якій рівень білірубину в сироватці крові нижче 80 мкмоль/л за рахунок некон'югованої фракції пігменту. Клінічні прояви характеризуються іктеричністю шкіри та склер, в'ялістю і диспепсією. Діагностичні критерії такі ж, як і при синдромі Жильбера.

Загальним для цих двох синдромів є зниження рівня гемоглобіну в разі призначення хворим активаторів мікосомальних ферментів печінки.

*Синдром Криглера-Найяра* I типу є вродженою патологією, яка розвивається у перші години життя дитини, з аутосомно-рецесивним типом спадковості. Розповсюдженість його в популяції точно невідома, але спостерігається однаково часто у хлопчиків і дівчат. Патогенез захворювання обумовлений повною відсутністю фермента уридин-5-дифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ), необхідного для процесу кон'югації білірубину в гепатоциті.

При синдромі Криглера-Найяра I типу, який характеризується повною відсутністю УДФГТ, відбувається різке збільшення концентрації некон'югованого білірубину в плазмі крові (більше 200 мкмоль/л). У першу добу після народження дитини проникність гематоенцефалітичного бар'єра досить висока. Це сприяє швидкому накопиченню некон'югованого білірубину в ядрах сірої речовини головного мозку і розвитку тяжкої картини ядерної жовтяниці. Проникнення білірубину в клітинні мітохондрії веде до блокади окислювального фосфорилування, особливо в гіпоталамусі,

хвостатому ядрі, підкіркових ядрах, мозочку. Білірубінова енцефалопатія проявляється розвитком м'язової гіпертонії, ністагму, опістотонусу, тонічних і клонічних судом, які можуть закінчитися летально.

Змін печінкових проб і гістологічної картини у печінці виявити не вдається. Білірубінурії і уробіліногенурії немає, кал ахолічний внаслідок відсутності кон'югованого білірубіну в жовчі хворих. Проба з фенобарбіталом не дає позитивного результату, що є відмінною ознакою при проведенні диференціальної діагностики з синдромами Жильбера і Криглера-Найяра II типу.

Без проведення лікувальних заходів у першу добу після народження хворі помирають від тяжкого ураження ЦНС. Прогноз украй несприятливий. Своєчасна раціональна терапія дозволяє продовжити життя пацієнтам.

При синдромі Криглера-Найяра II типу УДФГТ гепатоцитами синтезується, але її активність значно знижена.

Концентрація загального білірубіну при синдромі Криглера-Найяра II типу досягає 200 мкмоль/л, більш високі цифри не спостерігаються. При цьому у хворих за рахунок підвищення некон'югованої фракції білірубіну розвивається менш значна білірубінова енцефалопатія. Жовтяниця розвивається у перші місяці життя, перебіг часто прогресуючий. При морфологічному дослідженні біоптату печінки патології не виявляється, білірубінурія відсутня. При адекватному лікуванні прогноз сприятливий.

Серед доброякісних гіпербілірубінемій найрозповсюдженішим є синдром Жильбера, його частота досягає 11% у популяції.

**Таблиця 15 - Диференціальний діагноз спадкових гіпербілірубінемій**

Синдром	Тип спадковості	Патогенез	Клінічні прояви
1	2	3	4
Криглера-Найяра I типу	Аутосомно-рецесивний	Відсутність УДФГТ	Маніфестація у перші часи життя, ядерна жовтяниця з тяжким перебігом, білірубінова енцефалопатія. Білірубін > 200 мкмоль/л
Криглера-Найяра II типу	Аутосомно-рецесивний	Зниження активності УДФГТ	Маніфестація у перші місяці життя, ядерна жовтяниця середнього ступеня тяжкості. Білірубін < 200 мкмоль/л
Жильбера	Аутосомно-домінантний	Зниження активності УДФГТ, порушення захоплення білірубину гепатоцитом	Частіше у хлопчиків, маніфестація у віці від 7 до 30 років. Інтермітуюча іктеричність склер та шкіри, рідко диспепсія, астенізація
Дабіна-Джонсона	Аутосомно-домінантний	Порушення транспорту білірубину в гепатоцит та з нього	Частіше у чоловіків у віці 25-30 років. Жовтяниця, біль у правому підребер'ї, збільшення печінки та селезінки
Ротора	Аутосомно-домінантний	Той же, що при синдромі Дабіна-Джонсона, та порушення кон'югації білірубину	Частіше у хлопчиків у пубертатному періоді. Жовтяниця, диспепсія, біль у правому підребер'ї
Люцея-Дрісколл	Невідомий	Наявність інгібітора УДФГТ у молоці матері	У дітей перших днів життя, які перебувають на грудному вигодовуванні, білірубінова енцефалопатія
Доброякісний сімей-	Аутосомно-рецесивний	Гіпоплазія лімфатичних	Маніфестація у неонатальному періоді. Ін-

ний пово- ротний холестаза		судин печінки з розвитком холестазау	термітуючий перебіг жовтяниці, можуть бу- ти дегенеративні про- цеси у ЦНС
Хвороба Байлера	Невідомий	Перипортальний фіброз із пору- шенням відтоку жовчі	Маніфестація у перші тижні життя. Значна жовтяниця, білірубін до 300 мкмоль/л

### 6.3.2 Обмінно-ендокринні кон'югаційні жовтяниці

**Транзиторна негемолітична гіпербілірубінемія новонарод-**

жених спостерігається при деяких станах. Так, доброякісна затяжна жовтяниця (до 3-4 тижнів) може спостерігатися з другої доби життя у дітей на природному вигодовуванні (І випадок на 200 тис. дітей), коли в грудному молоці міститься багато метаболітів матері (естрогени тощо), які інгібують глюкуронілтрансферазну систему. У більшості випадків тимчасова заміна материнського молока донорським ліквідує гіпербілірубінемію. Одночасно доцільно призначати глюкозу (5-10% розчин), фототерапію, фенобарбітал. До замінного переливання крові справа, як правило, не доходить.

**Жовтяниця від материнського молока.** Жовтяниця від материнського молока (ЖММ) виділена у самостійну нозологічну одиницю у 1963 р. І.М. Аріксом і співавт., А.Дж. Ньюліном і співавт., але до цього часу розповсюдженість її та багато аспектів патогенезу і клініки залишаються нез'ясованими. Ф.Оскі (1991) підкреслює, що приблизно у 50% новонароджених із патологічними гіпербілірубінеміями (тобто рівень білірубіну в сироватці крові перевищує 205 мкмоль/л) у перші 2 тижні життя. У наш час чітко визначити причину жовтяниці не вдається, а тому, на його думку, не можна виключати зв'язок і з якимись продуктами жіночого молока. Частота ЖММ, які діагностувалися клінічно, складає 1:50-200 новонароджених. У новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні (у тому числі і донорським молоком), частота розвитку патологічних гіпербілірубінемій впродовж



першого тижня життя у 3 рази більша, ніж у дітей, з перших днів життя переведених на штучне вигодовування адаптованими сумішами з коров'ячого молока.

Підкреслюють, що у дітей з ЖММ хороший апетит та збільшення ваги тіла. У них незбільшені печінка і селезінка не мають ознак гемолізу та неврологічних відхилень від норми.

Випадків ядерної жовтяниці не описано. У близнюків конкордантність за ЖММ доходить до 70 %.

Причина ЖММ не встановлена, але обговорюється значення таких факторів: голодування, частота годування, ступінь втрати первинної ваги тіла, компонентів жіночого молока (прегнандіолу, активності ліпази, рівня жирних кислот тощо), підвищеної реабсорбції білірубину з кишечника. Встановлено, що вироблення непрямого білірубину в дітей з ЖММ та без неї не відрізняється. Це свідчить про те, що основним у патогенезі ЖММ є зниження екскреції білірубину.

Раннє прикладання до грудей і частота годування (8 разів) зменшують частоту гіпербілірубінемій у новонароджених. Однак у перші дні життя дитина при невстановленій лактації у матері отримує менш калорійне харчування, ніж дитина при штучному вигодовуванні. Значна втрата первинної ваги не впливає на ступінь розвитку ЖММ.

**Таблиця 16 - Організаційна діагностика жовтяниць у новонароджених**

Параметр	Фізіологічна жовтяниця	Жовтяниця природного вигодовування	ЖММ
Час, коли з'являється НБ сироватки 51-120 мкмоль/л)	Після 36 год.	2-4-й день	4-7-й день
Звичайний час "піка" НБ у крові	3-4-й день	3-6-й день	6-15-й день
Максимальний рівень "пік" НБ у сироватці	85-205 мкмоль/л	більше 205 мкмоль/л	більше 171 мкмоль/л

Вік дитини, коли загальний білірубін нижчий 51 мкмоль/л	1-2-й тиждень	після 3-го тижня	9 тижнів
Частота у доношених новонароджених	56%	12-13%	2-4%

У молоці деяких жінок багато прегнан – 3 $\alpha$ -20 $\beta$ -діолу, який може гальмувати активність глюкуронілтрансферази у печінці дитини. Однак у більшості матерів новонароджених із ЖММ високого рівня прегнандіолу не виявлено.

Сприяють гіпербілірубінеміям у новонароджених пізні відходження меконія (після 12 год. життя), затримка передавлення пуповини, призначення матері у пологах окситоцину. Встановлено, що концентрація білірубіну та виявлення уробіліну у випорожненнях новонароджених, що перебувають на штучному вигодовуванні, більша, ніж тих, що перебувають на природному. У стінці кишечника дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, більш активна  $\beta$ -глюкуронідаза, що відщеплює від ДГБ глюкуронову кислоту і формує знову білірубін, який всмоктується із кишечника з незакритої оранцієвої протоки, обминаючи печінку, надходить у кровообіг.

Діагностичним тестом для жовтяниці від материнського молока може бути зниження рівня білірубіну на 85 мкмоль/л і більше при припиненні вигодовування материнським молоком на 48-72 год. Після 4 днів припинення годування грудьми його можна відновити – жовтяниця не виникає. Терапевтичний ефект відмічається також і від призначення фенобарбіталу, адсорбентів білірубіну в кишечнику (агар-агар, холістирамін тощо), фототерапії.

**Синдром Люцея-Дрісколл (сімейна транзиторна гіпербілірубінемія).** Синдром Люцея-Дрісколл – це аутосомно-

рецесивний стан, що рідко спостерігається і проявляється глибоким, але транзиторним неонатальним дефектом активності глюкуронілтрансферази, а клінічно - масивною гіпербілірубінемією. Розвивається в усіх дітей, які народилися від однієї матері, що страждає цим захворюванням. Проявляється з 2-го дня життя і триває 2-3 тижні.

У крові і сечі матері і постнатально у крові і сечі дітей є фактор-інгібітор кон'югації білірубіну, що пригнічує активність глюкуронілтрансферази. Сироватка крові матері пригнічує *in vitro* кон'югацію білірубіну в 5-7 разів сильніше, ніж сироватка жінок, що не є кондукторами даного синдрому. Можливо, подібний фактор є стероїдом – гормоном вагітності, але він до цього часу ще не ідентифікований.

Основними симптомами захворювання є жовтяниця з тяжким перебігом, можлива навіть ядра жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія.

Загальний білірубін підвищується до 100 мкмоль/л, на непряму фракцію припадає більше 90%. Білірубінурія та уробіліногенурія відсутні. Активність глюкуронілтрансфераз у нормі, у крові та сечі - інгібітор кон'югації білірубіну.

Діагноз встановлюють на підставі виключення інших гіпербілірубінемій, а також аналізу сімейного анамнезу.

**Синдром Дабіна-Джонсона і Ротора.** Синдром Дабіна-Джонсона є одним із спадкових. Описаний у 1954 р., розповсюджений переважно на Середньому Сході. Частота його коливається від 0,2 до 1%. Спостерігається частіше у чоловіків у віці 20-25 років, успадковується за аутосомно-домінантним типом.

Патогенез синдрому Дабіна-Джонсона пов'язаний з порушенням транспорту білірубіну в гепатоцит та із гепатоцита внаслідок порушень АТФ-залежної транспортної системи мембрани клітини. У зв'язку з цим порушується надходження білірубіну в жовч, що, певно, обумовлює збільшення його у крові. Це підтверджується другим піком підвищення концентрації барвника у крові через 2 год. при проведенні

бромсульфалеїнової проби. Характерною морфологічною ознакою даного синдрому є наявність у тканині печінки темно-коричневого грубозернистого пігменту (шоколадна печінка), який утворюється у результаті порушення секреції аніонних метаболітів тирозину, фенілаланіну і триптофану; хімічний склад пігменту не вивчений. Електронна мікроскопія гепатоцита виявляє зниження або повну відсутність мікрроворсинок на біліарному полюсі клітини.

Синдром Дабіна-Джонсона проявляється постійною жовтяницею, у ряді випадків супроводжується свербінням, а також болем за типом коліки у правому підребер'ї, диспепсичними ознаками, астенізацією хворих, можливе збільшення печінки і селезінки.

Синдром Дабіна-Джонсона може дебютувати у будь-якому віці, можливо, це пояснюється різною пенетрантністю гена у захворілих. Іноді синдром розвивається після тривалого приймання гормональних протизаплідних препаратів і при вагітності.

Діагноз ставлять на підставі характерних результатів проби з бромсульфалеїном. При проведенні холецистографії спостерігається сповільнене виведення контрастної речовини у жовч і відсутність контрастування жовчного міхура. Можливі білірубінурія і уробіліногенурія. 50% становить кон'югований білірубін, 50% - некон'югований, а рівень загального білірубіну не перевищує 100 мкмоль/л. Деякі автори пояснюють підвищення непрямой фракції білірубіну в крові за рахунок його декон'югування і зворотного надходження у плазму.

Близьким за клінічною картиною захворювання і патогенезом до синдрому Дабіна-Джонсона є *синдром Ротора*, описаний у 1948 р. Відомо, що цей синдром успадковується за аутосомно-домінантним типом. Він може маніфестувати від народження до пубертатного періоду. Клінічно проявляється яскравими диспепсичними явищами, болем у правій здухвинній ділянці, значною жовтяницею шкіри, але іноді може мати безсимптомний перебіг.

Підвищення рівня загального білірубіну, а також розподіл його фракцій такий же, як при синдромі Дабіна-Джонсона. Патогенез синдрому Ротора полягає не тільки у порушенні екскреції білірубіну, але і у порушенні його захоплення синусоїдальним полюсом гепатоцита. Крім того, є дані про зміни гліюкування пігменту.

Відмінними ознаками синдрому Дабіна-Джонсона є відсутність накопичення пігменту в печінці при морфологічному дослідженні, нормальна контрастність при холецистографії жовчного міхура, а також відсутність другого піка підвищення концентрації барвника при проведенні бромсульфалеїнової проби.

**Синдроми уроджених холестазів** також є представниками сімейних гіпербілірубінемій. *Доброякісний сімейний поворотний холестаз* (синдром Аагенеса, норвезький холестаз) в основному відомий з опису скандинавських авторів і визначити його дійсну розповсюдженість дуже складно. Він проявляється порушенням функцій печінки внаслідок гіпоплазії лімфатичних судин печінки та розвитком холестазу. Захворювання дебютує у неонатальному періоді, періодично рецидивує у дорослих. Повторні напади жовтяниці та інтермітуючий її перебіг супроводжуються дефіцитом вітаміну Є, що може призводити до появи дегенеративних процесів у ЦНС.

**Хвороба Байлера, або злоякісний сімейний холестаз**, виникає на першому тижні життя дитини. Спостерігається дуже рідко, кожен новий випадок описується у літературі як казуїстика. Патогенез захворювання пов'язаний з утворенням перипортального фіброзу і проліферації жовчних проток, що є причиною порушення відтоку жовчі і призводить до формування холестазу. Хвороба Байлера має перебіг зі значною жовтяницею, гепатомегалією, збільшенням селезінки. Рівень білірубіну в крові досягає 300 мкмоль/л за рахунок підвищення кон'югованої фракції. Хвороба Байлера має несприятливий прогноз.

**Галактоземія** - спадково обумовлена аномалія обміну речовин, що призводить до нагромадження в організмі

галактози, наслідком чого може бути і неонатальна жовтяниця. Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом, але може залежати від аномального синтезу двох ферментів, які приводять до його функціонального дефіциту: галактокінази (яка каталізує першочергове фосфорилування галактози) або галактозо-1-фосфатуридилтрансферази (яка відповідальна за утворення з галактозо-1-фосфату - глюкозо-1-фосфату). Частота гомозиготного дефіциту обох ферментів у середньому складає близько 1:40000-50000 новонароджених із коливаннями у різних країнах, і відповідно частота галактоземії може коливатися 1:20000-60000 новонароджених. Нагромадження в крові галактози або галактозо-1-фосфату приводить до розвитку гепатотоксичності, розумової відсталості і катаракти (нагромадження галактіола). Жовтяниця у тяжкохворих звичайно з'являється на 2-3-й день життя, гіпербілірубінемія непряма і тільки пізніше (на 5-6-й день життя) виявляють гепатомегалію, блювання, велику втрату маси тіла, летаргію або напади гіпоглікемії, судом і зрідка спленомегалію, діарею. У цей момент катаракта ще не розвивається, але у кришталику можна бачити ніби "хмаринки", "краплі води". Дуже часто у таких дітей розвивається сепсис, викликаний звичайною кишковою паличкою. Цей варіант перебігу типовий для дітей із нульовою активністю галактозо-1-фосфатуридилтрансферази. При інших варіантах, коли активність ферменту визначається (до 10% від норми) або при дефіциті галактокінази у періоді новонародженості діти можуть здаватися здоровими, і лише на першому році життя розвиваються катаракта, збільшення печінки з поступовим розвитком цирозу, але без розумової відсталості. Діагноз виставляють на підставі виявлення цукру у сечі (галактозурія), аміноацидурії, підвищення рівня у крові галактозо-1-фосфату або галактози, різкого зниження в еритроцитах активності галактозо-1-фосфатуридилтрансферази або галактокінази. У сумнівних випадках роблять навантаження галактозою. Безумовно, беруть до уваги і генеалогічні, клінічні

дані - зокрема, у батьків активність згаданих ферментів у еритроцитах знижена до 50%.

**Тирозинемія**, що розвивається при порушенні утилізації в організмі тирозину, спадкове захворювання, яке спостерігається рідко.

**Тирозинемія I типу.** Успадковується аутосомно-рецесивно. Виявлення у хворих дефектів активності оксидази парагідроксипіровиноградної кислоти і тирозин-трансамінази в наш час розглядають як вторинне. Первинний ферментний дефект невідомий. Найбільш характерним вважають наявність у сечі сукцинілацетону і фумарилацетоацетату, а також зниження активності в еритроцитах фумарилацетоацетатгідролази. Крім того, вже у пуповинній крові можна виявити істотне підвищення рівня  $\alpha$ -ФП. У крові, крім тирозинемії, відзначають і гіперметіонінемію. Розрізняють два варіанти перебігу тирозинемії I типу: гостра і хронічна форма. При гострій формі жовтяниця як із БДГ, так і НБ з'являється або підсилюється на другому тижні життя, розвиваються гепатомегалія, ознаки підвищеної збудливості, рідше блювання, діарея, затримка збільшення ваги тіла, гарячка, напади гіпоглікемії. Ці симптоми супроводжуються ознаками підвищеної кровоточивості: екхімози, гематурія, мелена, кровотечі. Кровоточивість обумовлена порушенням білково-синтетичної функції печінки і низьким синтезом прокоагулянтів. Від хворих чується запах капусти, обумовлений підвищеним рівнем метіоніну в крові. За відсутності лікування хворі помирають на 1-2-му році життя від прогресуючого цирозу печінки. При хронічній формі у періоді новонародженості клінічна симптоматика відсутня і вона розвивається на другому році життя: порушення харчування, прогресуюче відставання у розвитку, цироз печінки і синдром Фанконі (глюкозурія, генералізована гіпераміноацидурія, гіпофосфатемія, рахітичні ураження кісток), затримка психомоторного розвитку.

**Тирозинемія II типу.** Синдром Річнера-Хангарта, очношкірна гіпертирозинемія - нечасте спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, яке обумовлене дефіцитом цитозолової функції тирозин-трансамінази. Однак аномалій функції печінки,

нирок, кісткової системи не розвивається, тому що відсутній сукцинілацетон, нагромадження якого є токсичним чинником при тирозинемії I типу. Поступово (на другому році життя) розвиваються не значно виражені розумова відсталість, гіперкератоз долонь, герпетиформні виразки рогівки. Ця форма тирозинемії не супроводжується неонатальними клінічними симптомами.

**Гіпотиреоз** може бути причиною затяжної неонатальної гіпербілірубінемії. Уродженому гіпотиреозу властива не тільки характерна клінічна картина (набряки тканин, сухість шкіри, грубий голос, затримка відпадання пуповини, збільшення холестерину тощо), але й жовтяниця, яка з'являється на 3-4-й день життя, а може, і пізніше, і утримується від 3-4 тижнів до 4-5 місяців. Некон'югований білірубін у сироватці крові підвищується повільно, звичайно не досягає величин токсичної дії (максимально 120-140 мкмоль/л). Тироксин стимулює глюкуронілтрансферазну систему, а при гіпотиреозі знижується кон'югація непрямого білірубину, і він накопичується у крові і тканинах. Лікування полягає в усуненні основного захворювання.

**Жовтяниця у дітей, народжених від матерів із тяжкою формою цукрового діабету**, з'являється у перший день, збільшується на 2-5-й день, а потім зменшується. У даному випадку гіпербілірубінемія пояснюється гіперінсулінізмом, гіпоглікемією і ацидозом у плода, що сприяють пригніченню глюкуронілтрансферазної системи у печінці і накопиченню непрямого білірубину в сироватці крові. Білірубін не досягає критичного рівня (не більше 120-180 мкмоль/л). Однак з метою нормалізації вуглеводного обміну на першому тижні життя призначають розчини глюкози, рідше фенобарбітал і фототерапію.

Часом жовтяниця спостерігається у дітей з *пілоростенозом і високою непрохідністю травного тракту*. При цьому прямий білірубін під впливом альфа-глюкуронідази, що виробляється накопиченими мікроорганізмами, перетворюється у непрямий, який всмоктується і надходить у кров. Без сумніву, що і голодування дитини (дефіцит глюкуронової кислоти) сприяє



гіпербілірубінемії. Лікування полягає у терапії основного захворювання.

Кон'югаційна жовтяниця спостерігається також у дітей, що перенесли асфіксію, пологову травму, значні крововиливи. У даному випадку гіпербілірубінемія обумовлена гіпоксією, ацидозом, що ведуть до зниження активності глюкуронілтрансферазної системи, з одного боку, і посиленого вивільнення білірубину в кров з гематом - з іншого. Лікування спрямоване на усунення гіпоксії і гіпербілірубінемії (глюкоза, фенобарбітал, фототерапія, рідко - часткове замінне переливання крові).

Деякі *медикаменти, які глюкуронізуються у печінці*, можуть викликати або підсилити гіпербілірубінемію: окситоцин, саліцилати, які призначаються матері під час пологів, а також сульфаніламід, налідиксова кислота, бісептол, парацетамол, фенацетин, новобіоцин, стероїдні гормони, вікасол, анальгін, що призначаються як матері під час годування грудьми, так і немовляті. Відміна препарату веде до зникнення жовтяниці.

### **Жовтяниці, що обумовлені ураженням паренхіми печінки**

Найбільшою є група жовтяниць, які обумовлені ураженням паренхіми печінки. Варто зазначити, що ураження печінки може супроводжуватися жовтяницею, а може бути і без неї.

На тлі неспинного зменшення захворюваності дітей першого року життя на ВГВ, що пов'язано, насамперед, зі значним обмеженням показань до проведення гемотрансфузій, удосконаленням і введенням у практику обстеження донорів високочутливих методів індикації інфікованості вірусом ГВ, дедалі більшу увагу привертають природжені гепатити і пов'язані з ними питання вертикальної передачі збудників інфекції іншої етіології.

#### **Природжений гепатит**

##### **(перинатальний гепатит, неонатальний гепатит)**

Гепатити, які діагностовані у перші три місяці життя, відносять до уроджених, хоча іноді вони можуть бути пов'язані з постнатальним інфікуванням при переливаннях крові та її

компонентів або інших ятрогенних втручаннях (ін'єкції, катетери тощо).

Інфекційна етіологія неонатальних гепатитів (НГ) не викликає сумнівів, але у більшості хворих на сучасному рівні розвитку медицини етіологічний чинник виявити не вдається. Це ідіопатичні гепатити, при яких часто у біоптаті печінки виявляють гігантські гепатоцити (гігантоклітинний гепатит). Виявлення антитіл до реовірусу 3-го типу в частини дітей у перші місяці життя (50-60% обстежених, так само, як і при внутрішньопечінкових атрезіях жовчної протоки), ще не є вирішальним доказом їх етіологічної ролі. У той же час приблизно у 10% дітей з уродженим гепатитом виявляються антигени вірусу гепатиту В або антитіла до них (частіше  $\text{HB}_s\text{Ag}$  і анти -  $\text{HB}_s\text{Ag}$ ), рідше доводять різними способами уроджені краснуха, цитомегалію, герпес-, Коксаки-, ЕСНО (14,19) - вірусні інфекції, мікоплазмоз, токсоплазмоз, сифіліс, лістеріоз.

Дуже рідко мати дитини з НГ переносить гепатит під час вагітності. Така ситуація характерна лише для гострого ВГВ в останньому триместрі вагітності. Гострий ВГА у матері під час вагітності не супроводжується ураженням печінки плода, і діти народжуються без гепатиту. Проникнення збудника до плода може бути трансплацентарним (краснуха, лістеріоз, сифіліс, токсоплазмоз, мікоплазмоз, цитомегалія, ВГВ) або інтранатальним (ковтання інфікованої навколоплідної води або через слизові оболонки і шкіру від інфікованого ендометрія матки і пологових шляхів, а також інфікованого слизу). Це - ВГВ, цитомегалія, герпес, стрептокок В, кишкова паличка, мікоплазмоз, лістеріоз та інші бактеріальні гепатити.

При НГ, обумовленому трансплацентарною передачею вірусів, особливо часті інфекції, що передаються плоду в III триместрі вагітності. Наприклад, якщо вагітна перенесла гострий ВГВ у I-II триместрі, то імовірність НГ у її дитини коливається від 0 до 10%, а якщо в III триместрі - інфіковані 60-75% дітей. Ризик  $\text{HB}$ -інфекції дитини різко зростає, якщо у матері, крім  $\text{HB}_s\text{Ag}$ , під час вагітності виявляють і  $\text{HBeAg}$  або  $\text{HB}$  ДНК-полімеразу (до 85% дітей інфіковані). Приблизно аналогічна ситуація і при

токсоплазмозі: якщо мати перенесла гострий токсоплазмоз у I триместрі вагітності, то приблизно 85% дітей здорові, а якщо в III триместрі, то лише 40%. Мертвонародження і тяжкі форми вродженого токсоплазмозу типові лише для інфікування у I триместрі внутрішньоутробного життя.

Особливістю перебігу НГ є часте ускладнення холестазом в основному внаслідок обструктивної холангіопатії. При цьому ураженими можуть бути як внутрішньопечінкові, так і позапечінкові жовчні шляхи. Це виявляється й у знебарвленому випорожненні, і в підвищеній активності у крові ферментів - індикаторів холестазу (лужної фосфатази, 5-нуклеотидази, гаммаглутамілтранспептидази, а також жовчних кислот). Одним із проявів або виходів НГ може бути гіпоплазія і (або) атрезія жовчних шляхів.

Мабуть, унаслідок депресії фетального гена у сироватці крові хворого НГ може бути високий рівень  $\alpha$ -ФП. Одним із частих проявів НГ є і імунодефіцити, що стосуються насамперед порушень співвідношення між окремими субпопуляціями Т-системи і неповноцінністю макрофагальної ланки.

*Ідіопатичний НГ* частіше клінічно виявляється з перших днів або у перші тижні життя: жовтяниця різної інтенсивності з коливаннями її у різні дні, збільшення печінки, анорексія, здуття живота, млявий стан, блювання, зневоднення, затримка збільшення ваги тіла, геморагічний синдром різного вираження. Однак у деякої частини дітей загальних симптомів (окрім жовтяниці) може і не бути, вони активні, добре ссуть і набирають вагу тіла. Сеча темна, залишає слід на пелюшці. При типовому перебігу на 2-3-му тижні життя з'являється знебарвлене випорожнення, яке періодично може бути і забарвленим. Неврологічні порушення (гіпотонія кінцівок, гіпорексія, порушення ссання і ковтання, мляві парези, летаргія, а іноді і менінгеальні симптоми, судоми) - нерідкі ознаки НГ.

*НГ, викликаний вірусом гепатиту В*, у типових випадках проявляється наприкінці другого - початку третього місяця життя жовтяницею, збільшенням печінки, селезінки й іншими переліченими вище симптомами.

При ВГВ, як хворобі імунної відповіді, потенційна небезпека внутрішньоутробної передачі інфекції значно більша у випадках безсимптомного і стертого його перебігу (циркуляція збудника за відсутності або недостатньої кількості специфічних антитіл). При клінічно маніфестному ВГВ поряд зі збудником у крові у високих концентраціях циркулюють специфічні антитіла. Останні, проходячи трансплацентарно, запобігають інфікуванню плода вірусом ВГВ.

У дітей спостерігається неоднотипність клінічної симптоматики жовтяничних форм природженого ВГВ. Це визначається, очевидно, поряд з індивідуальними, генетично детермінованими особливостями реакції організму на ГВ-вірусну інфекцію, термінами інфікування - ступенем зрілості печінкової тканини та імунокомпетентних систем плода. Гостра цитолітична форма природженого ВГВ, діагностована на першому місяці життя, за клініко-лабораторними проявами подібна до відповідного ступеня тяжкості жовтяничної форми ВГВ постнатального парентерального інфікування, що може бути зумовлено достатньою зрілістю печінкової тканини та імунокомпетентних систем плода на час інфікування. Значно частіше спостерігаються холестатичні форми природженого ВГВ з несприятливим перебігом - формуванням впродовж 2-5 років цирозу печінки. Інфікування вірусом ГВ у цих випадках відбувалося, очевидно, до завершення диференціювання із гепатоцитів клітин стінок жовчних ходів і виявилось їх ураженням із подальшим розвитком внутрішньопечінкового холестазу.

*Бактеріальний гепатит* найчастіше є проявом сепсису з інтранатальним інфікуванням, починається у перші 48-72 години життя з гарячки, збільшення печінки, ознак енцефаліту, пневмонії, діареї, шоку. Особливо часто спостерігається НГ при сепсисі, який спричинений ентеротоксигенними штамами кишкової палички, ентеробактеріями, лістеріями, золотистими стафілококами.

НГ при *врожденій краснусі* характеризується поєднанням із вадами серцево-судинної системи (типово незарощення боталової протоки), катарактою і зниженням слуху (порушення розвитку

завитка і кортієва органа), неврологічними порушеннями; при *цитомегалії* - гематологічними змінами (гемолітична жовтяниця, тромбоцитопенія), мікроцефалією, перивентрикулярними заплуваннями, ретинопатією, ураженням нирок, легень; при *токсоплазмозі* - ураженнями очей (хоріоретиніт), мозку (внутрішньочерепні кальцифікати з мікро- або гідроцефалією, менінгоенцефаліт), іноді висипаннями на шкірі; при *герпесі* - специфічними ураженнями шкіри і слизових (пухирцеві висипання, стоматит, кон'юнктивіт), менінгоенцефалітом, геморагічними симптомами, норицями, обумовленими різким дефіцитом чинників згортання крові, тромбоцитопенією, обумовленою як некрозом печінки, так і синдромом ДВЗ-крові; при *сифілісі* - типовими ураженнями шкіри (пухирі на долонях і стопах), слизових оболонок і характерними ураженнями кісток (періостит).

**Перебіг.** Тривалість НГ непередбачена і може варіювати від 2-4 тижнів до декількох місяців із розвитком як персистуючого холестазу, так і постійного. Останній обумовлений гіпоплазією або атрезією жовчних шляхів. Типовими ускладненнями при повному холестазі є вітамін-К-дефіцитний геморагічний синдром, вітамін-Е-дефіцитний синдром (анемія із шилоподібними еритроцитами, акантоцитоз, тромбоцитоз, парези кінцівок, зниження рефлексів), вітамін-С-дефіцитний синдром (рахіт), гіпопротеїнемія. Іншими ускладненнями НГ можуть бути підгострий хронічний гепатит із фіброзом і цироз печінки, портальна гіпертензія або загальні набряки, гостра недостатність печінки (звичайно внаслідок герпетичної або дельта-інфекції), а у подальшому – енцефалопатії, сверблячка, зміни зубів (гіпоплазія емалі - борозенки, що оточують коронки зубів, хлородонтії - жовто-зелений колір різців), затримка збільшення ваги тіла і зросту.

**Діагностика.** Хоча і немає специфічних досліджень при НГ, але звичайно про нього свідчить значне підвищення у крові активності АсАТ і АлАТ. Ступінь порушення функції печінки у новонароджених при НГ визначає рівень у сироватці крові прямого і непрямого білірубину, чинників протромбінового комплексу (II, VII, IX, X), проакцелерину (V чинник), альбуміну. Про біліарну

обструкцію свідчить підвищення активності лужної фосфатази, 5-нуклеотидази, гамма-глутамілтранспептидази, ДГБ, жовчних кислот. Важливо пам'ятати, що підвищення НБ і МГБ (моноглокуронід білірубін) - типова ознака НГ.

При ультразвуковому дослідженні виявляються грубі морфологічні зміни печінки (ділянки загибелі паренхіми, склерозу тощо, а також у хворих з ахолією - порушення прохідності жовчних шляхів). Радіоізотопні дослідження у новонароджених краще не проводити.

Пункційну або операційну біопсію печінки роблять лише за необхідності диференціального діагнозу, зокрема, зі спадковими, обмінними й уродженими неінфекційними ураженнями печінки. Для гістологічної картини вірусного НГ характерні ураження печінкових часточок із некрозами, наявністю більшої або меншої кількості гігантських клітин; дезорганізація часточок із ділянками фіброзу, склерозу, лімфоцитарними і плазмоклітинними інфільтратами портальних шляхів.

Дуже важливі специфічні вірусологічні й імунологічні дослідження: визначення HBsAg, HBeAg, HBcAg і антитіл до них. Необхідно пам'ятати, що безпосередньо після народження може бути

виявлений HBsAg, а надалі він зникає (HBsAg - материнського походження). У типових випадках HB-антигенемія і HBsAg - антитіла з'являються уже після закінчення періоду новонародженості в 3 міс. і старше. Для всіх антенатальних інфекцій характерне підвищення у крові рівня імуноглобулінів класу М (у пуповинній крові більше 0,3 г/л, у дітей старше 1 тиж. - більше 0,6 г/л). Для діагностики особливо важливо визначати специфічні імуноглобуліни до вірусів краснухи, цитомегалії, герпесу, а також мікоплазм, токсоплазм та інших збудників. Виявлення специфічних антитіл класу IgG у дитини вимагає порівняння їх титру з титром матері і повторного (через 2-3 тиж.) обстеження дитини. Якщо титр антитіл у дитини при повторному визначенні в 4 рази і більше вищий, ніж при першому дослідженні або ніж у матері, це свідчить на користь відповідної інфекції. Для діагностики ряду захворювань

використовують і додаткові методи дослідження: виділення збудників із крові, сечі, спинномозкової рідини; дослідження сечі та ліквору на цитомегали; огляд окуліста для виявлення увеїтів, хоріоретинітів; проведення рентгенографії черепа для знаходження кальцифікатів тощо.

У частини дітей можливе повне видужання, у більшості розвивається цироз печінки. Однак обидва виходи непередбачені.

## **Токсичний гепатит**

У новонароджених із сепсисом може розвиватися жовтяниця з прямою гіпербілірубінемією, особливо часто при колі-сепсисі. Під впливом токсинів бактерій уражаються гепатоцити, особливо їх екскреторна функція. При біопсії печінки виявляють неспецифічні зміни: ознаки холестазу, вогнищеві некрози гепатоцитів і ділянки фіброзу. Вогнищевих гнійних уражень печінки немає. Незважаючи на іноді досить високі рівні НБ у сироватці крові, підвищення активності трансаміназ, лужної фосфатази частіше невелике або взагалі відсутнє. Ураження печінки звичайно проходить безслідно.

## **6.4 Холестатичні жовтяниці**

### **Обструктивні (механічні) жовтяниці (обструктивна дитяча холангіопатія)**

Холестатична жовтяниця (інтра- або екстрапечінкова) виникає відповідно при порушенні екскреції гепатоцитами кон'югованого білірубіну або його пасажу через внутрішньо- і/або позапечінкові жовчні шляхи. Загальними ознаками холестазу є свербіж, значне підвищення у сироватці крові “холестатичних” ферментів (лужна фосфатаза, лейцинамінопептидаза), незначні прояви цитолізу. Гострий внутрішньопечінковий холестаз розвивається у результаті пошкодження гепатоцитів інфекційними або токсичними агентами. Внутрішньопечінковий хронічний холестаз із

механічною обструкцією спостерігається при атрезії внутрішньопечінкових жовчних шляхів, склерозуючому холангіті, метастазах пухлини печінки і карциноми внутрішньопечінкових жовчних шляхів. Підпечінковий (позапечінковий) холестаза розвивається при порушеннях відтоку жовчі через позапечінкові жовчні шляхи (наприклад, синдромі згущення, холелітіазі, стриктурі, пухлинах, аномаліях розвитку, панкреатиті, наявності паразитів).

Холестаза - зменшення або припинення відтоку жовчі; при цьому знижується секреція органічних іонів і ліпідів жовчі і звідси розвивається мальабсорбція жирів і жиророзчинних вітамінів, але підвищується у плазмі рівень БДГ (прямого білірубіну), синтез або звільнення асоційованих із плазматичною мембраною ензимів гепатоциту. Новонароджені схильні до холестатичного компонента жовтяниць через незрілість екскреторної функції печінки зі зниженим транспортом жовчних кислот і недостатнім їх синтезом - до того ж із домінуванням холестатичних фракцій (таурохолевої кислоти). Зневоднення, інфекції, порушення обміну речовин, гормональні розлади (наприклад, наслідки терапії матері під час вагітності естрогенами або андрогенами), хвороби печінки можуть бути додатковими стимулами для розвитку холестазу.

Б. Х. Лендіг і співавт. (1974) вважають, що велика частина атрезій і гіпоплазій жовчних шляхів є наслідком перенесеного гепатиту (інфекційні гепатити А, В, С, D, F, цитомегалія, герпес, краснуха, ентеровіруси, реовіруси 3-го типу). При внутрішньопечінкових атрезіях і гіпоплазіях жовчних шляхів у печінці виявляють гігантські клітини (гігантоклітинний гепатит), навколо котрих і розвиваються ділянки склерозу і фіброзу. На жаль, етіологія гігантоклітинного гепатиту не встановлена, збудник не виділений. При позапечінкових атрезіях жовчних шляхів імовірним збудником вважають реовірус 3-го типу. У деяких дітей виникнення вади розвитку жовчних шляхів обумовлено дією несприятливих неінфекційних чинників на зачаток печінки на 4-8-му тижні внутрішньоутробного життя. Звичайно у таких дітей є і вади



розвитку інших органів (частіше нирок, серця, хребта), а позапечінкові жовчні шляхи відсутні. У той же час при перинатальному гепатиті, незважаючи на атрезію або гіпоплазію позапечінкових жовчних шляхів, вони усі подані, хоча й у зниженій кількості. Із лікувальних препаратів сприяють холестазу еритроміцин, рифампіцин, нітрофурані, каптоприл, тіабендазол, оральні гіпоглікемічні агенти, естрогени, андрогени. Однак при перинатальних холестазах зв'язок із призначенням медикаментів під час вагітності або дитині після народження виявляється дуже рідко.

Частота атрезій і гіпоплазій жовчних шляхів 1:10000-20000 новонароджених. Відповідно до Дж. Хіубі і С. Деухерті (1990) основними причинами стійкого неонатального холестазу є ідіопатичний гепатит у 35-40% дітей, позапечінкова атрезія жовчних шляхів – у 25-30%, цитомегаловірусний гепатит - у 3,5 %, краснушний або герпетичний гепатит - у 1%, сифілітичний гепатит -

у 6%, токсичний септичний гепатит - у 2%, дефіцит альфа-1-антитрипсину – у 7-10%, артеріопечінкова дисплазія (синдром Аладжилля) - у 5-6%, кістофіброз- у 1%, галактоземія - у 1%.

**Клініка.** Першим проявом атрезії жовчних шляхів є жовтяниця, яку спочатку розглядають як фізіологічну, але при затяжному її перебігу починають шукати причину. У деяких хворих дітей значна жовтяниця з'являється на 2- 3-й тиждень життя. Про обструктивний характер жовтяниці починають думати, коли з'являється друга характерна ознака холестатичного її характеру - постійно або періодично знебарвлений або блідозабарвлене випорожнення. У перші дні життя або навіть 1-2 тижні випорожнення може бути нормально або майже нормально забарвлене. У деяких дітей глинистий або білий колір випорожнення з'являється навіть пізніше - на 3-4-му тижні життя. Причини цього не цілком зрозумілі. Жовтяниця за інтенсивністю може бути різна, незважаючи на знебарвлене випорожнення. Характерним для холестазу є зеленкуватий відтінок жовтяниці через нагромадження у крові білівердину. Стеркобілін у випорожненні відсутній. Сеча інтенсивно забарвлена, але уробілін у сечі відсутній. Печінка збільшується і стає дуже щільною. Збільшується селезінка,

з'являється розширення вен передньої черевної стінки (спочатку у верхній половині), інші ознаки портальної гіпертензії, асцит, погіршується загальний стан дитини. Якщо на першому місяці життя дитина не здається хворою, то на другому місяці вона погано набирає вагу тіла, стає малоактивною. А вже через тиждень після появи знебарвленого випорожнення може виникнути шкірний геморагічний синдром через дефіцит вітамін-К-залежних чинників згортання крові. Поступово розвиваються ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів А, Є, D, нервово-м'язові розлади, ксантоми на шкірі, а з 4-5-го місяця і сверблячка. У копрограмі - типова стеаторея. Для клінічного аналізу крові характерні наростаючі анемія і лейкопенія, може бути і тромбоцитопенія.

При біохімічному дослідженні крові виявляють низький рівень

чинників протромбінового комплексу, гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію і високі рівні прямого білірубіну, активності лужної фосфатази, лейцинамінопептидази, 5-нуклеотидази. Гіперхолестеринемія буває не завжди. Якщо у хворого є вроджений гепатит, у сироватці крові підвищена активність трансаміназ, а також виявляють високі рівні  $\alpha$ -ФП. У залежності від характеру обструктивної жовтяниці клінічна картина може мати деякі специфічні риси.

Позапечінковий холестаз характеризується звичайно тим, що у дитини нормальна вага тіла при народженні, рано розвивається знебарвлення випорожнення, і воно має стійкий характер, печінка дуже щільна, горбиста. При внутрішньопечінковій атрезії жовтяниця може з'явитися у ті ж терміни, як і при позапечінковій, але знебарвлене випорожнення частіше з'являється не з перших днів життя. Набагато повільніше збільшуються розміри печінки, погіршення стану розвивається пізніше. Саме для позапечінкових атрезій характерний розвиток ксантом на другому році життя. Однак диференціальна діагностика можлива тільки при проведенні додаткових обстежень: ультразвукового дослідження печінки, операційної холангіографії, черезшкірної біопсії печінки тощо.

При синдромі канальцевої (дуктулярної) гіпоплазії жовчних шляхів (артеріопечінкова дисплазія), яка описана Д. Алажіллем і успадковується за аутосомно-рецесивним типом, є, крім того, інші вади розвитку: серця (частіше гіпоплазія або стеноз легеневої артерії), хребта, нирок тощо. Характерне обличчя з високим, дещо виступаючим чолом, глибокорозміщеними очними яблуками, гіпертелоризмом, прямим носом, маленьким підборіддям із ямкою або неглибоким роздвоєнням. Холестаза часто неповний, мінливий. Типовим є значна гіперхолестеринемія, гепато- і спленомегалія, іноді ксантоми. Надалі діти відстають у фізичному, психомоторному і статевому розвитку.

Описані сімейні (спадкові) форми холестазу у дітей перших місяців життя - **синдром Мак-Елфреша**, коли знебарвлене випорожнення триває до 3-5 міс., а потім протягом життя ніяких відхилень від норми немає; синдром Байлера, коли після епізоду холестазу в перші місяці життя надалі розвивається біліарний цироз печінки і форма з лімфатичним набряком, що рецидивує (діагностується на операції з приводу атрезії).

### **Муковісцидоз**

Спадкове захворювання, що передається за аутосомно-рецесивним типом. У неонатальному періоді може маніфестувати у вигляді таких форм: меконієвий ілеус (10-15% хворих муковісцидозом), кістофіброз печінки (0,5% хворих), затяжний холестаз, кишкова і легенева форми (як правило, останні дві форми клінічно виявляються після закінчення періоду новонародженості).

Меконієвий ілеус характеризується симптомами кишкової непрохідності вже з народження: блювання через декілька годин, блювота набуває надалі жовтого кольору і навіть калового характеру, ознаками зневоднення і в подальшому збільшенням живота, жовтяницею з домінуванням у крові БДГ, перитонітом. На рентгенограмі черевної порожнини (дитина у вертикальному положенні) значно розширені петлі тонкої

кишки, тоді як в ободовій кишці повітря відсутнє, місце закупорення звичайно виявляється за 10-15 см від ілеоцекального кута. Лікування хірургічне.

Затяжна жовтяниця обструктивного типу в новонароджених може бути при муковісцидозі і за відсутності меконієвого ілеусу або кишкової непрохідності. Гіпербілірубінемія змішаного типу обумовлена закупоренням жовчних шляхів густою клейкою жовчю. При гістологічному дослідженні печінки виявляють характерні еозинофільні пробки і гіалінові відкладення у міжчасточкових жовчних протоках і стеатороз. Перебіг холестазу характеризується спонтанною ремісією, але можуть виникати кишкові розлади: рясні “жирні” випорожнення, зригування, блювання або кишкова непрохідність, легеневі розлади, які можуть рецидивувати. При фіброкістозній хворобі печінки жовтяниця розвивається після закінчення неонатального періоду.

Діагноз муковісцидозу ставиться на підставі підвищеного виділення альбуміну з меконієм, визначенні концентрації хлоридів поту, натрію у нігтях, зниженні активності ферментів підшлункової залози. Діагностично значущими є збільшення концентрації хлоридів у поті більше 60 ммоль/л, але це розвивається звичайно вже після закінчення періоду новонародженості.

### **Дефіцит альфа-1-антитрипсину**

Дуже рідке спадкове захворювання, що передається за аутосомно-рецесивним типом та призводить до емфіземи легень у дорослих. У частини гомозиготних носіїв гена дефіциту альфа-1-антитрипсину в періоді новонародженості розвивається жовтяниця, аномальні функціональні печінкові тести, пряма гіпербілірубінемія, а потім і знебарвлені випорожнення, тобто картина, аналогічна до клініки холестатичного гепатиту. Ці хворі мають rizz генотип при електрофорезі білків сироватки крові. При гістологічному дослідженні печінки виявляють портальний фіброз із неодуктулярною проліферацією, аморфні, рожевого кольору, шик-позитивні включення (грудки) у цитоплазмі гепатоцитів,

перипортальних полях. Захворювання підозрюють, коли у хворого з холестатичним гепатитом не виявляють або різко знижений (1% і менше) рівень альфа-1-глобулінів при звичайній електрофореграмі білків сироватки крові. Діагноз підтверджує відсутність або різке зниження рівня альфа-1-антитрипсину. Якщо захворювання проявилось у неонатальному періоді, то звичайно розвивається фатальний цироз печінки. Ефективна специфічна терапія не розроблена.

### **Синдром “згущення жовчі”**

Може ускладнювати перебіг будь-якої жовтяниці з гіперпродукцією білірубіну. Характерною ознакою є поява знебарвленого випорожнення у дитини з некон'югованою гіпербілірубінемією і підвищення рівня БДГ більше 25 мкмоль/л. Холестаз рідко буває повним і тривалим. Звичайно через 1-4 дні він зникає або спонтанно, або під впливом терапії (дуоденальне зондування, у тому числі “сліпе”, фізіотерапія, холекінетики). Провокуючими чинниками можуть бути зневоднення, призначення фуросеміду, макролідів, анаболічних гормонів.

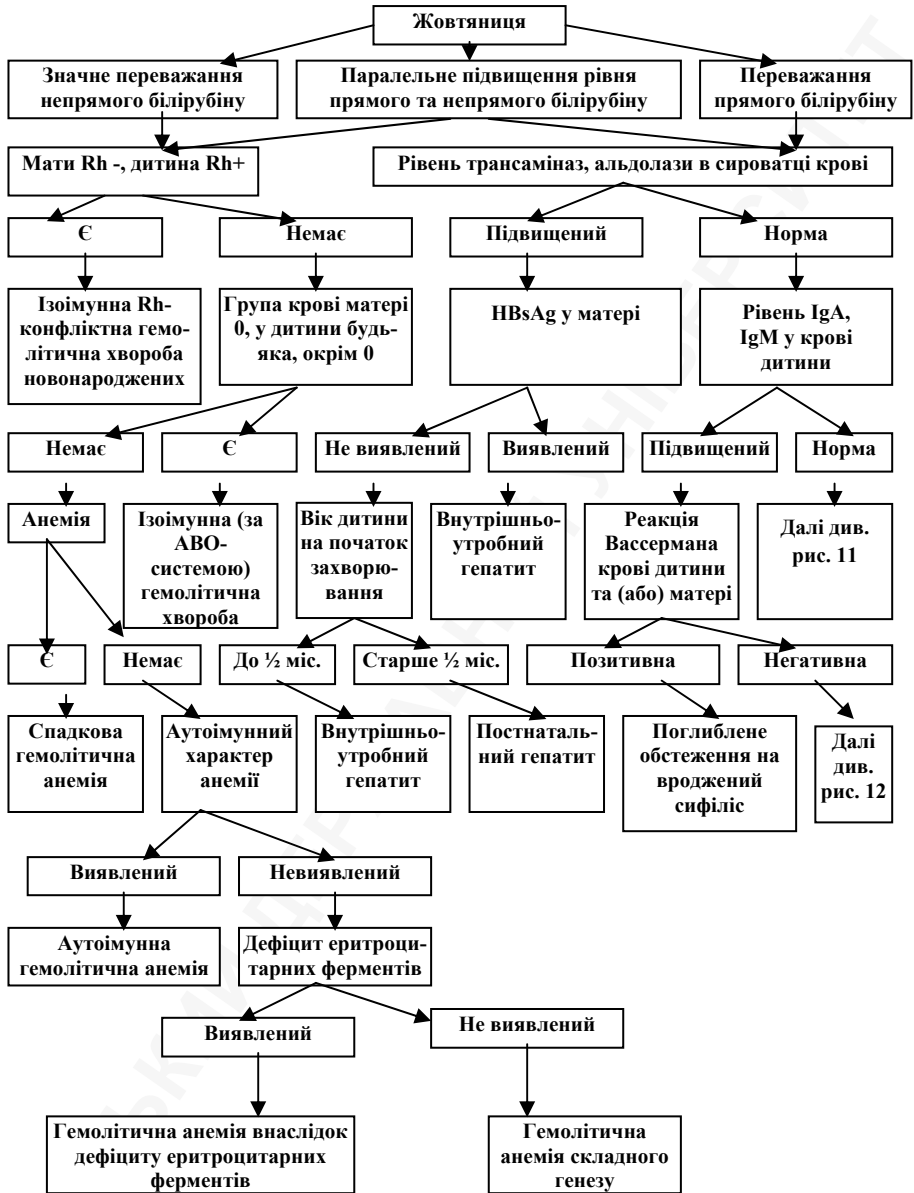
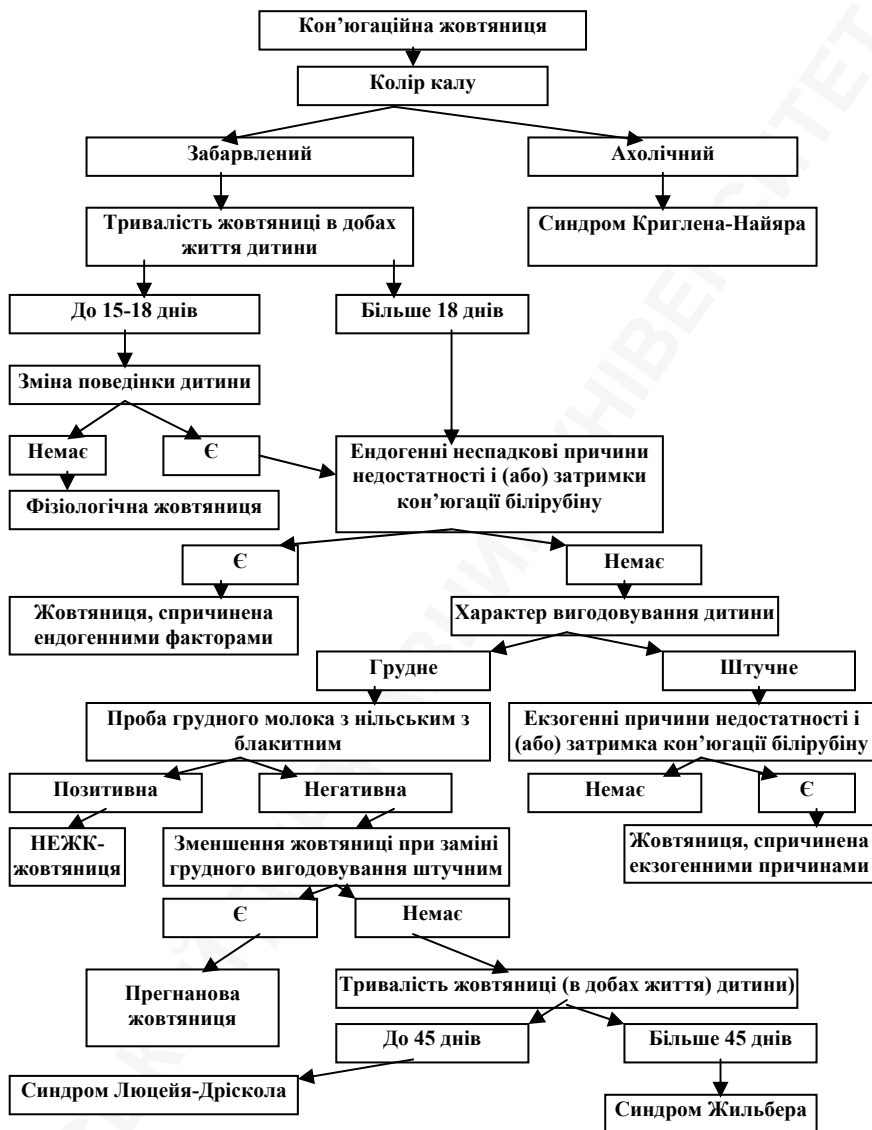


Рисунок 9 – Схема диференціально-діагностичного алгоритму жовтяниць новонароджених



**Рисунок 10 – Схема диференціальної діагностики кон'югаційних жовтяниць**

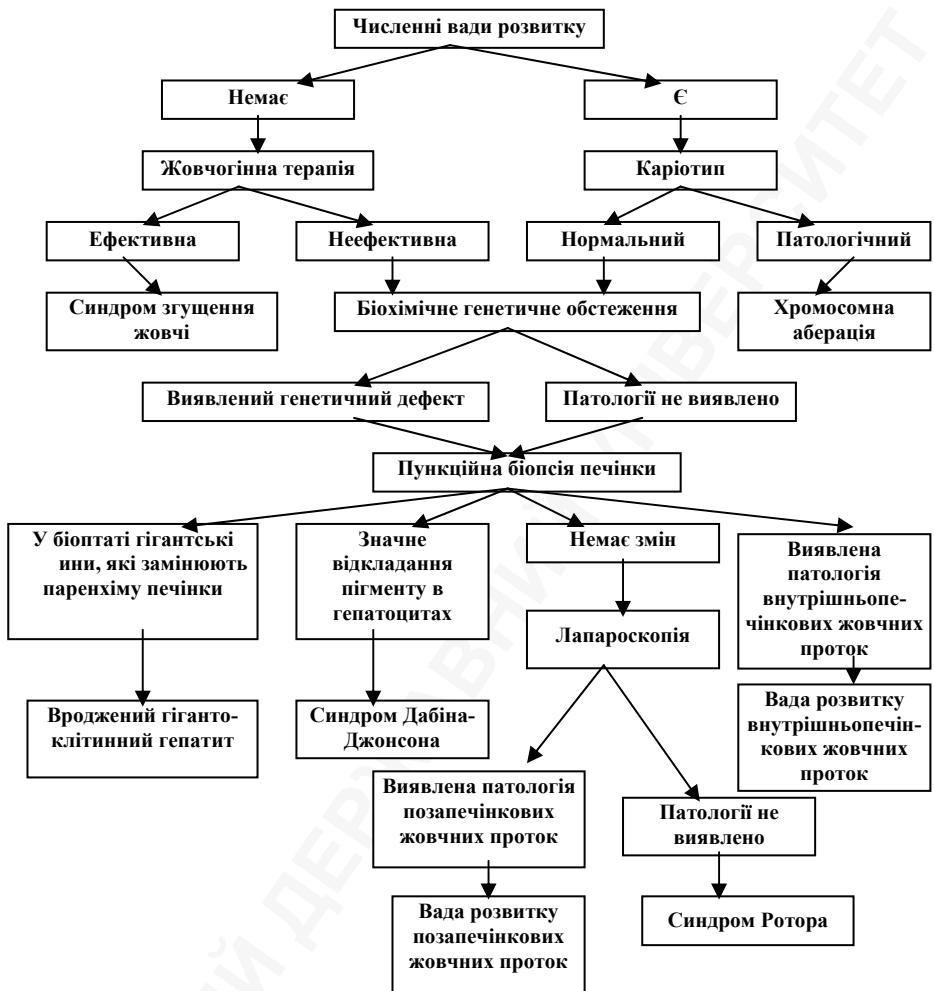
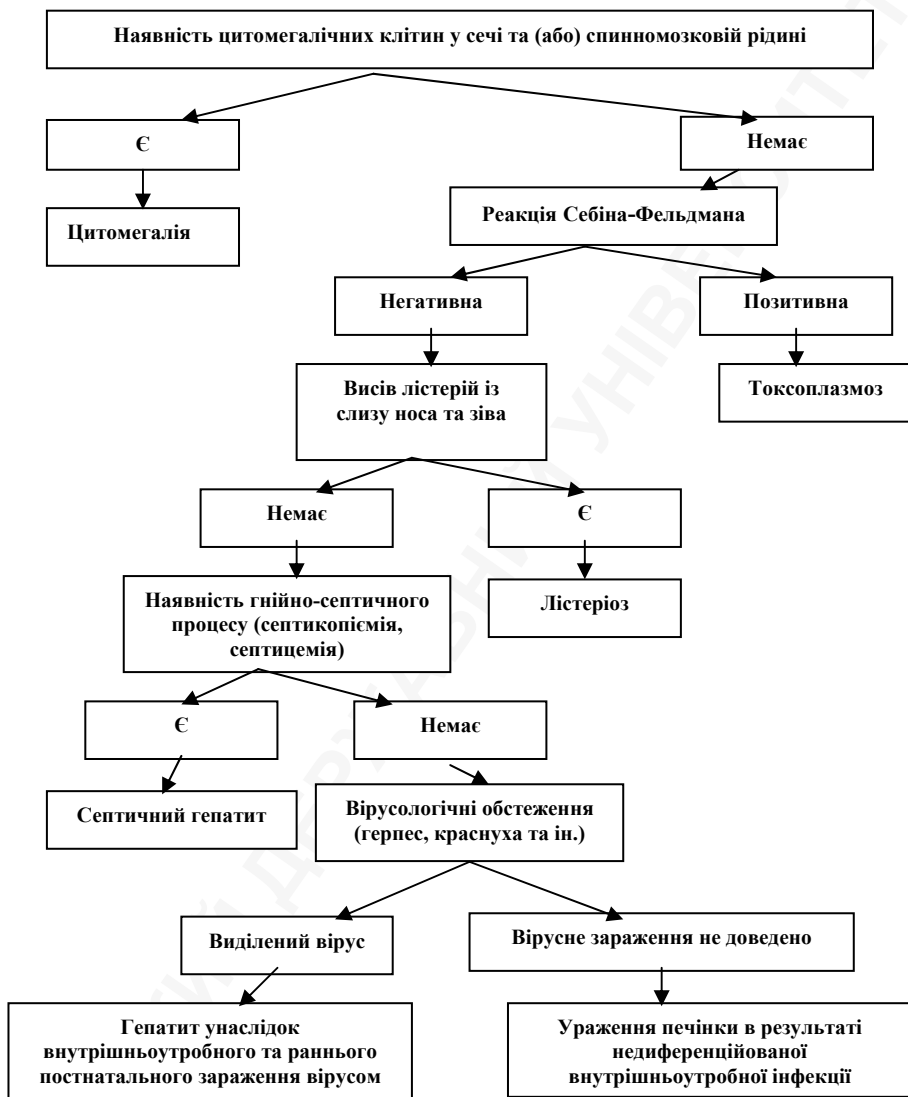


Рисунок 11 – Схема диференціальної діагностики жовтяниць, які спостерігаються при генетичних захворюваннях та вадах розвитку





**Рисунок 12 – Схема диференціальної діагностики жовтяниць, пов'язаних із інфекційною патологією**

## **РОЗДІЛ 7 ДІАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ**

Кожний діагноз по суті “диференційний”, тобто є результатом ретельного виваження симптомів, синдрому та їх оцінки.

Більшість видатних клініцистів розподіляють діагностичний процес на два етапи: аналітичний і синтетичний.

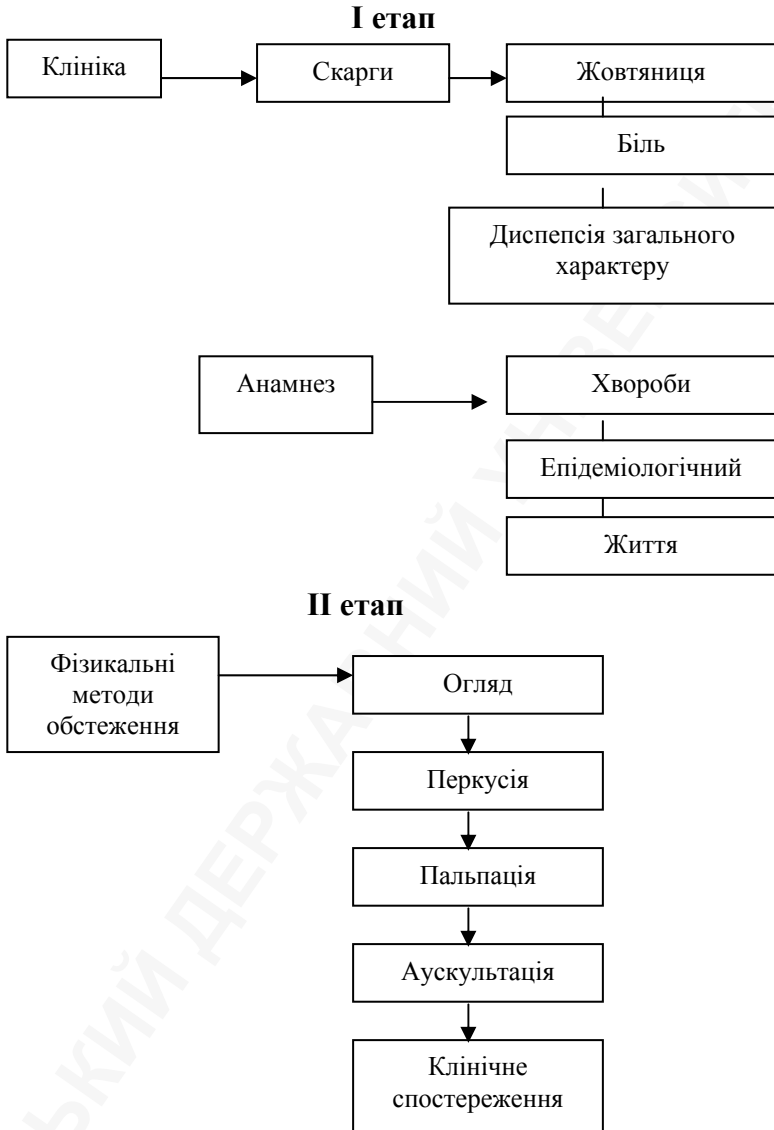
Аналіз – це виділення даного захворювання з переліку інших нозологічних форм, висунення діагностичної гіпотези щодо характеру захворювання і особливостей його перебігу у конкретного хворого.

Синтез – поєднання всіх симптомів і даних про стан різних органів і систем у єдину патогенетично зв’язану картину, яка описує це захворювання.

Тріада, яка складає діагностичну інформацію, - це анамнез, результати клінічного (фізикального) і допоміжних методів діагностики (лабораторних та інструментальних) (рис. 13).

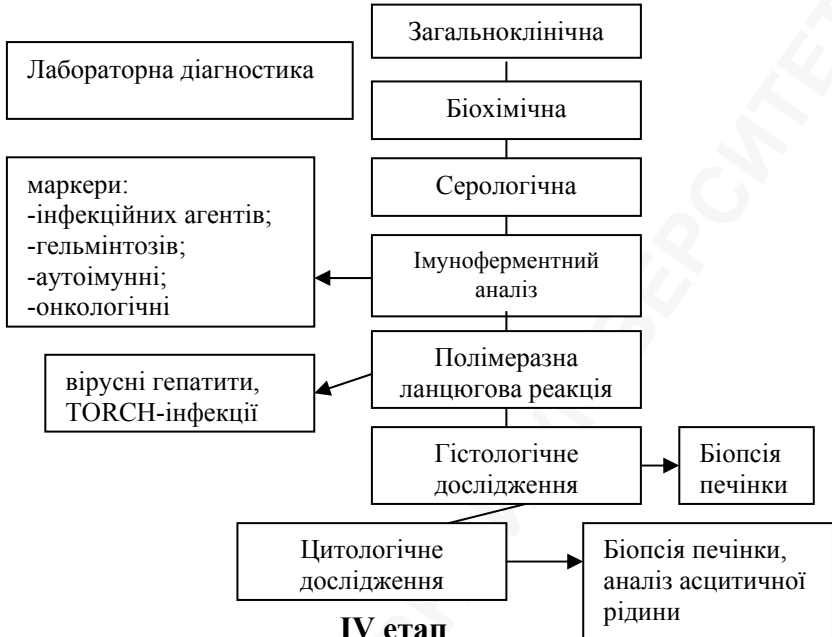
Вирішальна роль у діагностиці належить клінічному обстеженню хворого, тобто оцінці його скарг, правильному збору анамнестичних даних і аналізу результатів фізикальних методів обстеження. Значення анамнезу збільшується при розпізнаванні захворювань функціонального характеру.

У клінічній практиці використовується значна кількість лабораторних та інструментальних методів дослідження, вони істотно об’єктивізують дані клінічного обстеження. Але треба пам’ятати, що шаблонне їх застосування



**Рисунок 13 – Схема алгоритму диференціальної діагностики жовтяниць за методами дослідження**

### III етап



### IV етап

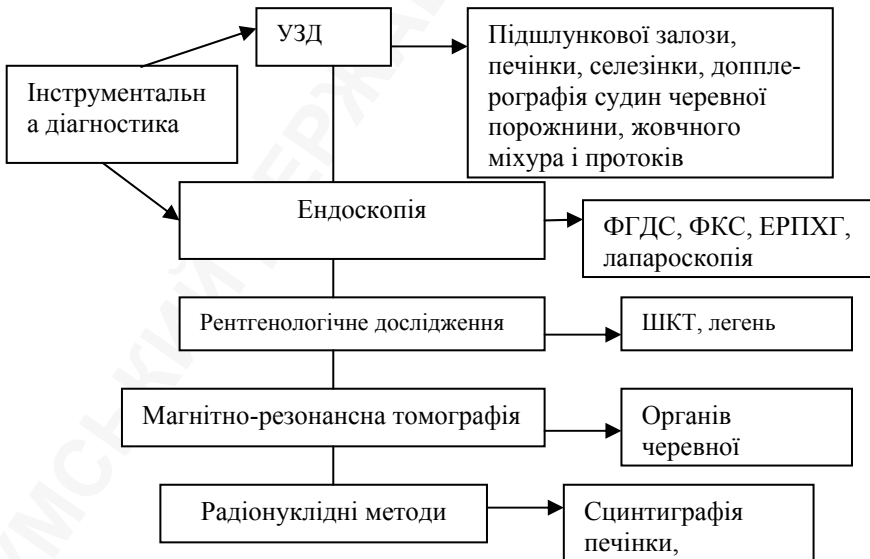


Рисунок 13, арк. 2

заважає лікарю мислити. Також при дослідженнях, призначених без виставлення попереднього діагнозу, виявляються випадкові відхилення, які відволікають лікаря від правильної думки.

Параклінічні методи повинні використовуватися обережно та обмежено, клінічним належить головна роль. Чим ретельніше проведене клінічне обстеження, тим менша необхідність у допоміжних дослідженнях.

Коли встановлено, що у хворого дійсно жовтяниця, починається більш складний етап диференціальної діагностики, бо причин жовтяниці досить багато і генез її неоднозначний. За своїм походженням накопичення у крові жовчних пігментів може бути пов'язане з одним із чотирьох механізмів:

- 1) надмірно підвищеним утворенням білірубіну;
- 2) зниженим поглинанням білірубіну печінкою;
- 3) зниженим зв'язуванням білірубіну в печінці;
- 4) зменшеним надходженням білірубіну в жовч.

На практиці комбінації цих механізмів знаходять відображення у класифікації жовтяниць на надпечінкові, печінкові та підпечінкові.

## **7.1 Діагностика надпечінкових жовтяниць**

Гемолітичну жовтяницю можна запідозрити при зниженні рівня гематокритного числа, збільшенні кількості ретикулоцитів, підвищенні активності лактатдегідрогенази, зниженні гаптоглобіну і природно гемоглобіну. Крім того, можуть виявлятися змінені форми еритроцитів (макро-, мікросфероцитоз, серпоподібність, ехіноцитоз, шистоцитоз), знижується їх осмотична резистентність. За зменшенням товщини еритроцитів (їх форма наближується до кулястої) можна запідозрити спадкову патологію мембран, зокрема,

хворобу Мінковського-Шоффара. Рівень гіпербілірубінемії частіше невеликий, якщо він перевищує 90-100 мкмоль/л, то дуже ймовірна патологія самої печінки. Виразність жовтяниці при цій формі залежить, з одного боку, від масивності гемолізу, з іншого – від функціонального стану гепатоцитів, оскільки при вираженому гемолізі вони не завжди можуть екскретувати весь захоплений і кон'югований білірубін. Білірубін значною мірою залишається вільним і тому у сечі його немає. Ахолія відсутня, що є важливою клінічною ознакою. Навпаки, відмічаються темне забарвлення калу та сечі, вміст уробіліногенів у них підвищений. Жовтяниця помірна, як правило, на тлі блідості шкіри. Печінка та селезінка можуть бути збільшені, але функція печінки суттєво не порушена.

## **7.2 Діагностика підпечінкових жовтяниць**

Наступним етапом є виключення механічних причин, які призводять до жовтяниці. Вони можуть бути спричинені багатьма факторами:

- 1) обтурацією печінкової і загальної жовчної проток зсередини жовчними каменями, гельмінтами тощо;
- 2) стискуванням загальної жовчної протоки ззовні (новоутворення, збільшені лімфатичні вузли);
- 3) звуженням загальної жовчної протоки рубцями та спайками (після оперативного втручання, перенесеного запального процесу);
- 4) атрезією (гіпоплазією) жовчних шляхів.

Принципове значення має диференційна діагностика таких хвороб, як холестатичний варіант вірусного гепатиту, механічна жовтяниця внаслідок стискування жовчних проток

новоутвореннями та механічна жовтяниця при закупоренні жовчовивідних шляхів каменем або гельмінтами.

Загальними симптомами є значна гіпербілірубінемія, переважно пряма. Жовтяниця має затяжний характер, торпідна до лікування, супроводжується свербінням за рахунок накопичення у шкірі жовчних кислот.

Поряд з цим є відмінності. Механічні жовтяниці частіше спостерігаються у віковій групі старше 40 років. Вірусні гепатити вражають всі вікові групи. У похилому віці, крім гострих форм, встигає сформуватися хронічний гепатит і, таким чином, частка сумарного враження вірусом більша у старшій віковій групі.

Має значення анамнез. При хронічних запальних процесах жовчних шляхів, як правило, є анамнестичні дані про диспептичні, больові прояви, залежність від порушення дієти. З іншого боку, для вірусних гепатитів характерні посилення на контакт із хворими на ВГ, парентеральні маніпуляції, ін'єкційне вживання наркотиків, інструментальне обстеження, щеплення тощо.

При пухлинному рості мають місце зміни загального самопочуття, астенизація.

Полегшує диференціацію больовий синдром, поява жовтяниці після різкого нападу, що характерно у першу чергу для обструкції каменем. При блоці, що викликаний новоутворенням, біль менш інтенсивний, наростає поступово, жовтяниця може бути мінлива. Для гепатитів характерний тупий помірний біль, швидше відчуття тиснення у правому підбер'ї.

Має свої особливості початок хвороби. При вірусних гепатитах, як правило, відмічається циклічність хвороби, жовтяниці передують переджовтяничний період. Виявлення переджовтяничного періоду вимагає докладного розпитування

хворого. Як правило, пацієнт не відносить попередні астеничні, катаральні, диспептичні або артралгічні прояви до пізнішої появи жовтяниці.

Гарячка при хронічних запальних процесах триває й після пожовтіння шкіри, а при вірусних гепатитах вона з появою жовтяниці абортує і лише іноді нагадує про себе субфебрилітетом. Підвищення температури при позапечінковому блоці звичайно вище, гарячка супроводжується ознобом (бактерійна інфекція) і зростає з прогресуванням процесу – від субфебрильної до гектичної (так звана жовчна гарячка Шарко).

Збільшення селезінки характерне для вірусних гепатитів і не спостерігається при хронічному блоці, якщо це не прояв загальної хвороби (неопроцес, лейкоз та ін.).

Симптом Курвуазьє (збільшений жовчний міхур) розвивається при механічних жовтяницях з тривалим періодом розвитку, коли є час для ущільнення його стінок, – пухлини головки підшлункової залози, сосочка дванадцятипалої кишки.

При хронічному холелітіазі камінь у жовчній протоці теж може не приводити до збільшення хронічно зарубцьованого жовчного міхура.

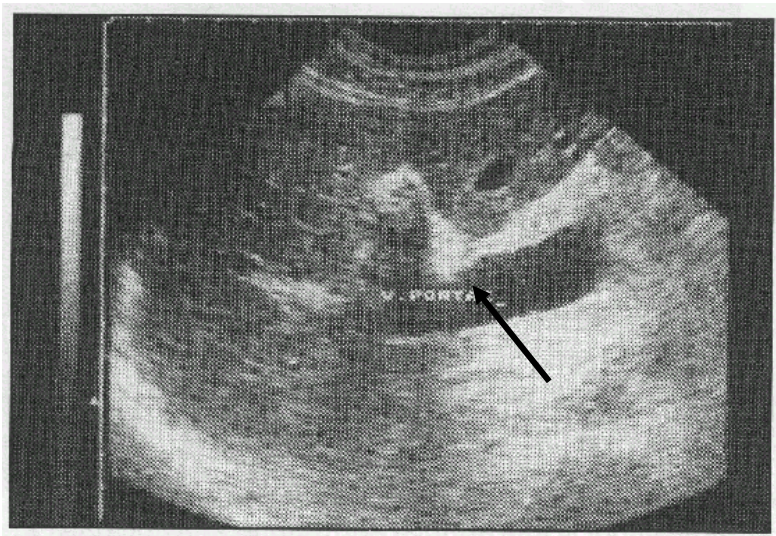
Відповідно до етіологічного агента, який викликав патологічний процес, при вірусних гепатитах спостерігається лейкопенія з лімфоцитозом, при механічному блоці з запаленням жовчних шляхів - лейкоцитоз із нейтрофільним зсувом і підвищенням ШОЕ.

При біохімічному дослідженні виявляється високий рівень лужної фосфатази, активність трансаміназ незначна. При пухлинному генезі підвищений рівень холестерину.

Значний внесок у диференціацію підпечінкових жовтяниць дає ультразвукове сканування.



Механічний блок може бути викликаний збільшенням лімфатичних вузлів у воротах печінки – частіше при онкологічних, ніж при загальноінфекційних процесах. У таких випадках треба оцінювати стан лімфовузлів інших груп, а також селезінки. Їх збільшення характерніше для інфекційних і гематологічних захворювань. Наявність вільної рідини у черевній порожнині без збільшення селезінки частіше супроводжує онкологічні процеси, тоді як із явищами портальної гіпертензії це наслідок цирозу печінки (рис.14).

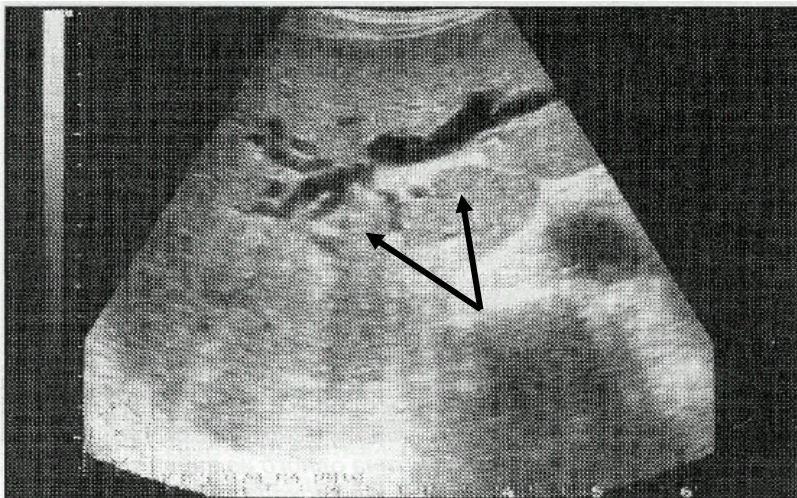


**Рисунок 14 - УЗД печінки: розширення ворітної вени при портальній гіпертензії**

### **7.3 Ультразвукові критерії механічних жовтяниць**

Критерієм механічної жовтяниці є розширення загальної жовчної протоки більше 6-9 мм і внутрішньопечінкових жовчних ходів (у нормі не візуалізуються), збільшення розмірів жовчного міхура (не завжди) (рис. 15).

Відповідно до причини механічної перешкоди можна виявити конкременти у загальній жовчній протоці або пухлину головки підшлункової залози. Треба зазначити, що виявлення конкрементів лише у жовчному міхурі без ознак механічного блоку не повинно розхолоджувати інфекціоніста (рис. 16).

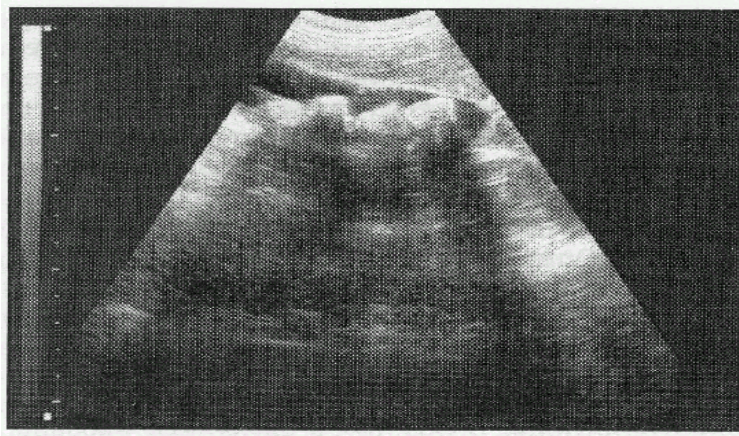


**Рисунок 15 - УЗД печінки: біліарна гіпертензія з розширенням внутрішньопечінкових проток і формуванням “жовчних озер”**

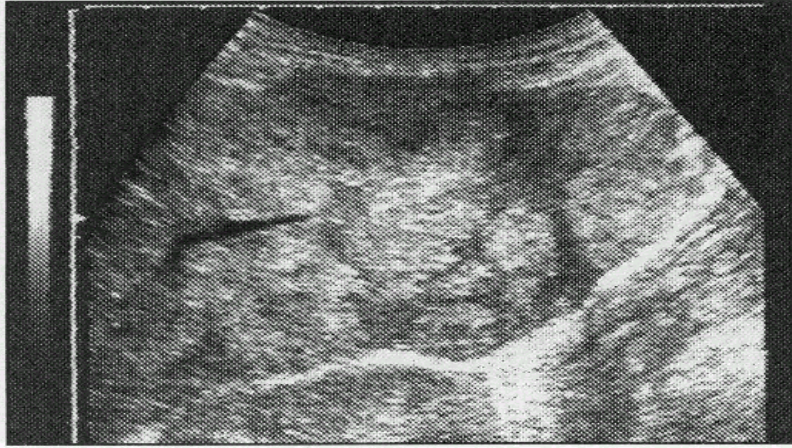
У цій ситуації необхідно диференціювати дві можливості: гострий гепатит на тлі жовчно-кам'яної хвороби (з безсимптомним перебігом, як знахідки) і жовтяницю при жовчнокам'яній хворобі не внаслідок блоку, а як прояв вторинних паренхіматозних уражень. Виявлення неоднорідності паренхіми печінки у вигляді різноманітних за формою, розмірами, структурою та ехогенністю вогнищ свідчить про первинний або метастатичний неопластичний процес (рис. 17, 18).

Іноді при паренхіматозному холестазі за рахунок складжування у внутрішньопечінкових протоках може теж

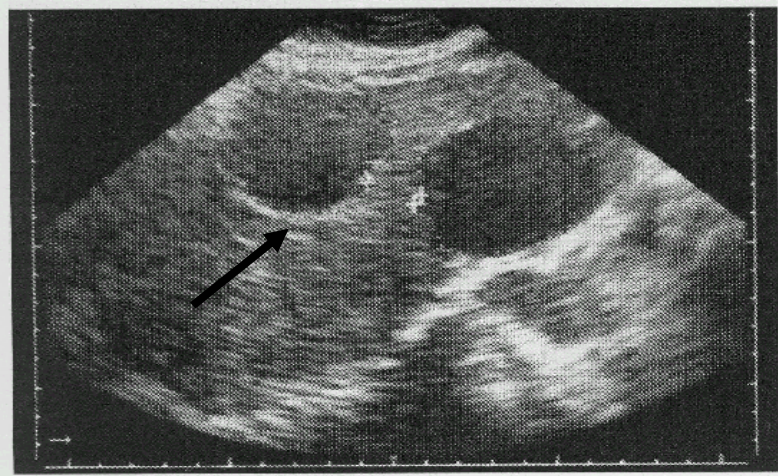
спостерігатися їх розширення до 3-4 мм. З іншого боку, при механічній жовтяниці, яка різко (камінь) збільшилася, розширення холедоуху і внутрішньопечінкових проток може не виявлятися протягом декількох днів. Після холецистектомії спостерігається компенсаторне розширення проток і холедоуху до 9 мм. Таким чином, дані УЗД теж повинні клінічно осмислюватися.



**Рисунок 16 - УЗД печінки: жовчнокам'яна хвороба – конкременти з кальцієвими солями у порожнині жовчного міхура, з інтенсивною акустичною тінню**



**Рисунок 17 - УЗД печінки: дифузна форма гепатоцелюлярного раку печінки – множинні поліморфні вузли, розсіяні по всій печінці**



**Рисунок 18 - УЗД печінки: метастатичне ураження печінки - великі групи гіпоехогенних метастазів**

При дуоденальному зондуванні, спробу якого завжди треба здійснювати при затяжній жовтяниці, дуоденальний вміст при вірусному холестазі забарвлений, при підпечінкових жовтяницях – прозорий, порції В і С одержати не вдається.

Нарешті, треба нагадати про метод лікування *ex juvantibus* – призначення глюкокортикоїдів. При вірусному холестазі це приводить до зменшення жовтяниці, зниження рівня білірубіну, тоді як при обтурації стан хворих ніяк не змінюється.

Треба зауважити, що саме впровадження ультразвуку в клініку дало змогу вже на санпропускнику “відсіювати” значну частину неінфекційних причин жовтяниць, пов’язаних із механічною перешкодою. Раніше цих хворих доводилося госпіталізувати і витратити досить багато часу, щоб підтвердити хірургічну або виключити інфекційну природу страждання.

## **7.4 Діагностика печінкових жовтяниць**

**Діагностика хронічних гепатитів.** Діагностика ХГ базується на даних вірусологічного, клініко-лабораторного і морфологічного досліджень. Вона містить три етапи обстеження хворого.

На першому етапі діагностичного пошуку необхідно виявити астеновегетативний, больовий і диспепсичний синдроми. Астеновегетативний і диспепсичний синдроми виникають унаслідок моторно-евакуаційних розладів дванадцятипалої кишки, які супроводжуються підвищенням інтрадуоденального тиску (дуоденостаз), нестерильністю дуоденального вмісту, дисбактеріозом кишечника, моторними розладами товстого кишечника. Усі ці явища пов’язані зі зміною біохімічного складу жовчі, зниженням концентрації жовчних кислот. Вираженість синдромів при різних формах гепатиту різна і залежить від активності процесу і функціонального стану печінки.

На першому етапі також виявляється шкірний свербіж як ознака холестазу, поліартралгії у великих суглобах.

На цьому етапі необхідно з'ясувати епідеміологічний анамнез, а саме переливання крові або її компонентів, медичні маніпуляції, порушення шкірного покриву (татуювання, пірсинг), наявність захворювань печінки у батьків, вживання алкоголю, наркотиків, медикаментів, які мають гепатотоксичні властивості (індометацин, тетрациклін, допегіт, ноотропіл, тубазид, метотрексат тощо).

Другий етап діагностичного пошуку – клінічне дослідження.

Гепатомегалія – найчастіша ознака ХГ. Печінка щільна, має гладку поверхню, може бути помірно болючою при пальпації. Ступінь гепатомегалії, характер її краю залежать від активності ХГ.

Спленомегалія виявляється частіше як системна реакція ретикулогістіоцитарної тканини.

Жовтяниця пов'язана зі значним загостренням патологічного процесу і обумовлена порушенням екскреторної функції печінки, поєднується з іншими проявами холестазу: ксантоми, ксантелазми.

Геморагічний синдром: кровотечі, синці. З'являється при активізації запальних процесів у печінці.

Лімфаденопатія – ознака активності патологічного процесу, обумовлена системною ретикулоплазмоцитарною реакцією.

Гарячка зумовлена некрозом гепатоцитів, кишечною ендотоксемією, пов'язаною з дисбактеріозом.

Поліартрит виникає внаслідок відкладання імунних комплексів у судинах і синовіальних оболонках. Суглобовий синдром свідчить про активність патологічного процесу в печінці.

Гінекомастія, аменорея, акне, стрії, “судинні зірочки”, пальмарна еритема, вогнищеві порушення пігментації при ХГ пов'язані з порушенням метаболізму гормонів у печінці.

Можливі міалгії, міопатії, фіброзуючий альвеоліт, міокардити, кардіопатії, серозити, синдроми Шегрена, Рейно. При ХГ з високою активністю часто виявляється хронічний інтерстиціальний нефрит.

Третій етап діагностичного пошуку – лабораторно-інструментальна діагностика.

Для цитолітичного синдрому характерне підвищення у плазмі крові концентрації АсАТ, АлАТ, ГЛДГ, ЛДГ<sub>5</sub>, феритину, сироваткового заліза.

При оцінці ступеня активності особливе значення має вміст АсАТ, АлАТ. Підвищення їх концентрації у сироватці крові менше ніж у 5 разів у порівнянні з нормою розглядається як помірний ступінь активності, від 5 до 10 разів – середній ступінь, більше 10 разів – високий ступінь активності. Нормальний рівень трансаміназ не може гарантувати відсутність активності, для остаточного вирішування питання необхідні тривале спостереження і біопсія печінки.

Останнім часом для визначення активності ХГ використовують визначення титру Р – білків, які є позаклітинними ділянками рецепторів мембран гепатоцитів і циркулюють у крові. Підвищення їх рівня (методика А.Я.Кульберга) свідчить про некроз гепатоцитів (норма –1:6000-8000). Підвищення рівня Р – білків є маркером активності некрозапального процесу в печінці.

Мезенхімально – запальний синдром: гіпергаммаглобуліне-мія, підвищення показників тимолової проби, ШОЕ, СРБ, гексози, се-ромукоїдів; зсуви у клітинних і гуморальних реакціях, антитіла до субклітинних фракцій гепатоцитів, антимітохондріальні і анти-ядерні антитіла, антитіла до гладкої мускулатури, зміни кількості і функціональної активності Т і В лімфоцитів і їх субпопуляцій).

Синдром печінково-клітинної недостатності: гіпербілірубінемія за рахунок некон'югованої фракції, зниження вмісту в крові альбуміну, протромбіну, трансферитину, ефірів холестерину, проконвертину, проакцелерину, холінестерази, α-ліпопротеїдів.

При холестазі (порушення екскреторної функції печінки) підвищується рівень кон'югованої фракції білірубіну, ЛФ, холес-терину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, жовчних кислот, фосфоліпідів, ГГТП, зменшується вміст або зникають уробілінові тіла у сечі, знижується секреція бромсульфалеїну, радіофармацевтичних препаратів.

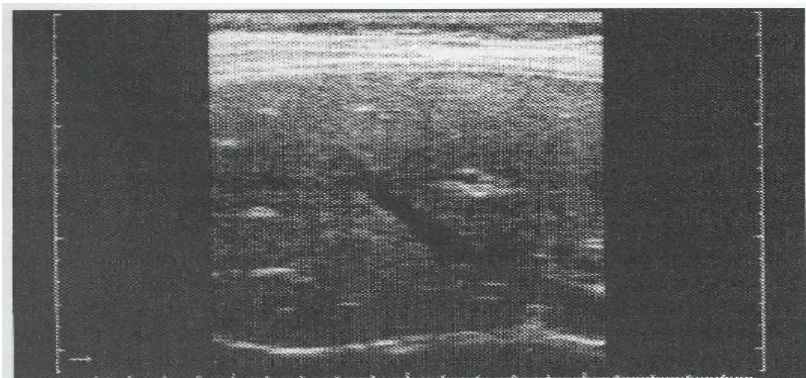
Лабораторні тести, як правило, не дозволяють розрізнити внутрішньопечінковий і позапечінковий холестаза, тому використовують додаткові методи дослідження, такі, як ультрасонографія, радіонуклідна діагностична гепатобілісцинтиграфія (ГБСГ), внутрішньовенна холангіографія, транспечінкова холангіографія, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіо-графія (ЕРПХГ), комп'ютерна аксіальна томографія. Усі ці методи дозволяють оцінити стан біліарної системи, жовчного міхура, тим самим виключити позапечінковий холестаза. Деякі з них при відповідній підготовці хворого дають змогу діагностувати вогнищеві дефекти у печінці (рак, кіста, абсцес), асцит, патологію підшлункової залози.

### **7.5 Ультразвукові критерії диференціальної діагностики гострих і хронічних вірусних гепатитів**

Загальним критерієм є збільшення розмірів печінки. Нюансами є стан ехогенності структури печінки, кут її нижнього краю.

Відображенням клінічного поняття ущільненості печінки, що виявляється за допомогою пальпації, в ультразвуковій діагностиці є ехогенність. Оцінюється вона в порівнянні з ехогенністю сусідньої правої нирки. Відповідно при гострому процесі ехогенність печінки буде нормальною або зниженою (за рахунок набряку) (рис. 19), при хронічному – підвищеною (як прояв фіброзу) (рис. 20).

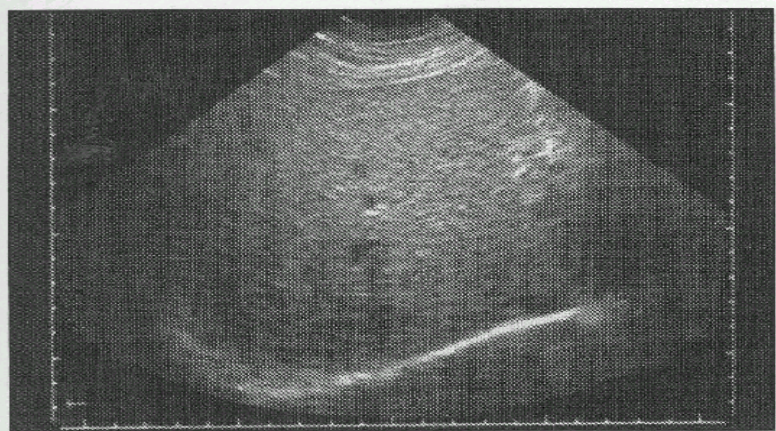




**Рисунок 19 - УЗД печінки: гострий гепатит – “темна печінка” з судинними структурами, які виділяються**

Відображенням тривалості процесу є також неоднорідність, зернистість структури внаслідок її ущільнення і заміни гепатоцитів жировими включеннями. Треба зауважити, що ці критерії досить суб’єктивні і залежать від досвіду, упередження та навіть настрою фахівця.

Загальновідомою клінічною диференціально-діагностичною ознакою є стан нижнього краю печінки – гострий при недавньому процесі та закруглений при тривалому. Відповідно за допомогою



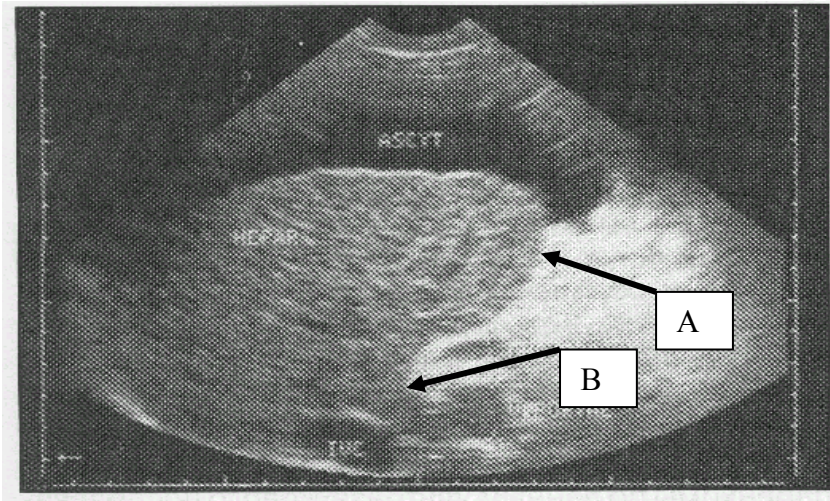
**Рисунок 20 - УЗД печінки: хронічний гепатит із незначно вираженими змінами паренхіми печінки**

ультразвуку можна об'єктивізувати цей критерій. Пропорційно строку захворювання кут нижнього краю збільшується, перевищуючи 75<sup>0</sup> для правої частки та 45<sup>0</sup> для лівої при цирозі печінки (рис. 16).

Характерною відмінністю гострого гепатиту від хронічного є збільшення селезінки, причому при ультразвуковому дослідженні, за даними нашої клініки, воно виявляється частіше, ніж при пальпації (відповідно в 31,2 і 20% випадків). За інших однакових умов цей симптом нерідко схиляв шальку терез на користь гострого гепатиту. Зрозуміло, що потребують виключення інші причини збільшення селезінки (гематологічні захворювання, інфаркт селезінкової вени, тромбоз ворітної вени, портална гіпертензія тощо). Ехогенність селезінки також допомагає розрізнити гострий і хронічний процеси.

Динамічним і важливим для оцінки гостроти процесу є стан жовчного міхура. У першу добу і навіть тиждень вірусного гепатиту він, за нашими даними, у 50% хворих спадається. Це пов'язано з його спустошенням унаслідок припинення вироблення жовчі ураженими гепатоцитами. З третього тижня хвороби (при неускладненому перебігу гепатиту) жовчний міхур починає наповнюватися, і внаслідок розвитку гіпокінезії у ньому виявляється шар згущеної жовчі (в 44,7% випадків). Важливо, що спустошення жовчного міхура серед гострих гепатитів ми спостерігаємо тільки при вірусному, можливо, внаслідок тотального ураження паренхіми.

При оцінці цього симптому важливо враховувати саме строк хвороби, навіть до доби. Згущений шар жовчі більше властивий хронічним ураженням жовчовивідних шляхів поряд із ознаками запалення: ущільненість, потовщення стінок жовчного міхура, пластівці детриту в його порожнині.



**Рисунок 21 - УЗД печінки: чітко виявлене при ехографії закруглення нижнього краю печінки при цирозі (А). Розширення позапечінкової частини ворітної вени (В)**

Треба зауважити, що в практиці, особливо серед хворих віком старше 50 років, досить рідко спостерігається “студентська” ситуація, коли гострий процес наявний у “чистому вигляді”. Частіші випадки гострого вірусного гепатиту на тлі хронічного ураження печінки. Треба ретельно виявляти найменші ознаки гострого запалення відразу в кабінеті ультразвукових досліджень, оцінюючи кореляційний зв’язок із рівнем підвищення трансаміназ, уточнюючи анамнез і клінічні прояви. Це допомагає уникнути помилок. У сумнівних випадках виправдані такі висновки протоколу ультразвукового дослідження: “Поєднання ознак гострого і хронічного ураження печінки”, “Явища гострого гепатиту на тлі хронічного процесу в печінці” та ін. В усякому разі це не вводить в оману лікаря-

куратора і вимушує його думати і шукати додаткові методи дослідження для підтвердження тієї чи іншої версії.

Стосовно інших чинників гострих і хронічних гепатитів ультразвукові критерії досить розпливчасті.

### **Ультразвукові критерії інших інфекційних захворювань**

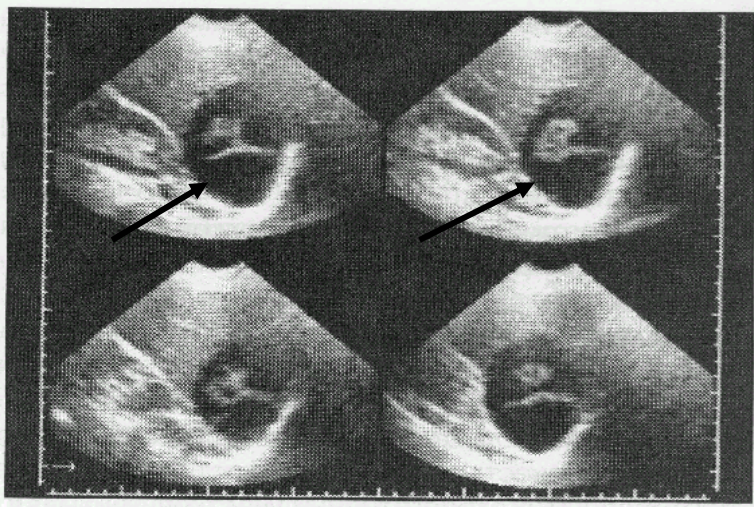
Відомо, що для всіх інфекційних захворювань характерним є збільшення селезінки. У літературі описані дрібновогнищеві гіпо- або гіперехогенні ураження печінки і селезінки при тяжких інфекціях, сепсисі. Ми спостерігали таку картину у випадку *єрсиніозу*. Численні “плями” до 5-12 мм у діаметрі в печінці та селезінці трималися близько трьох місяців після виписування хворого із стаціонара і, поступово зменшуючись у розмірах і за ехогенністю наближаючись до щільності органів, нарешті щезли.

Окремі форми бактеріальних інфекцій проявляються патологією інших органів, що можна діагностувати за допомогою УЗД. Зокрема, при *лептоспірозі* досить характерна ультразвукова картина гострої ниркової недостатності – потовщення паренхіми нирок, зниження її ехогенності, збільшення відношення “паренхіма – ниркова миска”, підкреслення пірамідок. Звісно, що основне значення у діагностиці подібних інфекцій належить загальноклінічному підходу до хворого і окремим клінічним проявам кожного із захворювань.

Ультразвук відкрив нову сторінку в діагностиці *ехінококозу*. Якщо раніше диференціювати цю інвазію було досить складно (згадаємо хоча б пастернаківського доктора Живаго, який здобув славу діагноста, за життя виявивши цю

хворобу), то зараз знахідка кістозного ураження печінки – тривіальна справа. Труднощі виникають у з'ясуванні відмінностей між ехінококовими кістами та кістами іншої етіології. Класичною ультразвуковою картиною ехінококозу є одна чи більше кіст із помірно потовщеними ехогенними стінками, які всередині містять дочірні кісти у вигляді осаду з уламків (гідативні кісти) і мембрани (рис. 22).

На ранніх стадіях ехінокок може імітувати звичайну кісту.

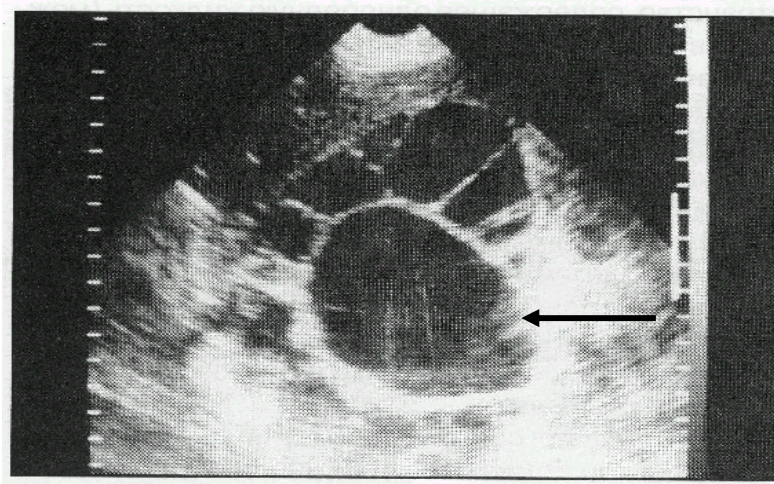


**Рисунок 22 - УЗД печінки: ехінококоз печінки – тип I**

Збільшуючись (щороку приблизно на 1 см), кіста набуває складнішої будови. Стінка стає товстішою і більш ехогенною (посилена фіброзна реакція хазяїна). Вона остаточно кальцифікується. Повна щільна кальцифікація означає, що кіста є “мертвою”. Осад сколексів, які виробляються дочірніми кістами, міститься вздовж стінок. Усе це у комбінації зі складками і фрагментаціями гідативної мембрани є

материнською кістою, яка заповнена ехогенним матеріалом, що оточує численні, наповнені рідиною дочірні кісти (дозрілий ехінокок нагадує колесо зі спицями) (рис. 23).

За допомогою УЗД можна запідозрити *опісторхоз*. Значна щільність внутрішньопечінкових проток, яскраві ознаки холангіту, холециститу, дискінезії, збільшення переважно хвостатої частки, дрібнокістозні утворення упродовж проток, зернистість підшлункової залози - хоч і не патогномонічні ознаки, але вимушують провести паразитологічне обстеження.



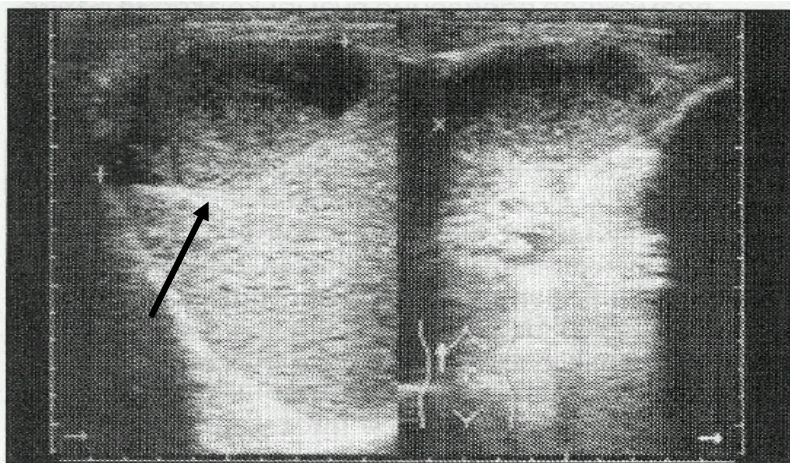
**Рисунок 23 - УЗД печінки: ехінококоз печінки – тип II**

Жовтяниця паразитарного генезу може бути зумовлена як механічним закупоренням проток (опісторхоз, клонорхоз, аскаридоз), так і паренхіматозною реакцією на запалення і токсичний вплив (опісторхоз, клонорхоз, аскаридоз, лямбліоз, шистосомоз), здавленням протоків ззовні (ехінококоз, альвеококоз, амебіаз). Клініка неспецифічна, методи

діагностики загальноклінічні, діагноз підтверджується серологічними реакціями.

*Шистосомоз* може призводити до фіброзу печінки, причому ураження обмежується портальними трактами. Виявляються широкі ехогенні смуги довкола портальних трактів. Хоча шистосомоз не призводить до цирозу, він є важливою причиною портальної гіпертензії. Дорослі паразити відкладають яйця, що спричиняє обструкцію внутрішньопечінкових дрібних гілочок портальної вени і запускання гранулематозної і фіброзної реакції.

*Амебні абсцеси* виявляють переважно у передній частині правої частки печінки (можливим поясненням цього феномена є



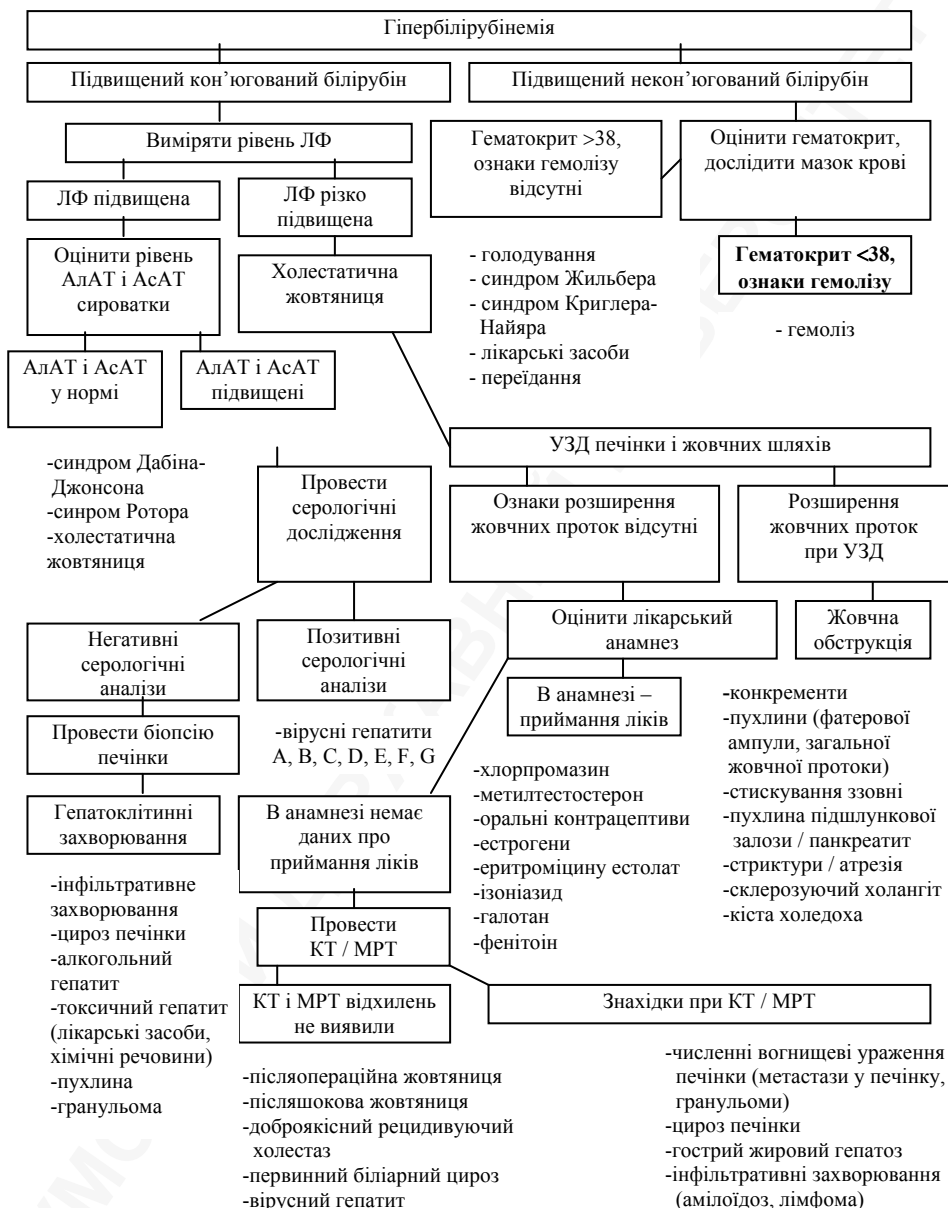
**Рисунок 24 - УЗД печінки: сформований абсцес правої частки печінки зі зваженим вмістом**

те, що більшість крові з товстої кишки дренується через портальну вену в праву частку печінки). Вони мають характерний вигляд добре окреслених кіст, без видимої стінки, розміром від 5 до 15 см, які містять гомогенні ехосигнали

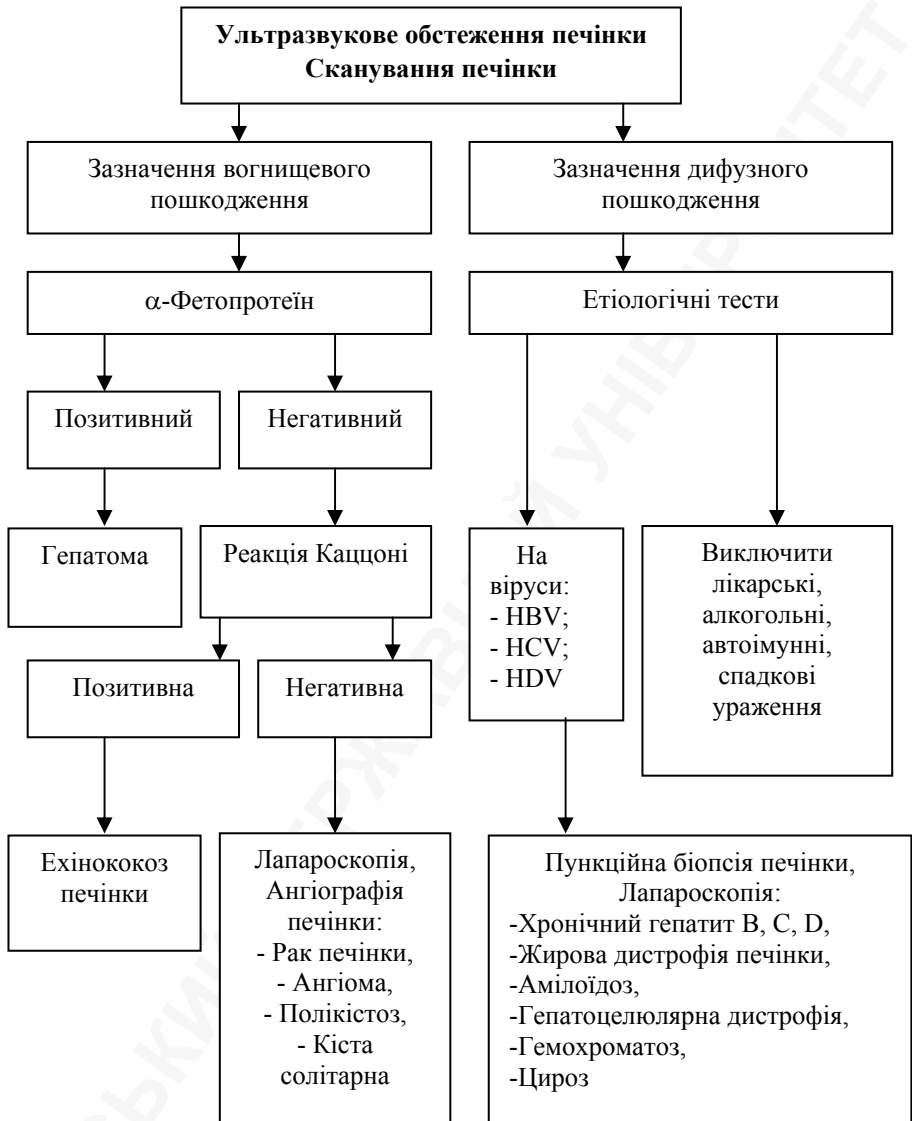
низького рівня, що являють собою рештки лізованих клітин печінки. У 14% амебні абсцеси множинні (рис. 24).

Треба зауважити, що діагностичне значення еозинофілії при статеводозрілих фазах розвитку паразитів перебільшується, зокрема при хронічному опісторхозі. Відсутність підвищення еозинофілів не виключає інвазії. Її значення зростає коли є личинкове паразитування. При ехінококозі рівень еозинофілії зворотній, пропорційний терміну захворювання, що пов'язано зі щільністю капсули паразита та її проникністю для продуктів його життєдіяльності.

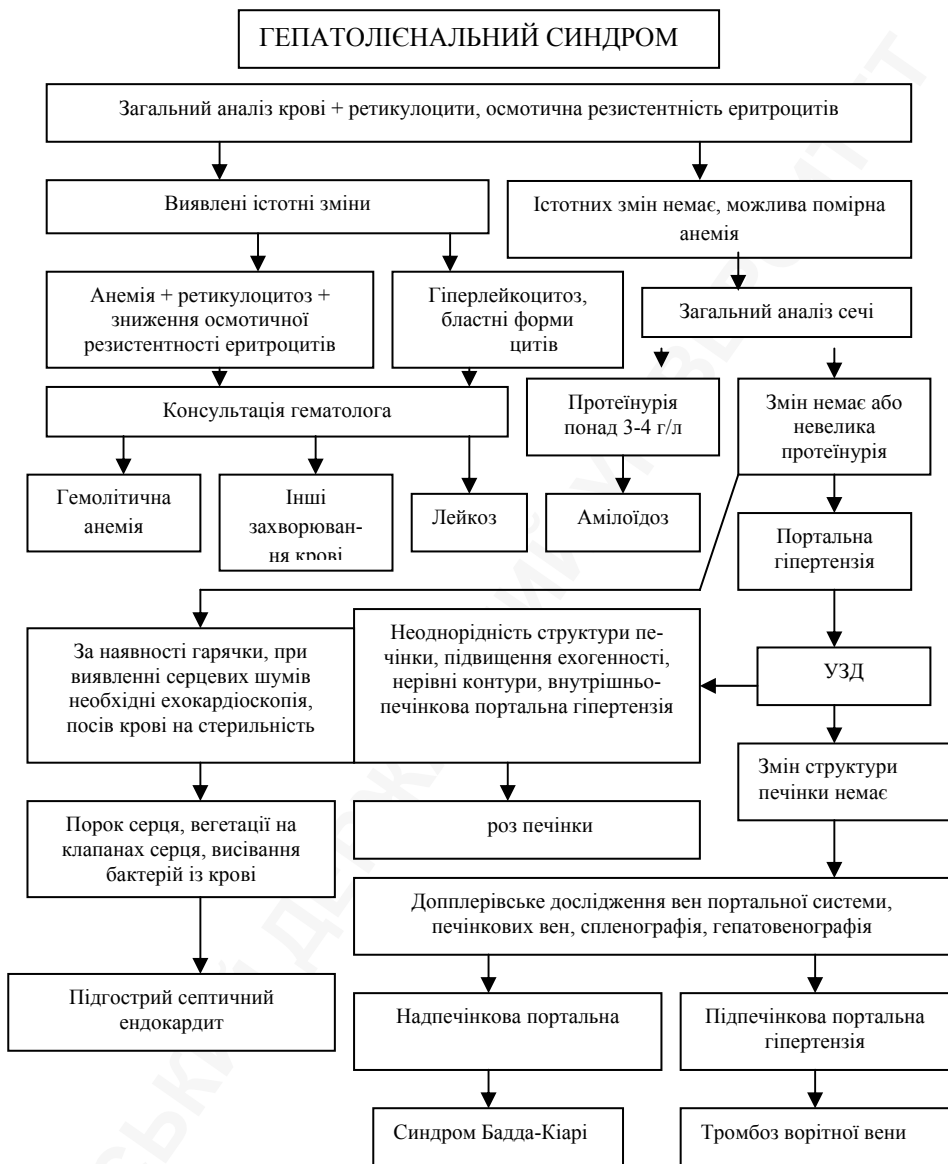




**Рисунок 25 – Алгоритм диференціально-діагностичного обстеження при гіпербілірубінемії**



**Рисунок 26 – Схема алгоритму диференціально-діагностичного обстеження хворих із гепатомегалією**



**Рисунок 27 – Схема алгоритму диференціально-діагностичного обстеження хворих з гепатолієнальним синдромом**

## 7.6 Інтерпретація результатів маркерної діагностики вірусних гепатитів

Використовуючи маркерний аналіз при врахуванні клініко-епідеміологічних даних, можна відповісти на досить широке коло питань диференціальної діагностики вірусних гепатитів:

- визначення етіології (А, В, С, Д, Е, F, G, їх асоціації);
- встановлення стадії хвороби;
- диференціація гострих і хронічних форм вірусних гепатитів;
- прогнозування перебігу, контролювання розвитку захворювання.

Правильне встановлення вірусологічного діагнозу неможливе без знання клініко-епідеміологічного значення кожного маркера.

**Таблиця 17 - Клініко-епідеміологічне значення маркерів вірусів гепатитів А, В, С, Д, Е**

Позначення	Маркер	Значення	Матеріал для дослідження
1	2	3	4
HAV Ag	Антиген вірусу гепатиту А	Інкубаційний, переджовтяничний період ВГА, перші дні жовтяниці	Фекалії
aHAV-IgM	Антитіла класу М до вірусу гепатиту А	Гострий перебіг ВГА до 1-1,5 місяця після стихання клінічних проявів	Кров
aHAV	Сумарні антитіла до вірусу гепатиту А	ВГА, перенесений у минулому або наявний зараз (заміняють aHAV-IgM)	Кров
RNA-HAV	РНК вірусу гепатиту А	Гострий перебіг ВГА, наявність вірусу в досліджуваному матеріалі	Кров, біоптат печінки

## Продовження таблиці 17

1	2	3	4
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В	Гострий або хронічний вірусний гепатит В. Потребує додаткових обстежень на аНВс, аНВс-IgM	Кров
аНВс	Антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В	Визначення стадії розвитку гепатиту В, прогноз перебігу захворювання	Кров
НВсAg	Серцевинний антиген вірусу гепатиту В	Наявність вірусу гепатиту В у гепатоцитах, гострий або хронічний перебіг	Біоптат печінки
аНВс-IgM	Антитіла класу М до серцевинного антигену гепатиту В	Гострий перебіг гепатиту В	Кров
аНВс або аНВс-IgG	Сумарні антитіла до серцевинного антигену вірусу гепатиту В (класу G)	Хронічний або гострий (у комбінації з аНВс-IgM) період гепатиту В, носійство або інфікування вірусами гепатиту В (у комбінації з іншими маркерами)	Кров

## Продовження таблиці 17

1	2	3	4
HBsAg	Е-антиген вірусу гепатиту В	Інтенсивність реплікації вірусу гепатиту В, ступінь інфекційної небезпеки хворого, ймовірність вертикальної передачі інфекції плоду HBsAg-позитивними вагітними. Маркер несприятливого перебігу при виявленні через 2 місяці від початку захворювання	Кров
aHBe	Антитіла до Е-антигену гепатиту В	Визначення стадії захворювання. Диференціальна діагностика. Маркер сприятливого перебігу	Кров
ДНА-НВV	ДНК вірусу гепатиту В	Реплікативна фаза гепатиту В. Висока інфекціозність хворого. Диференціальна діагностика носійства HBsAg	Кров, біоптат печінки, інші тканини організму (кістковий мозок)
aHCV	Антитіла до вірусу гепатиту С (сумарні)	Інфікування вірусом гепатиту С у минулому або зараз, маркер захворювання	Кров
aHCV - IgM	Антитіла до антигену вірусу гепатиту С	Визначення гострої стадії гепатиту С	Кров
RNA - HCV	ДНК вірусу гепатиту С	Активна реплікація вірусу гепатиту С	Кров, біоптат печінки, інші середовища організму

Продовження таблиці 17

1	2	3	4
HDVAg	Антиген вірусу гепатиту Д	Інфікування вірусом гепатиту Д	Біоптат печінки
aHDV або aHDV – IgG	Сумарні антитіла до вірусу гепатиту Д (класу G)	Інфікування вірусом гепатиту Д	Кров
aHDV – IgM	Антитіла до вірусу гепатиту Д (класу M)	Гостра фаза гепатиту Д	Кров
RNA - HDV	РНК вірусу гепатиту Д	Активна реплікація вірусу	Кров, біоптат печінки
aHEV або aHEV - IgG	Сумарні антитіла до вірусу гепатиту E (класу G)	Інфікування вірусом гепатиту E в минулому	Кров
aHEV - IgM	Антитіла до вірусу гепатиту E (класу M)	Гострий перебіг гепатиту E	Кров

Ефективність виявлення маркерів вірусних гепатитів залежить від стадії хвороби та її форм. Тому другим принципом коректного ставлення вірусологічного діагнозу є обізнаність з імуно-логічним профілем різних періодів і форм вірусних гепатитів.

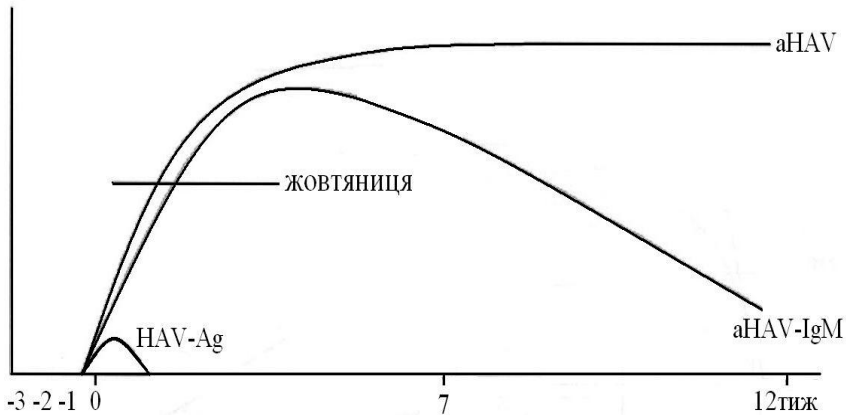
aHAV – IgM і HAVAg можуть виявлятися з останніх днів інкубаційного періоду та перших днів жовтяниці. HAVAg з 3-5-го дня жовтяниці щезає, а aHAV – IgM через 3-4 місяці з початку жовтяниці замінюються на антитіла класу G, які залишаються на все життя (рис. 28).

З початком гострої фази вірусного гепатиту В у сироватці крові хворих визначаються HBsAg і aHBcIgM. Тривалість антигенемії обмежується в середньому 2-6 тижнями (рис. 29).

Антитіла до поверхневого антигену – HBs починають виявлятися через 2 місяці після зникнення HBsAg. Вони можуть виявлятися і навіть протягом всього життя, що свідчить про перенесений ВГВ. Період, коли HBsAg вже зникає, а антитіла до нього ще не з'явилися, має назву “імунологічного вікна” (“core” – window).

З кінця 4-го місяця рівень aHBc-IgM починає знижуватися, а aHBc продовжують виявлятися з початку жовтяниці і залишаються протягом життя.

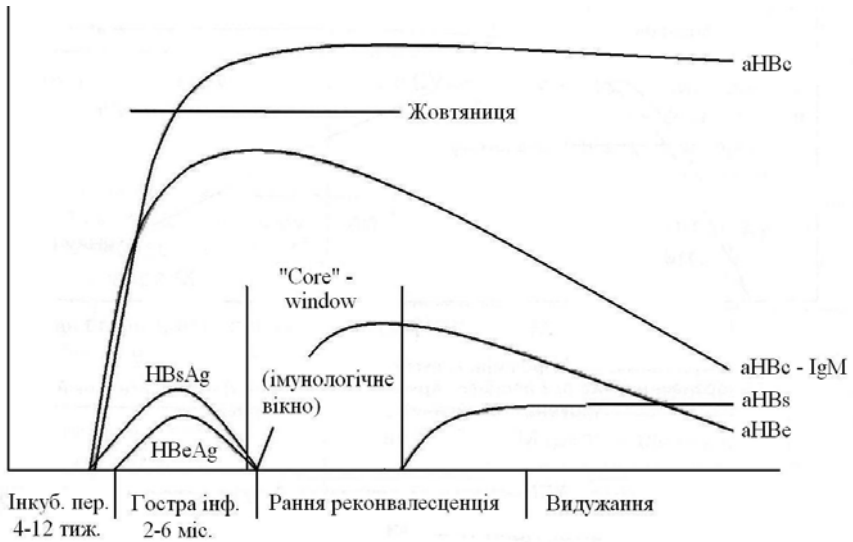
Рівень HBeAg повторює профіль HBsAg і з початком стадії ранньої реконвалесценції змінюється на aHBe. Якщо сероконверсія не настає і HBeAg виявляється більш як два місяці від початку захворювання, це може свідчити про загрозу хронізації.



**Рисунок 28 - Імунологічний профіль вірусного гепатиту А**

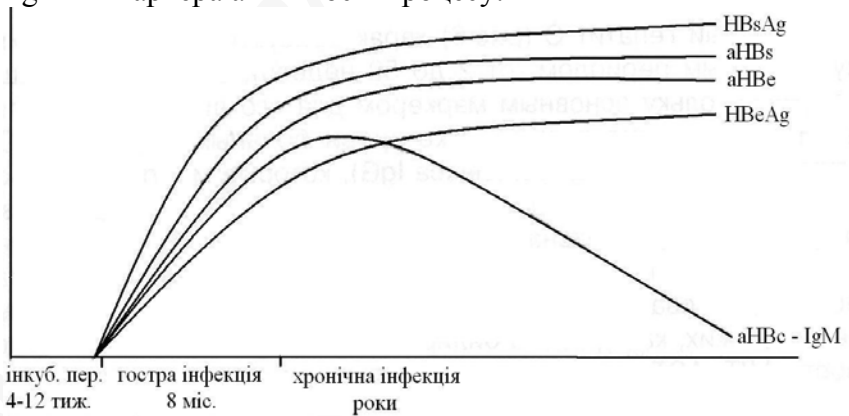
**Позначення:** на осі абсцис – час, на осі ординат – відносний рівень вмісту в сироватці крові.





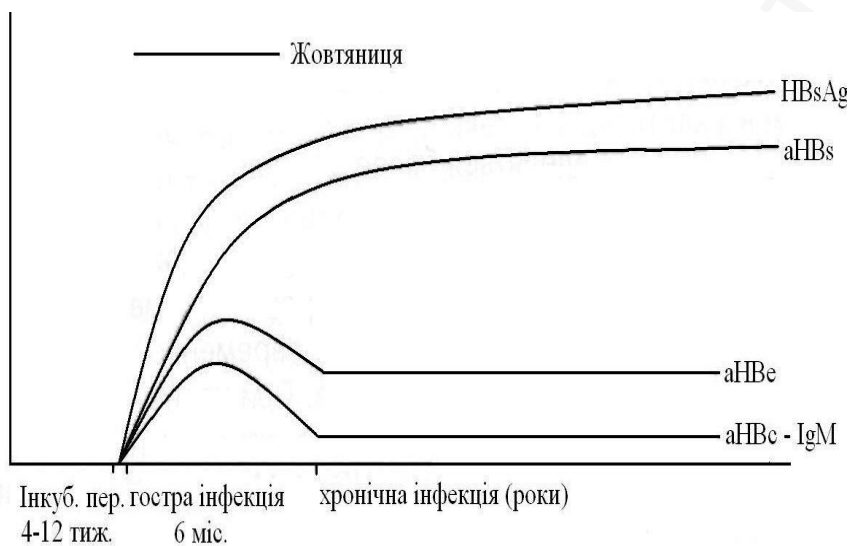
**Рисунок 29 - Імунологічний профіль вірусного гепатиту В**

Іншими маркерами хронізації ВГВ є циркуляція HBsAg більше 6 місяців від початку захворювання, одночасне виявлення HBsAg та aHBs, а також HBeAg та aHBe (рис. 22). Разом з іншими ознаками хронізації можлива повторна поява aHBc-IgM як маркера активності процесу.



**Рисунок 30 - Імунологічний профіль хронічного гепатиту В (фаза загострення)**

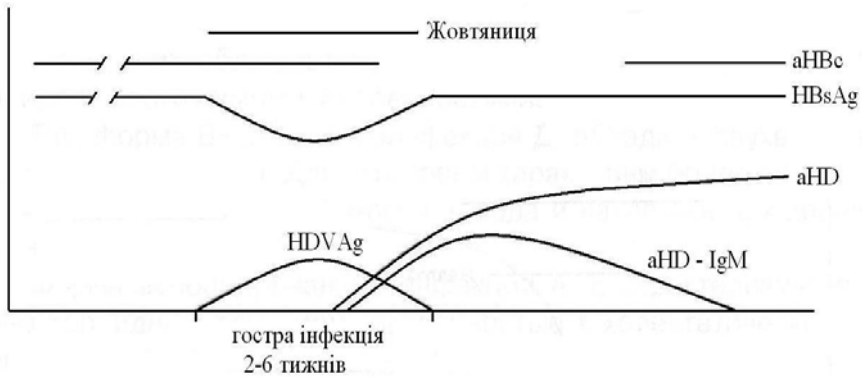
Для хронічного ВГВ у фазі ремісії (рис. 23) характерна відсутність аНВс-IgM і НВсAg у сироватці поряд з відсутністю клініко-біохімічних маркерів активності процесу.



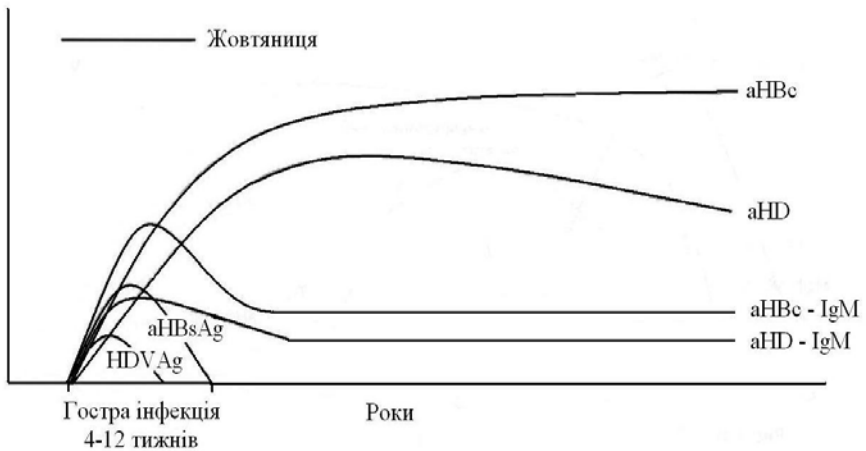
**Рисунок 31 - Імунологічний профіль хронічного вірусного гепатиту В (фаза ремісії)**

Особливістю маркерної діагностики вірусного гепатиту С є субклінічність перебігу гострої фази, тому основним маркером інфекції є наявність аНСV (аНСV – IgM надають невеликого значення), а маркером активності – RNA – HCV.

Вірусний гепатит Д може бути в двох формах: суперінфекції (рис. 32) і коінфекції (рис. 33).



**Рисунок 32 - Імунологічний профіль вірусного гепатиту D (суперінфекція)**



**Рисунок 33 - Імунологічний профіль вірусного гепатиту D (коінфекція)**

Відмінність цих форм полягає в наявності при коінфекції aHBc – IgM. Диференціювання гострого перебігу ВГД від хронічного ураження вірусом D за загальними принципами базується на виявленні aHDV – IgM. Активність хронічного

процесу з'ясовується виявленням RNA – HDV при негативному результаті обстеження на aHDV – IgM.

Ті ж принципи лежать в основі діагностики вірусного гепатиту Е. Слід наголосити, що інтерпретацію даних серологічних та імунологічних досліджень потрібно проводити в тісному зв'язку з клініко-анамнестичними та біохімічними даними – тільки при додержанні цього принципу можливе коректне поставлення вірусологічного діагнозу.

Окремо необхідно розглянути проблему асоціації різних форм гепатитів, що зараз досить актуально у зв'язку з поширенням наркоманії, ВІЛ-інфекції, нерозбірливості статевих стосунків.

Базуючись на клінічних особливостях перебігу хвороби, епідеміологічних даних, можна лише запідозрити комбіновані форми гепатитів. Остаточний діагноз вірогідний при застосуванні методів ІФА та ПЛР.

Тлумачення інфекціоністом даних маркерного аналізу може бути різним у залежності від даних епіданамнезу та клініки.

Наприклад, можуть постати труднощі при диференціації гострого гепатиту А на тлі загострення хронічного гепатиту В і гострого гепатиту В, розрізненні різних можливостей комбінації гепатитів В і С або В і Д. Особливо це актуально при використанні неповного набору маркерів, що, на жаль, часто трапляється у зв'язку з фінансовими труднощами. У таких випадках доцільно враховувати тип переджовтяничного періоду (катаральний, артралгічний), перебіг захворювання (легкий або затяжний, хвилеподібний, тяжкий), епіданамнез (вживання наркотиків, парентеральні маніпуляції, контакти з хворими на жовтяницю, гепатити В, С у родині), вік, сезонність, професійні шкідливості тощо. Клініцист повинен мати інформацію не тільки про те, які маркери виявлені у пацієнта, але й який набір маркерів використовувався для діагностики, та враховувати це при неповному маркерному аналізі.

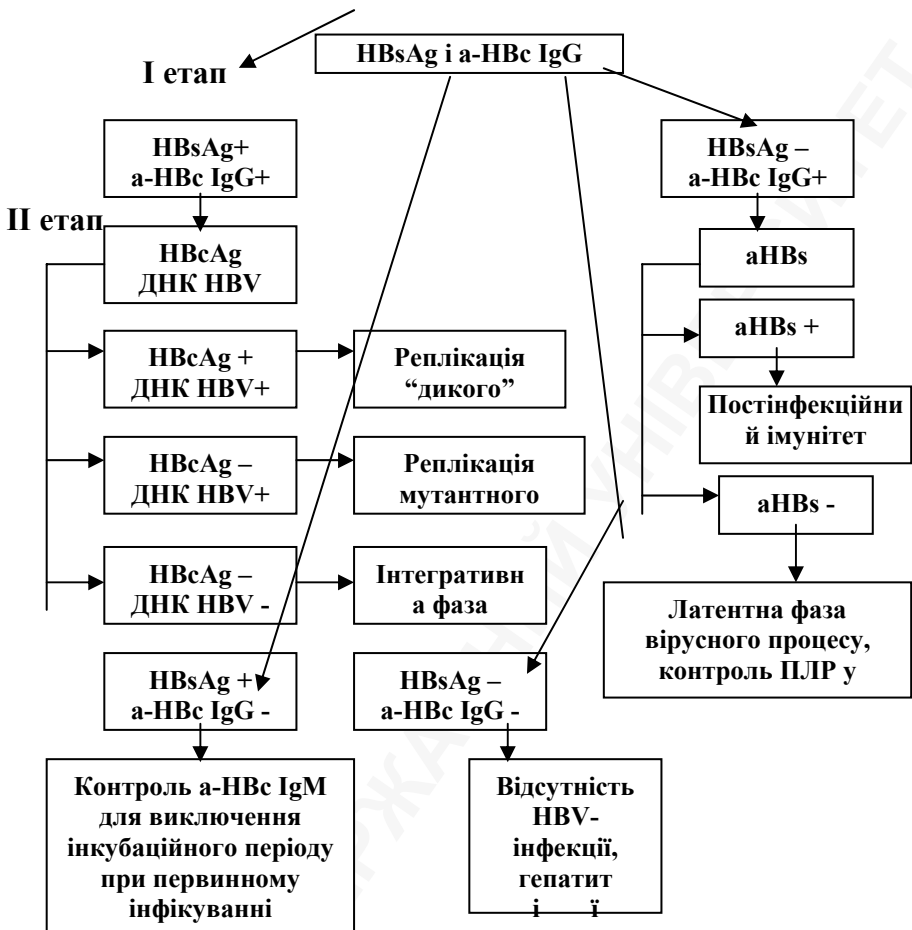
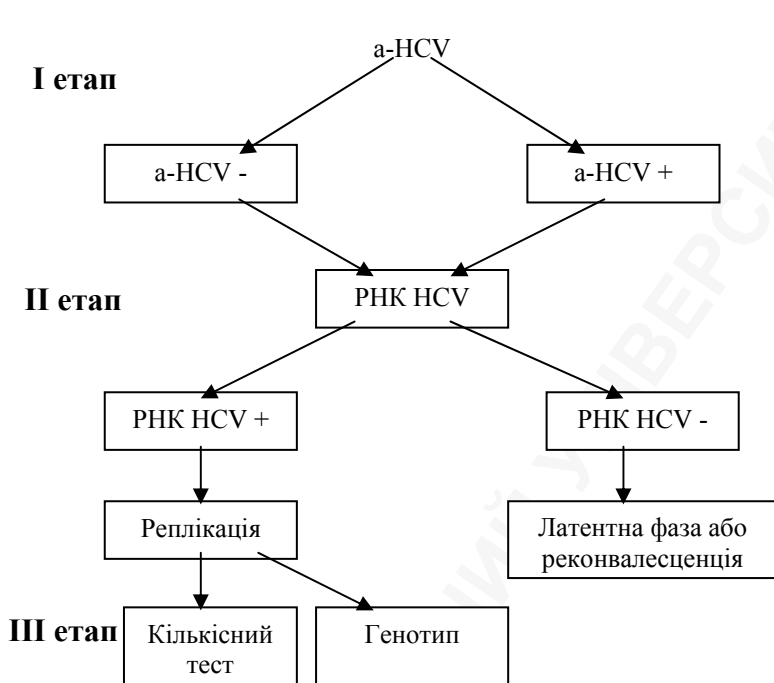


Рисунок 34 – Схема етапів визначення вірусних маркерів для діагностики HBV-інфекції (за Губерґріц Н.Г.)



**Рисунок 35 – Схема етапів визначення вірусних маркерів для діагностики HCV-інфекції**

### **7.7 Інші додаткові методи діагностики**

#### **Пункційна біопсія печінки**

Пункційна біопсія є “золотим стандартом” діагностики захворювань печінки. За метою розрізняють товстоголкову біопсію (для гістологічного дослідження) і тонкоголкову (для цитологічного).

Тонкоголкова біопсія менше травматична, але для адекватності результату необхідна чітка візуалізація вогнища, яке підлягає діагностиці (кіста, абсцес, гемангіома, пухлина тощо). Частіше за все для його локалізації використовують

ультразвукове сканування, але можуть застосовуватися і комп'ютерна томографія, ангиографія. Для диференціальної діагностики дифузних захворювань печінки проводять товстоголкову біопсію. Частота ускладнень більша (кровотечі у 0,11% випадків, жовчний перитоніт у 0,04%), але використання методів візуалізації не має принципового характеру. Стандартний доступ після УЗД у восьмому-дев'ятому міжребер'ях по середній пахвовій лінії. Зразок тканини повинен бути завдовжки принаймні 2см і мати чотири порталних тракти. У нормі спостерігаються сталі структурні взаємовідносини між порталною і центральною зонами, при патології вони порушуються.

Хронічний гепатит залишається основним показанням для біопсії печінки, яка необхідна для встановлення діагнозу, контролю прогресування і особливо для оцінки ефективності лікування.

Ступінь активності хронічного гепатиту визначається за вираженістю цитолізу і запальних змін (інфільтрації) у печінці. За величиною розрізняють: дрібноосередкові (ступінчасті) некрози; мостоподібні некрози, які поєднують порталні тракти з центральними венами, порталні тракти поміж собою; мультилобулярні (зливні) некрози, які охоплюють дві і більше часточок. Некрози можуть бути у перипортальних зонах або всередині часточок. Усі варіанти некрозів з часом заміщуються сполучною тканиною з формуванням фіброзних септ, фіброзу порталних трактів, що є основним патогенетичним шляхом в еволюції хронічних гепатитів у цироз печінки. Окрім некрозів, у гепатоцитах реєструють різні варіанти дистрофії, зменшення вмісту глікогену. Лімфомакрофагальні інфільтрати також обмежуються порталними трактами або проникають усередину часточки.

Для оцінки ступеня активності хронічних гепатитів прийнята напівкількісна оцінка вираженості цитолізу, дистрофії гепатоцитів, інфільтрації за індексом гістологічної активності (ІГА) – індексом Knodell (табл. 18)

**Таблиця 18 - Складові компоненти індексу гістологічної активності (Knodell)**

Компонент	Діапазон цифрової оцінки, бали
Перипортальний некроз та мостоподібні некрози або без них	0 – 10
Внутрішньочасточкові фокальні некрози і дистрофія гепатоцитів	0 – 4
Інфільтрат у портальних трактах	0 – 4

ІГА від 1 до 3 балів свідчить про наявність мінімальної активності хронічного гепатиту; ІГА від 4 до 8 балів – слабо-виражений хронічний гепатит; ІГА від 9 до 12 балів – помірно виражений хронічний гепатит; ІГА від 13 до 18 балів – тяжкий (виражений) хронічний гепатит.

**Таблиця 19 - Система підрахунку балів із урахуванням фіброзу і порушень архітекτονіки**

Бал	Ступінь порушень	Характеристика
0	Зміни відсутні	—
1	Легкий	Розширення портальних трактів
2	Помірний	Портопортальні септи
3	Тяжкий	Мостоподібні зміни і деформація
4	Цироз	Цироз

При алкогольному ураженні печінки спостерігаються великокраплинна жирова інфільтрація, балонна дистрофія, тільця Мелюгрі (алкогольний гіалін), гігантські мітохондрії.

При внутрішньопечінковому холестазі виявляються білірубіностаз у гепатоцитах, “жовчні озера”, які відповідають розривам міжчасточкових жовчних протоків. Некроз не виражений.



Хвороби накопичення (Вільсона, Гоше, гемохроматоз, глікогенози, амілоїдоз) діагностуються на підставі виявлення у гепатоцитах відповідних речовин і сполук.

Медикаментозний гепатит характеризується еозинофілією, гранульомами, аутоімунними розетками, плазмоклітинними інфільтраціями, строкатою картиною.

Імуногістохімічні методи можуть допомогти у виявленні антигенів HAV, HBV, HCV, HDV, а також вірусів простого герпесу і цитомегаловірусів.

При застосуванні імунопереоксидазного методу в ядрах гепатоцитів виявляється дельта-антиген.

При підозрі на інші інфекційні ураження (туберкульоз, бруцельоз, сифіліс, лептоспіроз, мікози тощо) за показаннями треба використовувати відповідні барвники для підтвердження етіологічної ролі мікроорганізмів і проводити бактеріологічне дослідження отриманого зразка тканини.

Звісно, вірогідність дослідження залежить від кваліфікації патоморфолога і оснащення гістологічної лабораторії необхідними реактивами.

## **Рентгенографія**

Стандартні рентгенограми органів верхнього відділу черевної порожнини та методи дослідження з барієм не забезпечують достатньою інформацією. Обзорні рентгенограми можуть допомогти в оцінці розмірів печінки або виявленні асцити, але їх значення невеликі, за винятком виявлення кальцифікованих утворень (ехінококові кісти або гемангіоми). Методи дослідження з барієм дозволяють досить точно визначити варикозне розширення вен стравоходу при портальній гіпертензії, хоча його легше виявити при ендоскопії.

Холецистографія з появою ультрасонографії практично не застосовується. Не втратила свого значення ендоскопічна холангіопанкреатикографія. ЕРХПГ дозволяє діагностувати захворювання стравоходу, дванадцятипалої кишки і жовчних шляхів, дуоденальні дивертикули. Досить чітко виявляються рівень і причина обструкції жовчних шляхів. Метод особливо

цінний при підозрі на пухлину головки підшлункової залози або ампули дуоденального сосочка. Можливе проведення лікувальних маніпуляцій, наприклад, папілосфінктеротомії у хворих з холедохолітіазом. При розмірах каменя до 8 мм можливе його видалення через незмінений фатерів сосочок. Дослідження потребує дорогої апаратури і високої кваліфікації спеціалістів. Як запасний варіант, розглядається печінкова холангіографія.

Сучасні контрастні речовини і методи катетеризації забезпечують селективну ангіографію. Канюляція печінкової артерії або однієї з її гілок особливо допомагає при підозрі на судинні аномалії (наприклад, артеріовенозні вади розвитку) та деякі об'ємні утворення.

Радіоізотопне сканування виявляє вогнища діаметром більше 4 см. Знижене нерівномірне поглинання ізотопу печінкою свідчить про хронічні її захворювання.

З появою УЗД і КТ ізотопне сканування втрачає своє значення. Можливе застосування мічених  $^{99}\text{Tc}$  еритроцитів для діагностики кавернозної гемангіоми, для візуалізації жовчних шляхів використовують імінодіацетат.

Застосування термографії в діагностиці захворювань печінки може дати позитивні результати разом з іншими методами дослідження. Так, при виявленні ехонегативного вогнища при УЗС ТГ може допомогти в диференціації кісти і абсцесу – абсцес печінки дає локальне підвищення температури до  $0,8\text{-}2^{\circ}\text{C}$  у ділянці правого підребер'я. Також можлива зона гіпертермії при гострому запальному процесі жовчного міхура. Можливості методу краще реалізуються у худорлявих і дітей.

### **Комп'ютерна томографія (КТ)**

КТ дозволяє отримувати зображення печінки у вигляді послідовних горизонтальних зрізів. Традиційна КТ поступається спіральній КТ, особливо за якістю зображення дрібних судин. Діагностика пухлин більш ефективна. На результат менше впливають такі артефакти, як роздуті петлі кишечника і

огрядність хворого, післяопераційні пов'язки. Недоліками КТ є висока вартість і променеве навантаження. КТ виявляє дифузні зміни печінки внаслідок цирозу, жирової інфільтрації і накопичення заліза. Добре візуалізуються форма, структурні аномалії, нерівний контур судин. Виявляються об'ємні утворення діаметром більше 1 см. Чутливість КТ відносно метастазів більша, ніж УЗД (відповідно 59 і 17%), особливо за умови введення контрастної речовини в селезінкову або верхню брижову артерію – комп'ютерна артеріоportoграфія. Томограми дозволяють ретельно дослідити анатомічні взаємовідносини органів черевної порожнини на рівні зрізу. Для хірурга КТ відіграє більш важливу роль, ніж УЗД, оскільки дозволяє вивчити анатомію печінки перед її резекцією, визначити сегментарну локалізацію патологічного процесу. Але у діагностиці кіст, каменів жовчовивідних шляхів перше місце посідає метод УЗД.

### **Магнітно-резонансна томографія (МРТ)**

МРТ – найдорожчий скануючий метод діагностики. Його можливості у виявленні патологічних змін дорівнюють можливостям КТ, але розрізняльна здатність МРТ менше. Виявлення вогнищ розмірами менше 1см утруднене.

Метод базується на різниці магнітних властивостей молекул у різних типах клітин і тканин при дії поля великого магніту. Променевого навантаження немає, але МРТ не застосовується у пацієнтів з кардіостимуляторами і магнітними матеріалами в організмі та у вагітних.

Добре візуалізуються судини печінки, біліарний тракт і для цього, що дуже важливо, контрастування не потрібне. Здатність виявлення кіст, гемангіом, первинних та метастатичних пухлин корелює з КТ.

## **Допплерівське ультразвукове дослідження**

Допплерівське УЗД дозволяє визначити напрям кровотоку в судині за різницею між частотою ультразвукового сигналу з датчика і частотою відбитого від судини сигналу. Для кожної із судин печінки – печінкової вени, печінкової артерії та ворітної вени – характерний притаманний тільки їй доплерівський сигнал. Метод застосовують при підозрі на блок печінкової вени, тромбоз печінкової артерії і ворітної вени. При портальній гіпертензії можна визначити напрямок кровотоку по ворітній вені та наявність портокавальних шунтів. Сплощення доплерівської хвилі кровотоку по печінкових венах характерне для цирозу печінки. При об'ємних процесах можна диференціювати васкуляризацію пухлин, гемангіом.

### **Вибір методу**

Вибір методу візуалізації гепатобіліарної системи визначається наявною апаратурою і поставленою задачею. Радіоізотопне сканування витиснене УЗД і КТ, які перевершують його за чутливістю та інформативністю. При більшості захворювань печінки обстеження починають з УЗД, яке є методом вибору в руках досвідченого фахівця. При неоднозначності отриманих даних їх можна уточнити за допомогою КТ.

При багатьох патологічних процесах КТ і МРТ перевершують УЗД за інформативністю, але вартість їх велика, доступність обмежена.

## **7.8 Біохімічні дослідження**

Біохімічні дослідження потрібні для виявлення хвороби, діагностичного пошуку, оцінки тяжкості ураження, прогнозування і здійснення контролю за ефективністю лікування. Чим більше проводиться необгрунтованих аналізів, тим більше шансів виявити незначні відхилення біохімічних

показників, які утруднюють процес діагностики. Слід обмежуватися невеликою кількістю простих досліджень, які мають високу діагностичну цінність.

До найбільш поширених показників, що використовуються при обстеженні хворих на жовтяницю, відносять трансамінази, лужну фосфатазу, білірубін, глутамінтрансферазу.

## **Білірубін**

Рівень білірубину в сироватці підвищується як при печінково-клітинних, так і при холестатичних ураженнях. Кон'югована гіпербілірубінемія при підвищенні рівня як прямого, так і непрямого білірубину свідчить про порушення секреції жовчі, а некон'югована відбиває порушення процесу кон'югації. Останнє трапляється при обмеженій кількості процесів, у тому числі при таких позапечінкових захворюваннях, як гемолітична анемія і неефективний еритропоез (підвищення пігментного навантаження), а також при хворобах печінки, наприклад синдромі Жильбера або відносно рідкому синдромі Криглера-Найяра. При більшості хвороб печінки і жовчних шляхів розвивається кон'югована гіпербілірубінемія. Фракціонування білірубину не дозволяє розрізнити холестаза, обумовлений паренхіматозним захворюванням, і холестаза при хворобі жовчних шляхів.

Важливо досліджувати кал хворих на жовтяницю. Знебарвлений кал свідчить про холестатичний варіант жовтяниці, але може також траплятися при паренхіматозних ураженнях. При гемолітичній жовтяниці колір калу звичайний.

У сечі білірубін виявляється при його переході у водорозчинну форму, тобто у кон'югованій формі. Білірубінурія з'являється на початковій стадії жовтяниці і може бути виявлена ще до її клінічних проявів. Уробіліноген – продукт бактеріального метаболізму білірубину в кишечнику, який реабсорбується з нього і секретується з сечею. При повній

обструкції жовчних проток блокується вихід білірубину в кишечник і з сечі зникає уробіліноген. Визначення його кількості у сечі за методом Уотсона дозволяє диференціювати обструкцію жовчної протоки від паренхіматозного процесу, але у цей час з цією метою використовують більш прогресивні методи.

## **Трансамінази**

Аланінамінотрансфераза (АлАТ) і аспаратамінотрансфераза (АсАТ) є найбільш корисними індикаторами гепатоцелюлярних порушень. На відміну від АлАТ, яка міститься у першу чергу в печінці, АсАТ входить до складу багатьох тканин, у тому числі міокарда, скелетних м'язів, нирок, мозку і тому дещо менше специфічна для хвороб печінки.

Особливо високий рівень трансаміназ (25–50 норм) виявляється при некрозі печінки внаслідок тяжкого вірусного гепатиту, при токсичних ураженнях печінки або тривалому судинному колапсі. Менший рівень ферментів (5 – 10 – 20 норм) визначають при м'якій формі вірусного гепатиту, бактеріальних гепатитах, а також при дифузних і вогнищевих ураженнях печінки (хронічний гепатит, цироз, метастази). Однак абсолютні рівні трансфераз погано корелюють з тяжкістю процесу і прогнозом, тому корисно регулярно їх вимірювати. При алкогольному гепатиті виявляється незначне підвищення цих ферментів (менше 5 – 8 норм), причому більше підвищення АсАТ (коефіцієнт АсАТ/АлАТ збільшується до двох).

Мінімальна ферментемія і при обструкції жовчних шляхів. Більш виражене підвищення рівня означає розвиток холангіту з подальшим некрозом гепатоцитів.

## **Лужна фосфатаза (ЛФ)**

У сироватці міститься декілька форм ЛФ. Виробляється вона у печінці, кишечнику, плаценті, кістковій тканині. За відсутності хвороб кісток і вагітності підвищення рівня ЛФ звичайно відображає порушення функції жовчних шляхів і є маркером холестазу. Найбільш значно (до 3 – 4 норм) її рівень підвищується при позапечінковій обструкції або при внутрішньопечінковому (функціональному) холестазі, наприклад, при медикаментозному ураженні або при первинному цирозі. Підвищення активності ЛФ спостерігається іноді при первинних та метастатичних пухлинах печінки, навіть за відсутності жовтяниці і ураження кісток. Підвищення активності ЛФ при нормальному рівні білірубину сироватки відмічається і при інших інфільтративних і вогнищевих ураженнях печінки, наприклад, при амілоїдозі, абсцесах, лейкозах або гранульомах. Зазвичай її рівень корелює з активністю ГГТП.

## **Гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП)**

Активність ГГТП підвищується при холестатичних і паренхіматозних ураженнях. При холестазі таке зростання корелює з підвищенням активності ЛФ і підтверджує гепатобіліарне походження ЛФ. ГГТП при метастатичних пухлинах підвищується частіше, ніж ЛФ.

Ізольоване збільшення активності ГГТП відмічається у людей, які зловживають алкоголем, навіть за відсутності грубих уражень печінки.

Скринінгове дослідження активності ГГТП дозволяє виявити групу людей, які зловживають алкоголем, хоча у третини з них ГГТП у нормі.

## **Білки сироватки**

При значному ураженні печінки у сироватці може знижуватися рівень альбуміну, фібриногену та інших білків, які синтезуються виключно гепатоцитами. Гамма-глобуліни синтезуються плазматичними клітинами і при хронічних гепатитах та цирозі їх концентрація збільшується внаслідок синдрому активності.

Печінка синтезує 6 факторів згортання. При тяжких захворюваннях печінки процеси коагуляції порушуються. Їх аномалію можна ефективно виявити за рахунок протромбінового часу, індексу і часу згортання та кровотечі.

Підвищення рівня аміаку свідчить про порушення шляхів синтезу сечовини, якими печінка детоксифікує аміногрупи. У хворих на цироз часто виявляють гіперамоніємію різного ступеня і печінкову енцефалопатію.

Як внутрішньо-, так і позапечінковий холестаза може супроводжуватися підвищенням рівнів холестерину і фосфоліпідів.



**Таблиця 20 - Основні показники при найбільш частих захворюваннях, які проявляються жовтяницею**

Симптоми / Вид патології	Камені в загальній жовчній протоці	Рак області дуоденального сосочка	Гострий вірусний гепатит	Холестатична медикаментозна жовтяниця
1	2	3	4	5
Анамнез	Диспепсія, попередні коліки	Без особливостей	Часто свідчить про контакт з хворими, ін'єкції, переливання крові	Приймання ліків
Біль	Постійний в епігастральній ділянці, жовчні коліки; можлива відсутність болю	Постійний в епігастральній ділянці, в спині; можлива відсутність болю	“Важкість” в ділянці печінки; можлива відсутність болю	Біль відсутній
Свербіння	Можливо	Характерно	Можливо	Характерно
Швидкість розвитку жовтяниці	Розвивається швидко	Розвивається повільно	Розвивається швидко	Розвивається швидко
Особливості жовтяниці	“Флюктуюча” або постійна	Розвивається здебільшого,	Розвивається швидко,	Виражена у різних ступенях,
		але не завжди	потім повільно зменшується в міру одужання	звичайно помірна

Продовження таблиці 20

1	2	3	4	5
Зменшення маси тіла	Невелике або помірне	Прогресуюче	Невелике	Невелике
Алергічні прояви	Часто у огрядних жінок	Старше 40 років	У молодих осіб	Часто у жінок похилого віку, у хворих з психозами
Вираженість жовтяниці	Помірна	Значна	Різна	Різна, інколи супроводжується висипаннями
Асцит	Немає	Рідко при метастазах	При тяжких або тривалих перебігах	Немає
Печінка	Збільшена, дещо болюча	Збільшена, неболюча	Збільшена, болюча	Дещо збільшена
Жовчний міхур	Не пальпується	Пальпується інколи	Не пальпується	Не пальпується
Болючість в ділянці жовчного міхура	Значна	Відсутня	Відсутня	Відсутня
Селезінка	Не пальпується	Інколи пальпується	У 20% хворих пальпується	Не пальпується
Температура тіла	Підвищена	Рідко	Підвищена тільки на початку хвороби	Підвищена на початку хвороби
Кількість лейкоцитів у крові	Збільшена або нормальна	Збільшена або нормальна	Зменшена	Нормальна

## Продовження таблиці 20

1	2	3	4	5
Лейко-цитарна формула	Підвищений процент поліморфно-ядерних нейтрофілів	-	Збільшена кількість лімфоцитів	Еозинофілія з початком захворювання
Кал (колір)	Періодично світлий	Світлий	Різний, від білого до темного	Світлий
Прихована кров	Немає	Рідко	Немає	Немає
Сеча: уробіліноген або уробілінів	+	-	Відсутність на початку захворювання, з'являється потім	Відсутність на початку захворювання
Рівень білірубіну в сироватці, мкмоль/л	Звичайно 50 - 170	Неухильне підвищення до 250 -500	Залежить від тяжкості хвороби	Різний
Активність ЛФ	Більше ніж у 3 рази вище норми	Більше ніж у 3 рази вище норми	Менше ніж у 3 рази вище норми	Більше ніж у 3 рази вище норми
Активність АЛАТ, АсАТ	Менше ніж у 5 разів вище норми	Менше ніж у 5 разів вище норми	Більше ніж у 10 разів вище норми	Більше ніж у 5 разів вище норми
Комп'ютерна томографія та ультразвукове дослідження	Камені у жовчних шляхах; можливе розширення жовчних шляхів	Розширення жовчних шляхів; можливе об'ємне утворення	Спленомегалія	Норма

**Таблиця 21 - Алгоритми апаратного дослідження за наявності жовтяниці ( за Adrian Dixon, 1998 )**

Клінічна проблема	Дослідження	Рекомендація	Коментар
1	2	3	4
<i>Загальні абдомінальні проблеми</i>			
Гострий біль у животи (що потребує госпіталізації та, можливо, хірургічного втручання)	РГ ЧП + РГ ГК стоячи	Показано	Згідно з місцевими установками, РГ ГК стоячи (для виявлення газу та ін.) звичайно достатня. РГ ЧП стоячи не показана. Можлива КТ
Пальпується утворення	РГ ЧП	Не показано	
	УЗД	Показано	Звичайно вирішує проблеми, надійне дослідження у худих, у правому верхньому квадранті і в тазу
	КТ	Показано	Альтернатива для виключення утворень, особливо у повнотілих
<i>Печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза</i>			
Метастази у печінці?	УЗД, КТ або МРТ	Показано спеціальне дослідження	Більшість метастазів буде виявлено при УЗД, що також дозволяє проведення біопсії. УЗД повинно бути початковим дослідженням, але метастази можуть бути такої ж ехогенності, як паренхіма, тобто можуть бути пропущені. Отже КТ/МРТ використовуються при сумнівному

Продовження таблиці 21

1	2	3	4
			або нормальному УЗД, якщо необхідне повне стадіювання або передбачається резекція печінки. МРТ використовується все частіше. ІД при цій клінічній проблемі більше не використовується
Гемангіома печінки ? (При УЗД )	МРТ або КТ	Показано	Методи надійно показують характерні риси гемангіом та багато інших поодиноких утворень печінки
	ІД (мічені еритроцити)	Спеціальне дослідження	У наш час потребується рідко
Жовтяниця	УЗД	Показано	Чутливе при розширенні жовчних проток. Але розширення може бути незначним на ранній стадії обструкції та при склерозивному холангіті. Виявляє камені, більшість захворювань печінки, рівень та причину будь-якої обструкції холедоха. Обговорити подальше дослідження (КТ, ЕРХПГ, МРХПГ та ін. ) з променевим діагностом
Захворювання жовчних проток? (Наприклад, камені )	РГ ЧП	Рутинно не показане	РГ виявляє тільки близько 10% каменів
	УЗД	Показано	Дозволяє досліджувати також інші органи. Холецистографія тепер потребується рідко (наприклад,

Продовження табл. 21

1	2	3	4
			погана візуалізація при УЗД)
			КТ/ ендоскопія може знадобитися для подальшого розмежування. Зростаюча цікавість до МРХПГ
	ІД	Спеціальне дослідження	Біліарна сцинтиграфія показує обструкцію міхурової протоки при гострому холециститі. Також вигідне дослідження при хронічному холециститі
Гострий панкреатит	РГ ЧП	Рутинно не показано	Тільки при сумнівному діагнозі, коли РГ ЧП необхідна для виключення інших причин гострого болю в животі (див. вище). Гострий панкреатит може перебігати на фоні хронічного, внаслідок чого помітне звапнення
	УЗД	Показано	Показати камені в жовчному міхурі та простежити розвиток псевдокіст, особливо у худих
	КТ	Рутинно не показано	У резерві для клінічно тяжких випадків (оцінити ступінь некрозу), за відсутності поліпшення від лікування або невизначеності з діагнозом. Окремі центри використовують МРТ, особливо при вірогідності повторних досліджень

Продовження таблиці 21

1	2	3	4
Хронічний панкреатит	РГ ЧП	Показано	Виявити звапнення
	УЗД або КТ	Показано	УЗД може бути достатнім. КТ краще покаже зневапнення
	ЕРХПГ або МРХПГ	Спеціальне дослідження	ЕРХПГ показує морфологію проток, при ризику гострого панкреатиту. МРХПГ
Пухлина підшлункової залози?	УЗД КТ	Показано Показано	Особливо у худих та при утвореннях у голівці і тілі. Зростаюче використання ендоскопічного та лапароскопічного УЗД. КТ ( або МРТ ) краще у повнотіліх і при сумнівному УЗД або за необхідності повного стадіювання. РХПГ/ МРХПГ можуть бути також показані
Інсулінома?	Візуалізація	Спеціальне дослідження	При переконливих біохімічних тестах. Зростаюча роль МРТ, хоча КТ в артеріальній фазі – багатofункціональний метод. Багато центрів хочуть мати 2 позитивних дослідження перед хірургією (з КТ/ІД/МРТ/ ангиографія ). Ендоскопічне та інтраопераційне УЗД також корисні

### Скорочення:

ІД – ізотопне дослідження;

МРХПГ – магніторезонансна холангіопанкреатографія;

ЕРХПГ - ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія;

РГ – рентгенографія;

УЗД – ультразвукове дослідження;

РГ ЧП – рентгенографія черевної порожнини;

РГ ГК – рентгенографія грудної клітки;

КТ – комп'ютерна томографія;

МРТ – магніторезонансна томографія.

Таблиця 22 - Біохімічні показники при деяких захворюваннях печінки

Показник	Гострий вірусний гепатит	Хронічний гепатит	Цироз печінки	Холестаз	Гемоліз	Синдром Жильбера	Метастази у печінку	Алкогольний гепатит
Біліру- бін: пр., непр.	↑↑	↑ - N	↑ - N	↑↑	N	N	N-↑	↑ - N
	↑	↑ - N	↑ - N	↑↑↑	↑↑	↑	N-↑	↑ - N
АлАТ	↑↑↑	↑ - ↑↑	↑ - N	↑ - N	N	N	N-↑	↑ - N
АсАТ	↑↑↑	↑ - ↑↑	↑ - N	↑ - N	N	N	N-↑	↑↑
ЛФ	N-↑	N-↑	N	↑↑↑	N	N	↑	↑
Холе- стаз	N-↑	N-↑	N- ↓	↑↑	N	N	N	↑
<b>ГГТ</b>	↑	N-↑	↑ - N	↑↑↑	N	N	↑↑	↑↑↑
ЛДГ	↑	N	↑	N	N	N	↑↑	N
Аль- бу- мін	↓ - N	↓ - N	↓	N	N	N	↓ - N	N-↓
γ-Гло- булін	N	↑	↑	N	N	N	↑	N



## **Алгоритм обстеження при гострих вірусних гепатитах**

### **Обов'язкові:**

1 Біохімічне дослідження: вміст загального білірубіну в сироватці крові і його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, показники тимолової проби, протромбіновий індекс, коагулограма.

2 Маркери: ВГА - anti-HAV IgM;

ВГВ - HBsAg, HBeAg, anti-HBe і anti-HBs IgM, anti-HBc IgM, дослідження ДНК вірусу методом ПЛР;

ВГЕ - визначення геному ВГЕ методом ПЛР за наявності тест-систем і anti- VHE IgM;

ВГС - маркери HCV: методом ПЛР виявлення в крові хворого RNA, anti- HCV IgM- методом ІФА.

Слід враховувати можливу коінфекцію, суперінфекцію іншими вірусами, особливо у наркоманів (HCV+HBV, HCV+HDV, HCV+HBV+HDV). У таких випадках необхідно проводити дослідження маркерів цих гепатитів.

3 Клінічний аналіз крові розгорнутий.

4 Дослідження сечі на наявність уробіліну і жовчних пігментів.

### **Додаткові:**

УЗД органів черевної порожнини.

Інші дослідження призначаються індивідуально.

## **Алгоритм обстеження при хронічних вірусних гепатитах**

### **Обов'язкові:**

1 Біохімічне дослідження: концентрація загального білірубіну сироватки крові і його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, показники тимолової проби, загальний білок і білкові фракції, протромбіновий індекс, коагулограма.

2 УЗД органів черевної порожнини.

3 ВГВ: DNA HBV, HBsAg, HBeAg, anti-HBe, IgM і G, anti-HBcor; anti-HCV, anti-HDV з метою диференціального діагнозу і встановлення коінфекції.

ВГС: RNA HCV; anti-HCV IgM і IgG: маркери ВГВ - HBsAg, anti-HBcor IgM і IgG, anti-HDV, anti-HBe, DNA HBV.

ВГД: HBsAg, anti-HDIgM, anti-HBcor IgM.

4 Розгорнутий клінічний аналіз крові.

5 Мікробіоценоз кишечника.

6 Пункційна біопсія печінки.

### **Алгоритм обстеження при гемолітичній жовтяниці**

#### **Обов'язкові:**

- 1 Клінічний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, тромбоцити).
- 2 Осмотична резистентність еритроцитів.
- 3 Біохімічне дослідження (білірубін та його фракції, білок, вміст заліза, АлАТ, АсАТ).
- 4 УЗД.
- 5 Дослідження на маркери вірусів гепатитів В та С.

#### **Додаткові:**

- 1 Коагулограма.
- 2 Час згортання, кровотечі, протромбіновий індекс.
- 3 Стерильна пункція.
- 4 КТ.

### **Алгоритм обстеження при механічній жовтяниці**

#### **Обов'язкові:**

- 1 Клінічний аналіз крові (лейкоцити, формула, ШОЕ).
- 2 Біохімічне дослідження (білірубін та його фракції, білок, холестерин,  $\beta$ -ліпопротеїди, АлАТ, АсАТ, ЛФ, амілаза, ГТФ).
- 3 УЗД.
- 4 ФГДС з оглядом фатерова соска.
- 5 Ro – графія ШКТ з дуоденальним вікном.
- 6 Консультація хірурга.

### Додаткові:

- 1  $\alpha$  – Фетопротейн.
- 2 Са 19-9.
- 3 КТ.
- 4 Допплерографія.

## Лабораторні константи Система крові

Таблиця 23 - Периферична кров (гемограма)

Показник	Одиниця	Одиниця СІ
Гемоглобін: чоловіки	13-17,5 г %	130-175 г/л (2,02-2,71 ммоль/л)
жінки	12-16 г %	120-160 г/л (1,86-2,48 ммоль/л)
Еритроцити: чоловіки	4,0-5,6 млн. в 1 мкл	$4,0 \times 10^{12}$ - $5,6 \times 10^{12}$ /л
жінки	3,4-5,0 млн. в 1 мкл	$3,4 \times 10^{12}$ - $5,0 \times 10^{12}$ /л
Кольоровий показник	0,86 - 1,1	0,86 - 1,1
Лейкоцити: чоловіки	4300-11300 в 1 мкл	$4,3 \times 10^9$ - $11,3 \times 10^9$ /л
жінки	3200-10200 в 1 мкл	$3,2 \times 10^9$ - $10,2 \times 10^9$ /л
Тромбоцити	180000-320000	$180 \times 10^9$ - $320 \times 10^9$ /л
Ретикулоцити	2-12 %	0,5-1,2 %
ШОЕ: чоловіки	1-14 мм/г	
жінки	2-20 мм/г	
Гематокрит: чоловіки	45-54 %	
жінки	36-42 %	

Кількість лейкоцитів змінюється протягом доби (максимум у вечірні години): підвищення відбувається після м'язової роботи, емоційного напруження, вживання білкової їжі, при швидкій зміні температури навколишнього середовища.

**Таблиця 24 - Тромбоцитограма**

Тромбоцити: юні	<b>4%</b>
зрілі	<b>81%</b>
старі	<b>5%</b>
подразнення	<b>3%</b>
дегенеративні	<b>2%</b>
вакуолізовані	<b>5%</b>

**Таблиця 25 - Лейкоцитарна формула**

Клітина	Відсоток	Кількість клітин, тис., в 1 мкл крові	Одиниця СІ
Мієлоцити	<b>0</b>	<b>0</b>	
Метамієлоцити	<b>0</b>	<b>0</b>	
Нейтрофіли:			
паличкоядерні	<b>1-6</b>	<b>40-300</b>	<b>0,04-0,3x10<sup>9</sup>/л</b>
сегментоядерні	<b>42-72</b>	<b>2000-5500</b>	<b>2-5,5x10<sup>9</sup>/л</b>
Еозинофіли	<b>0,5-5</b>	<b>20-300</b>	<b>0,02-0,3x10<sup>9</sup>/л</b>
Базофіли	<b>0-1</b>	<b>0-65</b>	<b>0-0,065x10<sup>9</sup>/л</b>
Лімфоцити	<b>19-37</b>	<b>1200-3000</b>	<b>1,2-3x10<sup>9</sup>/л</b>
Моноцити	<b>3-11</b>	<b>90-600</b>	<b>0,09-0,6x10<sup>9</sup>/л</b>

Найбільш низькі показники вранці, максимальні - вночі.

**Таблиця 26 - Еритрограма**

Еритроцит	Одиниця
<b>1</b>	<b>2</b>
Осмотична стійкість еритроцитів:	
максимальна	0,34-0,32 %
мінімальна	0,48-0,46 %
У свіжій крові в середньому	0,20-0,40 %
В інкубованій протягом доби	0,20-0,65 %
Середній об'єм еритроцита	76-96 мк 376-96 фл

### Продовження таблиці 26

1	2
Середній вміст гемоглобіну в 1 еритроциті	27-33,3 пг 0,42-0,52 ммоль/ер.
Середня концентрація гемоглобіну в 1 еритроциті	30-38% 4,65-5,89 ммоль/ер.
Діаметр еритроцита	5-6,9мкм-12,5% еритроцитів 7-8мкм-75% еритроцитів 8,1-9мкм-12,5% еритроцитів
фл - фентолітр ( $10^{-15}$ л)	

### Таблиця 27 - Система згортання крові та фібринолізу

Показник	Одиниця
1	2
Час згортання крові: венозної капілярної	5-10' Початок 30''-2' Закінчення 3-5'
Час кровотечі	Не > 4'
Тромбоеластографія: час реакції (R) час коагуляції(K) максимальна амплітуда (МА)	5-7' 3-5' 45-55
Час рекальцифікації плазми	60-120''
Толерантність цитратної плазми до гепарину: у 75% людей у 90% людей	10-16' 10-14' 10-16'
Толерантність плазми оксалатної до гепарину	7-15'
Толерантність плазми до протейнсульфату	7-19'
Протромбіновий (тромбопластиновий) час капілярної крові	93-107%
Протромбіновий (тромбопластиновий) час плазми	Індекс 90-105% або 10-20''
Антитромбінова активність	90-110%
Споживання протромбіну	80-100%
Фібринолітична активність плазми	3-4 г

Продовження таблиці 27

1	2
Фібриноген плазми: ваговий метод колориметричний метод за Рутбергом	200-400 мг % (2-4г/л)
	250-300мг % (2,5-3г/л)
	8-13мг/мл (8-13г/л)
Фібриноген В плазми	Не визначається
Фібринолізуєчий фактор (XIII)	40-50 ОД
Тест генерації тромбопластину (плазми, тромбоцитів, сироватки)	7-12 ОД
Концентрація фактору II (протромбіну)	85-110%
Концентрація фактору V (проакцелерину)	85-110%
Концентрація фактору VIII	80-100%
Концентрація фактору X	60-130%
Концентрація фактору VII	65-155%
Продукти деградації фібрину	Негативна реакція
Частковий активований тромбопластиновий час	35-50с
Розчинні комплекси фібриномеру в плазмі	0,35 - 0,47 ОД
Адгезивність тромбоцитів	25-55%
При стимуляції АФД: час агрегації час дезагрегації	
	75-195'' 45-175''
У дужках - одиниці СІ	

**Таблиця 28 - Біохімічні аналізи крові. Білки та білкові фракції**

Показник	Одиниця	Одиниця СІ
Загальний білок сироватки	6,5-8,5г%	65-85г/л
Альбуміни	4-5г%	40-50г/л
Глобуліни	2-3г%	20-30г/л
Фібриноген	0,2-0,4г%	2-4г/л

**Таблиця 29 - Білкові фракції (електрофорез на папері)**

Показник	А.А.Пок- ровський (1969)	Ф.І.Кома- ров та ін. (1982)	В.Г. Колб та ін. (1976) (n=100)		
			відн. %	г%	СІ -г/л
Альбуміни	56,6-66,8	51-61,5	61,5 ± 0,7	4,97 ± 0,07	49,7 ± 0,7
Глобуліни					
α <sub>1</sub>	3 - 5,6	3,6 - 5,6	5,5 ± 0,21	0,45 ± 0,02	4,5 ± 0,2
α <sub>2</sub>	6,9 - 10,5	5,1 - 8,3	6,7 ± 0,20	0,56 ± 0,02	5,6 ± 0,2
β	7,3 - 12,5	9 - 13	9,2 ± 0,24	0,76 ± 0,02	7,6 ± 0,2
γ	12,8 - 19	15 - 22	16,8 ± 0,34	1,39 ± 0,03	13,9 ± 0,3

У крові міститься до 100 різних білкових компонентів; за допомогою електрофорезу на папері виділяють 5 фракцій: в агаровому гелі - 7 - 8; у крохмальному гелі - 16-18; методом імуноелектрофорезу - близько 30 фракцій.

### Диспротеїнемічні тести

Проба Вельтмана - 0,4 - 0,5 мл розчину Са (5-7-ма пробірки).

Сулемова проба - 1,6 - 2,2 мл дихлориду ртуті.

Тимолова проба - 0- 4 Од.

**Таблиця 30 - Залишковий азот та його компоненти**

Показник	Вміст		Відсоток азоту від усього залишкового азоту
	мг/100мл	одиниці СІ	
1	2	3	4
У сироватці крові			
Залишковий азот	20-40	7,06 - 14,1 ммоль/л	100
Сечовина	20-40	3,3 - 6,6 ммоль/л	50 (46-60)
Азот амінокислот	2,0-4,3	1,43- 3,07 ммоль/л	25
Сечова кислота	2 - 6,4	0,12-0,38 ммоль/л	4
Креатинін: чоловіки жінки	1-2 0,5-1,6	0,088-0,177ммоль/л 0,044-0,141	
Креатин: чоловіки жінки	0,2- 0,7 0,4-0,9	13-53 мкмоль/л 27-71 мкмоль/л	5 2,5
Аміак	0,03-0,06	21,4 - 12,8	
Залишкові небіл- кові речовини (поліпептиди, нуклеїди та ін.)			13
Ксантопротеїнова реакція	20 Од.		
Креатин: незбирана кров, плазма	3-4 мг% 1-1,5 мг%	229-305 мкмоль/л 76,3-114,5мкмоль/л	
Азот сечовини крові (сечовина - 2,14)	9-14мг%	3,18-4,94ммоль/л	

**Таблиця 31 - Вміст найважливіших амінокислот у плазмі крові (Збарський Б.І. та ін., 1972)**

Амінокислота	Вміст	
	мг%	мкмоль/л
1	2	3
Глікокол	2,8 - 3,0	
Аланін	3,2 - 5,6	359,0 - 628,3
Метіонін	0,3-0,5	20,1-33,6
Валін	2,2-3,2	188,1- 273,6
Лейцин	1,7 - 3,3	129,7 - 251,8
Ізолейцин	1,6 - 2,0	121,1 - 152,6
Тирозин	1,4-1,5	77,3- 82,8
Фенілаланін	1,4-1,9	84,7 - 114,9
Триптофан	1,0	49,0
Аргінін	1,6-3,0	91,8-172,2
Лізін	2,1-5,3	143,9-363,1
Глутамінова к-та	0,8-1,1	54,4-74,8
Глутамін	7,5-8,3	513,8 - 568,6
Пролін	2,6	222,2
Серин	1,16	110,4
Треонін	1,9-2,1	159,6-176,4
Гістидин	1,7-2,1	109,7-135,5
Цистеїн	2,0-3,0	166,6-249,9

**Таблиця 32 - Ліпідні компоненти плазми крові**

Ліпідна фракція	Вміст	
	одиниця	одиниці СІ
1	2	3
Загальні ліпіди <sup>1)</sup>	350-800 мг %	4,6-10,4 ммоль/л
Фосфоліпіди	150-380 мг %	1,95-4,9 ммоль/л
Ліпідний фосфор	6,1 - 14,5 мг %	1,97 - 4,68 ммоль/л
Нейтральні жири	0-200 мг %	
Тригліцериди (сироватки крові) <sup>2)</sup>	50-150 мг %	0,565 - 1,695 ммоль/л
Неестерифіковані жирні кислоти	20-50 мг %	0,71-1,75 ммоль/л
Вільні жирні кислоти	0,3-0,8 мекв/л	0,3 - 0,8 мкмоль/л
Загальний холестерин <sup>2)</sup>	120-250 мг %	3,11 - 6,48 ммоль/л
Вільний холестерин	40-90 мг % (30-40% загального)	від 1,04-2,33 ммоль/л



Ефіри холестерину	90-135 мг %	2,33 - 3,49 ммоль/л
α - Ліпопротеїди (25-30%) (ліпопротеїди високої щільності): чоловіки жінки	220 мг % 125- 425 мг % 250 - 650 мг %	2,2 г/л 1,25 - 4,25 г/л 2,5 - 6,5 г/л
β-Ліпопротеїди (65-75%)	300 - 450 мг %	3-4,5 г/л
(ліпопротеїди низької щільності)	35-55Од оптичної щільності (турбідиметричний метод)	
Примітки: 1 – Досліджують тільки натщесерце. 2 - Показник залежить від віку		

**Таблиця 33 - Вміст загального холестерину в сироватці крові залежно від віку**

Вік, роки	Вміст (Keys et al.,1950)		Вік	Вміст (Fredrickson et al.,1963)	
	мг %	ммоль/л		мг%	ммоль/л
20	101-189	2,6-4,9	0-19	120-230	3,1 - 5,9
30	108-218	2,8-5,7	21-29	120-240	3,1-6,2
40	128-237	3,3-6,2	30-39	140-270	3,6-7,02
50	145-270	3,8-7,02	40-49	150-310	3,9-8,06
60	165-258	4,3-6,7	50-59	160-330	4,2-8,9
70	129-246	3,4-6,4			

**Таблиця 34 - Склад та деякі властивості ліпопротеїдів сироватки крові**

Склад	Тип ліпопротеїдів			Хіло-мікрони
	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	
1	2	3	4	5
Відносна щільність	1063 -1210	1010-1063	1010-930	930
Молекулярна маса	180-380 тек	2200000	3-128 млн.	-
Всього білків, %	50-57	21-22	5-12	2
Всього ліпідів, %	43-50	78-79	88-95	98
Вільний холестерин, %	2-3	8-10	3-5	2
Естерифікований холестерин, %	19-29	36-37	10-13	4-5

Продовження таблиці 34

1	2	3	4	5
Фосфоліпіди, %	22-24	20-22	13-20	4-7
Холестерин (загальний):				
фосфоліпіди, %	1,0	2,3	0,9	1,1
тригліцериди, %	4-8	11-12	50-60	84-87

**Таблиця 35 - Компоненти вуглеводного обміну крові**

Показник	Одиниця	Одиниця СІ
Глікоген крові	12-21 мг %	
Сахар крові: метод Хагедорна-Ієнсена незбирана кров	80-120 мг % з них: 15-30 мг% -редукуючі речовини 55-95 мг % -глюкоза	4,44 - 6,66 ммоль   3,05-5,27 ммоль/л
Ортолуїдиновий метод: незбирана кров, плазма	60-100 мг % 60 -110 мг %	3,33 - 5,55 ммоль/л 3,33 - 6,1 ммоль/л
Глюкозооксидазний метод: незбирана кров, плазма та сироватка	56-94 мг % 55-100 мг %	3,10 - 5,21 ммоль/л 3,05 - 5,55 ммоль/л
Фруктоза	0,1-0,5 мг %	0,56 - 2,77 ммоль/л
Галактоза сироватки	2-17 мг %	0,11 - 0,94 ммоль/л
Молочна кислота	9-16 мг %	0,99 - 1,78 ммоль/л
Пірвиноградна кислота	0,4-0,8 мг <sup>0</sup> %	45,6 - 91,2 мкмоль/л
Ацетон	Відсутній	
β-Оксимасяна кислота	2,5-6 мг %	0,43 - 1,033 ммоль/л

**Таблиця 36 - Вуглеводвімісні білки та їх компоненти в крові**

Показник	Одиниці	Одиниця СІ
1	2	3
Глікопротеїди	120-160 мг %	1,2 - 1,6 г/л

Продовження таблиці 36

1	2	3
Гексози сироватки, пов'язані з білком	105-115 мг %	1,05 - 1,65 г/л
Турбідиметричний метод	0,13 - 0,20 Од оптичної щільності	
Сіалові кислоти	135-200 у.о. 62-73 мг % N-ацетилнейрамінової кислоти	2,0-3,36 ммоль/л
Показники пігментного обміну в крові		
Білірубін загальний	0,65 (0,5-1,2) мг %	11-12 (8,6-20,5) мкмоль/л
Білірубін зв'язаний	0,15 мг %	2,57 мкмоль/л
Білірубін вільний	0,5 мг % (75% від загального)	8,6 мкмоль/л
Показники мінерального обміну крові		
Кальцій сироватки	9-12 мг % (4,5-6 мекв/л)	2,25-3,0 ммоль/л
Магній сироватки крові	1,7-2,4 мг % (1,5-2,0 мекв/л)	0,7-0,99 ммоль/л
Іони хлору в сироватці	340-390 мг % (95-110 мекв/л)	95,9 - 109,9 ммоль/л
Неорганічний фосфор сироватки	2-4 мг% (1,2-2,3 мекв/л)	0,65 - 1,30 ммоль/л
Залізо сироватки	70-170 мкг %	12,5 - 30,4 мкмоль/л
Вільний трансферин	0,150-0,230 мг%	0,0015-0,0023 г/л
Загальний трансферин	0,300-0,400 мг %	0,0030 - 0,0040 г/л
Мідь сироватки	70-140 мкг %	11,02 - 22,04 мкмоль/л
Церулоплазмін	27±1,44 мг%	0,27 ±0,014 г/л
Калій: плазми	13,6 - 20,8 мг% (3,48 - 5,3 мекв/л)	3,48 - 5,3 ммоль/л
еритроцитів	305 - 374 мг% (77,8 - 95,7 мекв/л)	
Натрій: плазми	300-360 мг % (130,5-156,6 мекв/л)	
еритроцитів	31-50 мг % (13,48 - 21,75 мекв/л)	
Літій	0,35 - 1,4 мг% (0,5 - 2 мекв/л)	0,5 - 2 мкмоль/л

**Таблиця 37 - Показники кислотно-лужного стану крові**

Показник	Одиниця СІ
Концентрація іонів водню (рН): чоловіки жінки	7,36 - 7,42 7,37 - 7,42
Парціальний тиск CO <sub>2</sub> (рCO <sub>2</sub> ): чоловіки жінки	35,8 - 46,6 мм рт. ст. 32,5 - 43,7 мм рт. ст.
Буферні основи (ВВ)	44,9 - 51,9 мекв/л крові
Надлишок основ (ВЕ): чоловіки жінки	2,43 - 2,3 мекв/л крові 3,3 - 1,2 мекв/л крові
Стандартний бікарбонат (SB)	18,8 - 24,0 мекв/л плазми
Справжній бікарбонат (AB)	21,3-24,8 мекв/л плазми
Загальний CO <sub>2</sub>	21 - 26 мекв/л плазми

**Таблиця 38 - Активність ферментів крові**

Показник	Одиниця	Одиниця СІ
1	2	3
α -Амілаза сироватки крові	12-32 мг крохмалю (мг/г)	12-32 г/(г/л)
АсАТ	8-40 Од	0,1-0,45ммоль/(г/л)
АлАТ	5-30 Од	0,1-0,68 ммоль/(г/л)
ЛДГ загальна	0,8-4,0 мкм пірувата/(мл/г)	0,8-4,0 ммоль/(г/л)
ЛДГ сечовиностабільна	25-36% від загальної	
Холінестераза	160-340 мкм оцтової кислоти /(мл/г)	160-340 ммоль/(г/л)
Ліпаза	0,28 МО/л	
Лужна фосфатаза загальна	0,5-1,3 мкмоль неорг. фосфору/(мл/г)	
Ізоферменти ЛФ	До 20% загальної	
Кисла фосфатаза загальна	0,25-0,12 мкм неорг. фосфору/(мл/г)	
Трипсин	1-4 мкмоль/(мл/ хв)	60-240 мкмоль/(мл/г)
Фруктозо-1-фосфатальдолаза	0-1 Од	
Фруктозо-1,6-фосфатальдолаза	3-8 Од	

Продовження таблиці 38

1	2	3
Сорбітолдегідрогеназа	0-0,02 мкмоль/(мл/г)	
Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа	Негативна	
Креатинфосфокиназа загальна	10-110 МО	0,60-0,66 ммоль неорг.фосфору/(г/л)
Ізоферменти КФК: ВВ МВ ММ	Відсутній 4-6% від загальної 94-96% від загальної	

### Дослідження сечі

Об'єм сечі, мл/добу: новонароджені (1-2 дні) - 30-60; до року - 400-500; 1-3 роки - 500-600; 3-5 років - 600-700; 5-8 років - 650-1000; 8-14 років - 800-1400; дорослі жінки - 600-1600; дорослі чоловіки - 800-1800; у похилому віці - 250-2400.

Питома вага сечі: новонароджені - 1012; до року - 1002-1006; дорослі - 1008-1026. У пробі Зимницького максимальна питома вага сечі вище 1020, концентраційний індекс - 3,0.

pH сечі: новонароджені - 5,0-7,0; діти, дорослі - 4,5 - 8,0.

Клітинний склад сечі:

метод Нечипоренко: еритроцити <math>2 \times 10^6</math> /л,  
лейкоцити <math>4 \times 10^6</math> /л.

Метод Каковського-Аддіса: еритроцити -  $1-2 \times 10^6$ /добу, лейкоцити -  $2-4 \times 10^6$ /добу, циліндри до  $2 \times 10^4$ /добу.

Метод Амбурже: еритроцити до  $1,5 \times 10^2$ /хв, лейкоцити до  $2,5 \times 10^2$ /хв.

У полі зору: еритроцити - 0-2; лейкоцити - 0-3 (чоловіки), 0-6 (жінки і діти).

Циліндри: гіалінові - 0-1 у п.з.; еритроцитарні - не визначаються; лейкоцитарні - не визначаються; зернисті - не визначаються; воскоподібні - не визначаються; епітеліальні - не визначаються; жирові - не визначаються; змішані - не визначаються.

Кристали: присутні в сечі (урати в кислій сечі, фосфати - в лужній).

Бактеріурія - не  $>10^3$  в 1 мл.

## Дослідження ліквору

**Таблиця 39 - Порівняльне дослідження ліквору та плазми крові  
(за Richerich, Colombo, 1981)**

Показник, одиниця вимірювання	Спинномозкова рідина	Плазма крові
1	2	3
Колір	Прозора	Жовтувата
Кількість,мл	100-200	3000
pH	7,4-7,5	7,45-7,5
Тиск, см вод.ст.: діти	5-10	-
дорослі	7-20	-
Загальний білок, мг/л	200-400	65000
Альбуміни, мг/л	150-300	40000
Глобуліни, мг/л	40-90	25000
Фібриноген, мг/л	0	2000
Азот амінокислот, мг/л	16-27	44
Азот сечовини, мг/л	75-150	250
Сечова кислота, мг/л	5-26	40
Креатинін, мг/л	10-15	10
Глюкоза, мг/л	450-800	700
Холестерин, мг/л	0,6-5,0	2000
Білірубін, мг/л	2	8
Кальцій, мг/л	41-59	100
Неорганічний фосфат, мг/л	13-15	35
Натрій, ммоль/л	129-153	145
Калій, ммоль/л	2,06-3,86	4
Хлориди, ммоль/л	120-130	104

**ДОДАТОК А**  
**(обов'язковий)**

**Перелік і терміни спостереження, обстеження та критерії  
зняття інфекційних хворих з обліку (наказ МОЗ України №  
507 від 28.12.2002р.)**

Шифр МКХ – 10 – **V16.9, ВГВ (легка форма)**

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
<p>1 Щоденне спостереження лікаря (о). 2 Консультація інфекціоніста 1 раз на 7 днів (о). 3 Загальний аналіз крові (1 раз на 10 днів) (о). 4 Загальний аналіз сечі при госпіталізації, при виписуванні. 5 Кал на я/г, лямбліоз, опісторхоз, фасціольоз (о). 6 Кров на RW (о). 7 Кров на цукор. 8 Загальний білірубін, АсАТ, АлАТ, тимолова проба, 1 раз у 10 днів (о). 9 Маркери гепатитів В, С з дослідженням нуклеїнової кислоти (ДНК) вірусу методом ПЛР (о). 10 Протромбіновий індекс 1 раз на 7 днів (ф). 11 УЗД, ЕКГ (ф). 12 Флюорографія (о). 13 Огляд гінеколога (жінки) (о). 14 Огляд проктолога (чоловіки старші 45 років) (о)</p>	<p>1 Дієтотерапія. 2 Постільний режим - 10 днів. 3 Полівітаміни 15 днів. 4 Ферменти 5-7 днів. 5 Гепатопротектори з 10-го дня - 15 днів. 6 Жовчогінні з 15-го дня -15днів. 7 Пиття соків (березовий, яблучний), мінеральна вода. 8 Антигістамінні препарати – перші дні</p>	<p>1 Дієтотерапія – 6 місяців. 2 Обмеження фізичних навантажень. 3 Працевлаштування за необхідності</p>	<p>1 Термінове повідомлення. 2 Ізоляція хворого в окремій кімнаті з виділенням окремого посуду та індивідуальних засобів особистої гігієни. 3 Поточна і завершальна дезінфекція. 4 Динамічне спостереження за контактними до 12 міс. 5 Вакцинація контактних</p>

## Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
<p>II рівень:</p> <p>1 Термінове повідомлення.</p> <p>2 Консультація інфекціоніста.</p> <p>3 Призначення аналізів і лікування.</p> <p>4 Корекція лікування.</p> <p>5 Спостереження за контактними 6 міс</p> <p>III – стаціонарне лікування тяжких та середньотяжких форм</p>	<p>Одужання :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- клінічне (зниження явищ інтоксикації, жовтяниці, нормалізація розмірів печінки);</li> <li>- біохімічне (нормалізація активності АлАТ, білірубину, тимолової проби);</li> <li>- вірусологічне</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Погіршення стану.</li> <li>2 Наявність супутньої патології.</li> <li>3 Вагітність.</li> <li>4 Неприятливі матеріально-побутові умови.</li> <li>5 Хворі з соціально неблагополучних сімей.</li> <li>6 Декретований контингент.</li> <li>7 Діти.</li> <li>8 Бажання хворого.</li> <li>9 Неможливість налагодити щоденний огляд лікаря.</li> <li>10 Погіршення стану під час проведення лікування</li> </ol>	<p>Спостереження протягом 12 місяців у інфекційному відділенні поліклініки з повним клінічним, біохімічним (білірубін, активність АлАТ, тимолова проба), вірусологічним, імунологічним (HBsAg) обстеженням через 1, 3, 6, 12 місяців</p>



## Продовження додатка А

Фармакотерапія: **ВГВ (легка форма)**

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
А05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки. А 09 Засоби, що застосовуються у разі розладів травлення, ферменти. А 11 Вітаміни. А 13 Тонізуючі засоби	А 05 А Засоби, що застосовуються при патології біліарної системи. А 05 В Ліпотропні речовини. А 07 В Сорбенти. А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами. А 09 А Ферменти. А 11 В Комплексні вітаміни. А 11 G Препарати аскорбінової кислоти



## Продовження додатка А

### Шифр МКХ – 10 – В18.1, ХГВ (стадія інтеграції)

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
<p>1 Загальний аналіз крові 1 раз на місяць (о).</p> <p>2 Загальний аналіз сечі 1 раз на місяць (о).</p> <p>3 Кал на я/г, опісторхоз, фасціольоз (о).</p> <p>4 Маркери ВГВ.</p> <p>5 ДНК – полімеразна реакція (о).</p> <p>6 Загальний білірубін крові АСТ, протромбіновий індекс, тимолова проба 1 раз на місяць (о).</p> <p>7 Сечовина, креатинін, білки 1 раз на місяць (о).</p> <p>8 УЗД, ЕКГ (ф).</p> <p>9 Огляд гінеколога (жінки) 1 раз на рік (о).</p> <p>10 Огляд проктолога (чоловіки старші 45 р.) 1 раз на рік (о).</p> <p>11 Флюорографія 1 раз на рік (о).</p> <p>12 Огляд інфекціоніста 2 рази на місяць.</p> <p>13 Мікробіоценоз кишечника</p>	<p>1 Дієта №5 за Певзнером.</p> <p>2 Гепатопротектори (курсами, призначеними згідно з аналізами і станом хворого).</p> <p>3 Ферменти періодично.</p> <p>4 Індуктори інтерферону.</p> <p>5 Антиоксиданти.</p> <p>6 Пиття соків (березовий, яблучний), мінеральної води.</p> <p>7 Противірусні препарати (зефікс) - за показаннями.</p> <p>8 Препарати урсодезоксиколієвої кислоти</p>	<p>1 Дієтотерапія, наближена до столу № 5.</p> <p>2 Щадний режим.</p> <p>3 Обмеження фізичних навантажень, санаторно-курортне лікування, проведення періодичних курсів лікування з метою попередження загострення</p>	<p>Дотримання правил особистої гігієни. Обов'язкове інформування про захворювання при проведенні діагностично-маніпуляційного обстеження. Заборона бути донором. Саносвітня робота</p>

### Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
<p>II Термінове повідомлення. Консультація інфекціоніста. Призначення аналізів і лікування. Спостереження терапевта.</p> <p>III Надання висококваліфікованої консультативної та медичної допомоги, корекція лікування</p>	<p>Досягнення тривалої ремісії. Зниження активності процесу</p>	<p>Період загострення. Необхідність проведення профілактичного лікування. Перехід у стадію реплікації</p>	<p>Спостереження у інфекціоніста з проведенням 1 раз на квартал клінічного огляду. Проведення загальноклінічних (загальний аналіз крові, сечі), біохімічних аналізів (білірубін, АлАТ, тимолова проба, білки, про-тромбіновий індекс) та виявлення ДНК в ПЛР.</p> <p>Диспансерний нагляд не менше 2 років, за необхідності - протягом життя</p>

**Продовження додатка А**  
**Фармакотерапія ХГВ**

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
А 05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки. А 09 Засоби, що застосовуються у разі розладів травлення, ферменти. А 11 Вітаміни. А 13 Тонізуючі засоби	А 05 А Засоби, що застосовуються при патології біліарної системи. А 05 В Ліпотропні речовини. А 07 В Сорбенти. А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами. А 09 А Ферменти. А 11 В Комплексні вітаміни. А 11 б Препарати аскорбінової кислоти

### Продовження додатка А

Лікарські засоби (препарати вибору)	Добова доза, витрати на відвідування, процедуру	Тривалість призначення
1 Діста №5 2 Гепатопротектори (один з перелічених препаратів): - гепабене, - карсил, - силібор, - гепатофальк. 3 Ферменти: - мезим-форте, - креон, - панкреатин. 4 Індуктори інтерферону: - аміксин, - циклоферон. 5 Ліпотропні препарати. 6 Антиоксиданти	1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази  1 т. х 3 рази 1 к. х 3 рази 1 т. х 3 рази	Курси лікування і підбір препаратів згідно із станом хворого і результа- тами аналізів.  За потреби.  Згідно зі схемами

**Примітка.** Інші препарати призначаються відповідно до симптомів хвороби (анемія, болі, метеоризм), о – обов’язково; ф - факультативно

## Продовження додатка А

### Шифр МКХ – 10 – В15.9, ВГА (легка, середньотяжка та субклінічна форми)

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
<p>1 Загальний аналіз крові 2рази (о). 2 Загальний аналіз сечі 2рази (о). 3 Кров на цукор 1 раз (о). 4 Кров на RW. 5 Кров на білірубін, АсАТ, АлАТ, протромбіновий індекс. 6 Тимолова проба 1 раз на 10 днів. 7 Кал на я/г, лямблії, опісторхоз, фасціольоз (о). 8 Маркери гепатитів В, С, А (о). 9 УЗД (ф). 10 ЕКГ(ф). 11 Флюорографія (о). 12 Огляд акушера-гінеколога (жінки) (о). 13 Огляд проктолога (чоловіки старші 45 р.) (о). 14 Щоденне спостереження лікаря (о). 15 Консультація інфекціоніста 1 раз на 7 днів (о). 16 При погіршенні стану госпіталізація</p>	<p>1 Дієта №5а-10 днів за Певзнером, постільний режим 10 днів. 2 Полівітаміни 10 днів. 3 Ферменти 5-7 днів. 4 Сорбенти 5-7 днів. 5 Гепатопротектори з 10-го дня – 20 днів. 6 Жовчогінні з 15-го дня –15 днів. 7 Пиття соків (березовий, яблучний), мінеральні води. 8 Антигістамінні препарати</p>	<p>1 Дієта, стіл №5 за Певзнером. 2 Обмеження фізичних навантажень. Працевлаштування на легшу роботу за необхідності</p>	<p>1 Термінове повідомлення. 2 Ізоляція хворого в окремій кімнаті з виділенням окремого посуду та засобів особистої гігієни до 21 дня від початку жовтяничного періоду. 3 Динамічне спостереження за контактними 35 днів. 4 Поточна і остаточна дезінфекція. 5 Збирання випорожнень в горщик з подальшою їх дезінфекцією розчином хлорного вапна</p>

### Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
<p>II рівень - термінове повідомлення, консультація інфекціоніста, призначення аналізів і лікування, корекція лікування.</p> <p>III рівень - лікування при погіршенні стану, лікування тяжких форм. Висококваліфікована спеціалізована консультативна та медична допомога</p>	<p>Одужання клінічне (зменшення жовтяниці, інтоксикації, нормалізація розмірів печінки), біохімічне (нормалізація білірубину, АлАТ, АсАТ, тимолової проби)</p>	<p>1 Тяжкість стану.                  2 Наявність супутньої патології.                  3 Вагітність.                  4 Неприятливі матеріально-побутові умови.                  5 Хворі з соціально неблагополучних сімей.                  6 Діти.                  7 Бажання хворого.                  8 Декретований контингент</p>	<p>Протягом 6 місяців: клінічне, біохімічне обстеження через 1, 3, 6 місяців після виписування зі стаціонара. Клінічний огляд інфекціоніста, біохімічне обстеження крові на АлАТ, АсАТ, тимолову пробу</p>



## Продовження додатка А

Фармакотерапія: ВГА

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
А 05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки. А 09 Засоби, що застосовуються в разі розладів травлення, ферменти. А 11 Вітаміни. А 13 Тонізуючі засоби	А 05 А Засоби, що застосовуються в разі біліарної патології. А 07 В Ентеросорбенти. А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами. А 09 А Ферменти. А 11 В Комплексні вітаміни А. 11 G Препарати аскорбінової кислоти. А 13 А Тонізуючі засоби

## Продовження додатка А

Лікарські засоби (препарати вибору)	Добова доза, витрати на відвідування, процедуру	Тривалість призначення
Дієта №5а, №5. Режим, мінеральні води, соки.		
1 Полівітаміни.	1 драже х 3 рази	20 днів
2 Ферменти:		
- солізим,	1 т. х 3 рази	7 -10 днів
- мезим-форте,	1 т. х 3 рази	7-10 днів
- панкреатин,	1 т. х 3 рази	7 -10 днів
- креон.	1 к. х 3 рази	
3 Сорбенти:		№15
- ентеросгель,	1 ст. л.х3 рази	№15
- белосорб,	4 т. х 3 рази	№15
- карболен.	1 т. х 3 рази	з 10-го дня
4 Гепатопротектори:		
- карсил,	1 т. х 3 рази	1 міс.
- гепабене,	1 к. х 3 рази	1 міс.
- гепатофальк.	1 к.. х 3 рази	1 міс.
5 Жовчогінні: алохол		15 днів. з 15-го дня

**Примітка.** Один з наведених препаратів кожної групи препаратів - обов'язково; інші - факультативно

## Продовження додатка А

### Шифр МКХ – 10 – В18.2, ХГС (латентна фаза)

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
<p>1 Загальний аналіз крові 1 раз на місяць (о).</p> <p>2 Загальний аналіз сечі 1 раз на місяць (о).</p> <p>3 Кал на я/г, опісторхоз, лямблійоз, фасціольоз (о).</p> <p>4 РНК HCV - ПЛР (о).</p> <p>5 Анти HCV IgM, IgG.</p> <p>6 Загальний білірубін, АсАТ, АлАТ, тимолова проба, протромбіновий індекс 1 раз на місяць.</p> <p>7 Сечовина, креатинін, білки крові 1 раз на квартал (ф).</p> <p>8 УЗД (ф).</p> <p>9 ЕКГ (ф).</p> <p>10 Біоценоз кишечника.</p> <p>11 Огляд інфекціоніста 1 раз на місяць.</p> <p>12 Кров на цукор.</p> <p>13 Флюорографія 1 раз на рік.</p> <p>14 Огляд гінеколога (жінки) 1 раз на рік.</p> <p>15 Огляд проктолога (чоловіки старші 45 років) 1 раз на рік.</p> <p>16 Маркери гепатитів В і С</p>	<p>1 Дієта №5 за Певзнером.</p> <p>2 Гепатопротектори (курсами, призначеними виходячи з аналізів і стану хворого).</p> <p>3 Імуномодулятори.</p> <p>4 Антиоксиданти.</p> <p>5 Ферменти.</p> <p>6 Мінеральні і столові води типу Трускавецька, Нафтуся.</p> <p>7 Жовчогінні.</p> <p>8 Препарати урсодезоксихолієвої кислоти</p>	<p>1 Дієто-терапія.</p> <p>2 Обережний режим.</p> <p>3 Санаторно-курортне лікування.</p> <p>4 Обмеження фізичного навантаження.</p> <p>5 Працевлаштування за необхідністю</p>	<p>Дотримання особистої гігієни, обов'язкове повідомлення медпрацівників про хворобу при проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій. Заборона бути донором. Санітарно-освітня робота</p>

### Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
<p>II рівень - термінове повідомлення, консультація інфекціоніста, призначення аналізів і лікування, диспансерне спостереження.</p> <p>III рівень - надання висококваліфікованої спеціалізованої консультативної допомоги, лікування тяжких форм</p>	<p>Досягнення тривалої ремісії, зниження активності процесу</p>	<p>Період загострення, перехід у стадію реплікації</p>	<p>Спостереження у інфекціоніста з проведенням 1 раз на квартал клінічного огляду.</p> <p>Проведення загальноклінічних (загальний аналіз крові, сечі), біохімічних аналізів (білірубін, АлАТ, тимолова проба, білки), протромбіновий індекс та виявлення anti-HCV IgM та РНК-вірусу в ПЛР</p>

## Продовження додатка А

### Фармакотерапія ХГС (латентна фаза)

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
А 05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки. А 09 Засоби, що застосовуються у разі розладів травлення, ферменти. А 11 Вітаміни. А 13 Тонізуючі засоби. L 03 Імуномодулятори	А 05 А Засоби, що застосовуються при патології біліарної системи. А 07 В Сорбенти. А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами. А 09 А Ферменти. А 11 В Комплексні вітаміни. А 11 G Препарати аскорбінової кислоти. L 03 Імуномодулятори

## Продовження додатка А

Лікарські засоби (препарати вибору)	Добова доза, витрати на відвідування, процедуру	Тривалість призначення
1 Дієта. 2 Гепатопротектори: - гепабене, - гепатофальк, - есенціале. 3 Імуномодулятори: - аміксин. 4 Ферменти за показаннями: <b>- креон 1000.</b> 5 Вітаміни. 6 Мінеральні води типу Нафтуса, Свалява	1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази  згідно зі схемами  1 к. х 3 рази  1 драже 3 рази	Курси препаратів та їх підбір згідно зі станом хворого і результатами обстеження відповідно до схем і рекомендацій працівників центру. За необхідності 20 днів. 20-25 днів за необхідності

**Примітка.** Інші препарати призначаються відповідно до симптомів хвороби (анемія, болі, метеоризм), о – обов'язково, ф - факультативно

## Продовження додатка А

### Шифр МКХ – 10 – В18.1, ХГВ (стадія реплікації)

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
При виявленні вперше хворого госпіталізують в спеціалізований стаціонар для встановлення діагнозу, тактики лікування і адаптації до противірусної терапії			
1 Загальний аналіз крові 2 рази на місяць з ретикулоцитами (о). 2 Загальний аналіз сечі 1 раз на місяць (о). 3 Кал на я/г, лямблії, опісторхоз, фасціольоз (о). 4 Кров на білірубін АсАТ, АлАТ, тимолова проба (2 рази на місяць) (о). 5 ДНК HBV полімеразна реакція 1 раз на 3 місяці (о). 6 Ретикулоцити, тромбоцити 1 раз на місяць (о). 7 Білки крові, протромбіновий індекс, сечовина, креатинін 1 раз на місяць. 8 УЗД, ЕКГ (ф). 9 Огляд інфекціоніста 4 рази на місяць (о). 10 Мікробіоценоз кишечника. 11 Флюорографія 1 раз на рік. 12 Огляд гінеколога (жінки) 1 раз на рік. 13 Огляд проктолога (чоловіки старші 45 років). 14 Цукор крові	1 Дієта №5 за Певзнером. 2 Обмежувачий режим. 3 Противірусні препарати 1 т 1 раз на день 12 місяців. 4 Гепатопротектори. 5 Антиоксиданти. 6 Жовчогінні курсами при появі необхідності. 7 Мінеральні та столові води	1 Дієто-терапія. 2 Обмеження фізичних навантажень. 3 Переведення на легшу роботу. 4 Встановлення індивідуальних графіків роботи. 5 Санаторно-курортне лікування	Після виписування із стаціонара. Дотримання особистої гігієни, обов'язкове повідомлення медпрацівників про хворобу при проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій. Заборона бути донором. Вакцинація контактних

### Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
<p>Після адаптації до протівірусної терапії лікування на I та II рівнях.</p> <p>II - динамічне спостереження.</p> <p>III - контроль за ефектом протівірусної терапії, що проводиться.</p> <p>Надання високваліфікованої спеціалізованої консультативної допомоги</p>	<p>Досягнення стійкої ремісії та переведення у стадію інтеграції.</p> <p>Зменшення активності процесу</p>	<p>1 Адаптація до протівірусної терапії.</p> <p>2 Періоди загострення.</p> <p>3 Необхідність додаткового обстеження та корекції протівірусної терапії</p>	<p>Спостереження інфекціоніста з постійними 1 раз на 3 місяці визначеннями ДНК в ПЛР, ДНА, HBV, HbsAg, HbeAg, anti-HBs, anti-Hbe, anti-HBcog IgM, білірубину, активності АЛАТ, білків, протромбінового індексу, осадкових проб, консультації та обстеження у гепатологічному центрі або інфекційному відділенні не рідше 1 разу на 6 місяців</p>



## Продовження додатка А

Фармакотерапія: **ХГВ (стадія реплікації)**

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
<p>А 05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки.</p> <p>А 09 Засоби, що застосовуються у разі розладів травлення, ферменти.</p> <p>А 11 Вітаміни.</p> <p>А 13 Тонізуючі засоби.</p> <p>Ј 05 Противірусні засоби системного застосування</p>	<p>А 05 А Засоби, що застосовуються при патології біліарної системи.</p> <p>А 07 В Сорбенти.</p> <p>А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами.</p> <p>А 09 А Ферменти.</p> <p>А 11 В Комплексні вітаміни.</p> <p>А 11 G Препарати аскорбінової кислоти.</p> <p>Ј 05 А Противірусні засоби прямої дії</p>

## Продовження додатка А

Лікарські засоби (препарати вибору)	Добова доза, витрати на відвідування, процедуру	Тривалість призначення
1 Дієта №5 за Певзнером.	1 т. 1 раз в день	12- 18 місяців.
2 Зефікс 100 мг.		Курси препаратів і їх підбір згідно зі станом хворого і результатами обстеження.
3 Гепатопротектори: - гепабене, - гепатофальк.	1 к. х 3 рази 1 к. х 3 рази	
4 Ферменти: - креон.	1 к. х 3 рази	
5 Індуктори інтерферону: - аміксин, - протефлазид.	згідно зі схемою	Курсами до 2 років.
6 Протівірусні препарати.	600-800 мг на добу розділено на 3 прийоми	Щоденно 6-8 місяців
7 Препарати урсодезоксихолієвої кислоти		

**Примітка.** Інші препарати призначаються відповідно до інших симптомів хвороби (анемія, болі, метеоризм),  
о – обов'язково; ф - факультативно

## Продовження додатка А

### Шифр МКХ – 10 – В18.2, ХГС (стадія реплікації після адаптації до індукторів інтерферону)

Діагностичні дослідження і консультації (види і обсяги)	Лікувальні заходи (види і обсяги)	Реабілітаційні заходи (види і обсяги)	Протиепідемічні заходи
При виявленні вперше хворого госпіталізують у спеціалізований стаціонар для встановлення діагнозу, тактики лікування і адаптації до противірусної терапії			
1 Загальний аналіз крові 2 рази на місяць з ретикулоцитами (о). 2 Загальний аналіз сечі 1 раз на місяць (о). 3 Загальний білірубін, АсАТ, АлАТ, тимолова проба, протромбіновий індекс, білки – 1 раз на місяць (о). 4 Виявлення РНК НСВ у полімеразній реакції 1 раз на 3 місяці (о). 5 Сечовина, креатинін 1 раз на місяць. 6 УЗД, ЕКГ (ф). 7 Огляд інфекціоніста 1 раз на місяць (о)	1 Дієта №5 за Певзнером. 2 Індуктори інтерферону – лаферон 3-5 млн. х 3 рази 12 місяців. 3 Імуномодулятори: аміксин за схемою. 4 Гепатопротектори почергово з незначними перервами. 5 Вітаміни групи В, ліпотропні препарати. 6 Антиоксиданти	1 Дієта №5, обмеження фізичних навантажень, впливу шкідливих чинників	Відсутні

### Продовження додатка А

Рівні надання медичної допомоги (I,II,III)	Критерії бажаного результату лікування	Показання для госпіталізації	Диспансерний облік (тривалість, критерії зняття)
Після адаптації до противірусної терапії лікування на II рівні	Досягнення стійкої ремісії. Переведення у стадію інтеграції, зменшення активності процесу	Адаптація до противірусної терапії, періоди загострення, необхідність додаткового обстеження та проведення корекції у противірусному лікуванні	Спостереження інфекціоніста з постійними 1 раз на 3 місяці визначеннями ДНК у ПЛР, білірубину, осадкових проб, консультації на III рівні 1 раз на 6 місяців

## Продовження додатка А

Фармакотерапія: ХГС (стадія реплікації)

Назва фармгрупи препаратів	Код АТХ
А 05 Засоби, що застосовуються для лікування печінки. А 09 Засоби, що застосовуються у разі розладів травлення, ферменти. А 11 Вітаміни. А 13 Тонізуючі засоби. L 03 Імуномодулятори	А 05 А Засоби, що застосовуються при патології біліарної системи. А 05 В Ліпотропні речовини. А 07 В Сорбенти. А 07 С Препарати електролітів з вуглеводами. А 09 А Ферменти. А 11 В Комплексні вітаміни. А 11 G Препарати аскорбінової кислоти. L 03 Імуномодулятори

## Продовження додатка А

Лікарські засоби (препарати вибору)	Добова доза, витрати на відвідування, процедуру	Тривалість призначення
1 Дієта №5. 2 Лаферон 3 млн. х 3 рази на тиждень. 3 Гепатопротектори: - гепабене, - гепатофальк, - силібор, - карсил, - есенціале. 4 Ферменти: - мезимфорте, - креон, - панкреатин. 5 Індуктори інтерферону: - аміксин, - циклоферон. 6 Полівітаміни	3-5 млн. 3 рази на тиждень 1 к х 3рази 1 к х 3 рази 1 т х 3 рази 1 т х 3рази 1 к х 3 рази  1 т х 3 рази 1 к х 3 рази 1 т х 3 рази	12 міс.  Курси препаратів та їх підбір згідно зі станом хворого та результатами обстеження.  За потреби.  Згідно зі схемами

## ***СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ***

1. Апросина З.Г. Аутоимунный гепатит (история изучения, патогенез, роль вирусов, клиничко-морфологическая характеристика, лечение) // Інфекційні хвороби в практиці терапевта. – Харків. – 2001. – С. 9–17.
2. Андрейчин М.А. // Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.
3. Андрейчин М.А. Досягнення і перспективи фармакотерапії вірусних гепатитів // Інфекційні хвороби. – 1996. - № 3. – С. 5-8.
4. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – Блиц-Принт, 1999. – 207 с.
5. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. – Киев: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
6. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №3. – С. 40 – 42.
7. Бондаренко А.Л., Барамзин С.В. // Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции. Кировская государственная медицинская академия. – С. 40 – 42.
8. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И., Шубина М.Э. Нецирротический фиброз печени // Клиническая медицина. – 2001. - №11. – С. 13 – 15.
9. Вирусные гепатиты: Диагностика, профилактика, лечение: Метод. рекомендации / Гл. воен.-мед. упр. МО РФ, Гос. ин-т усоверш. врачей МО РФ; Подгот. В.В.Горбаков. – М.: Б.и, 1997. – 32 с.
10. Воробьев А.С. Дифференциальная диагностика желтух новорожденных // Педиатрия. – 1981. - №7. – С. 71-75.
11. Гончарик И.И., Кравченко Ю.С. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика. - Минск, 2001. – С. 40 – 43.

12. Горбаков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению вирусного гепатита С // Российские медицинские вести. – 1998. -

№2. – С. 46 – 52.

13. Грэф Д. Педиатрия. – М.: Практика, 1997. – 911 с.

14. Григорьев П.Я., Яковенко З.П. Болезни печени при алкоголизме // Российский медицинский журнал. – 1999. - №4. – С. 12-17.

15. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика, лікування. – Донецьк: ТВОВ “Лебідь”, 2002. – 158 с.

16. Делягин В.М. Бурков С.Г. Семейные формы функциональных гипербилирубинемий в работе практикующего врача // Лечащий врач. – 1998. - №2. – С. 52 –56.

17. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра: Руководство для врачей. – Издание 4-е, перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеев, 2001. – 376 с.

18. Диагностика вирусных гепатитов А, В, С, D, E, G: Метод. рекомендации / Сост.: Прилуцкий А.С. и др. – Донецк, 1997. – 26 с.

19. Дунаевский О.А. Дифференциальная диагностика желтух. - Л.: Медицина, 1977. – 255с.

20. Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. – Л.: Медицина, 1991. – С. 335.

21. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоимунные заболевания печени в практике клинициста. – М.: М-Вести, 2001. – 102 с.

22. Каганов Б.С. Вирусный гепатит В: Достижения и проблемы // Российский педиатрический журнал. - 1998. - № 1. – С. 50-60.

23. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. – СПб: Сотис – 1999. – 243 с.



24. Кузнецов А.С., Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Оганесян К.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий // Клиническая медицина. – 2001. - №3. – С. 8 – 13.

25. Маев И.В., Орлов Л.Л., Овчинников Н.И., Черемушкин С.В. Доброкачественные гипербилирубинемии // Там же. – 1999. - №6. – С. 9 – 14.

26. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Ботар Мед., 1999. – 432.

27. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар, 1999. - 423 с.

28. Нисевич Н.И., Гусева Н.А. Гаспарян М.О., Чаглыгина Г.В. Хронические гепатиты В и Дельта у детей: течение и отдаленные исходы // Детские инфекции. – 2002. - № 1. – С. 14-17.

29. Пайков В.Л., Хацкель С.Б., Эрман Л.В. Гастроэнтерология детского возраста в схемах и таблицах: Справочное руководство. СПб: Специальная литература, 1998. – 534 с.

30. Подымова С.Д. Болезни печени. - М., 1998.

31. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1999. – 420 с.

32. Поэтапный скрининг в диагностике хронических вирусных гепатитов: Метод. рекомендации / Сост.: Зайцев И.А. и др. – Донецк, 2001. – 24 с.

33. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С., Ананьева Н.П., Стулов А.П., Нурмухаметова Е.В., Литвинов Д.В., Чуланов В.П., Шипулин Г.А., Шипулина О.Ю. Распространенность и клиническая характеристика гепатитов, ассоциированных с ТТV-

инфекцией, у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. - №5. – С. 18 – 21.

34. Рейзис А.Р., Литвинов Д.В., Дрондина А.К., Никитина Т.С., Ананьева Н.П., Стулов А.П., Нурмухаметова Е.В., Чуланов В.П., Шипулин Г.А., Шипулина О.Ю. ТТV-инфекция и заболевания системы кроветворения у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №4. – С. 22 – 26.

35. Симптомы детских болезней от рождения до совершеннолетия: Справочник для родителей / Пер. с англ. Л.Л. Берштейна; Под общ. ред. Л.В. Эрмана. – СПб.: Норинт, 2002. – 240 с.

36. Современные методы хирургической коррекции асцитического синдрома при циррозе печени / А.Е.Борисов, Г.Н.Андреев, В.П.Земляной и др. – СПб.: Политехника, 2000. – 222 с.

37. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1998. – 325 с.

38. Соринсон С.Н., Корочкина О.В., Жданов Ю.С., Афанасьев А.Ю.,

Пименов В.К., Афанасьев А.В., Мазепа В.Н., Селинова Н.А. Латентна фаза хронічного гепатиту С: критерії діагностики і терапевтичної тактики. – Огляди та лекції. – 2000. - №2. – С. 50-54.

39. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням. – М.: Гэотар, 1998. – 803.

40. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.И., Виставкина Г.А. К вопросу лечения вирусного гепатита у детей // Сучасні інфекції. – 2000. - № 3. – С. 119.

41. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни: В 10 томах. - Т. 1,7. - М.: Медицина, 1993.

42. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Клиническая гастроэнтерология. – Киев: Здоров'я, 2000. – 250 с.

43. Хворостинка В.Н., Тесленко В.Г. Алкогольные гепатопатии. – Харьков: Основа, 1993. – 264 с.

44. Хоружик С.А., Полойко Ю.Ф. Алгоритмы медицинской визуализации: брюшная полость // Новости медицины и фармации. - №9 (137). – 2003. - С. 23.

45. Циммерман Я.С. Новые данные о хронических гепатитах и циррозах печени (Вопр. классификации, номенклатуры, диагностики и лечения): Метод. рекомендации. – Пермь: Б.и., 1997. – 20 с.

46. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Деманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей. – Київ: Здоров'я, 1993. – 509 с.

47. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

48. Шлоссберг Д., Шульман И. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней.: Практическое руководство. – СПб, Бином – 1999. – 305 с.

49. Чистова Л.В. // Новая классификация хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994 г.) и основные принципы их патогенетической терапии. – Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. - №3. – С. 55 – 61.

50. Ярашева Д.М., Рафиев Х.К., Шахгильдян И.В, Фаворов М.О., Файзуллаев Н.Ф., Сангинов Д.Р., Лукьянов Н.Б. Гепатиты Е и С в общей структуре острых вирусных гепатитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. - №6. – С. 35 – 38.

51. Areal VM. The pathologic anatomy and patogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). Am. J. Pathol. 1962; 40: 393.

52. Berk PD, Noyer C. Bilirubin metabolism and the hereditary hyperbilirubinaemiast. Stmin. Lives Dis. 1994; 14; 323.

53. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;333: 1171.

54. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. A mutation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase isoform 1 causing Crigler-Najjar syndrome type II. // *Gastroenterology* 1993; 105; 216.

55. Bosma PJ, Chowdhury JR et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase I in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (18); 1171 – 1175.

56. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C // *J.Hepatol.* – 2000. - Vol. 32, Suppl №.2. – P. 98 – 112/

57. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 169.

58. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B // *Hepatology* 1986; 6: 648.

59. Burchell B, Coughtrie MVH, Janssen PLM. Function and regulation of UDP glucuronosyltransferase genes in health and liver disease: report of the seventh international workshop on glucuronidation. September 1993, Pitlochry, Scotland. *Hepatology* 1994; 20; 1622. 30.

60. Chalasani N., Chowdhury N.R., Boyer T.D. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-type genetic defect // *Gastroenterology* 1997; 112; 2099 – 2103.

61. Chapman RWG, Varghese Z, Gaul R et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983; 24: 38.

62. Chuo Y.H., Chang M.N. Rotor's syndrome: report of one case // *Acta Paediat. Sin.* – 1992. – Vol. 33, n6. – P. 435 –440.

63. Clarhe Y. H., Moghrabi N., Monaghan G. Et al. Genetic defect of the UDF-glucuronosyltransferase-1 gene that cause familial non – gemolunic unconjugated hyperbilirubinaemias // Clin. Chim. Acta. – 1997. – Vol. 266, N 1. – P. 63 – 74.

64. Conway EE, Santorineou M, Mitsudo S. Fulminant hepatic failure in a child with acute lymphoblastic leukaemia // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1992; 15: 194.

65. Debinski H.S., Lee C.S. et al. UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome // Pathology 1996; 28 (3); 238 – 241.

66. De Cock KM, Govindarajan S, Chin KP et al. Delta hepatitis in the Los Angeles area: a report of 126 cases // Am. Intern. Med. 1986; 105:

67. De Morais SMF, Utrecht JP, Wells PG. Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome // Gastroenterology 1992; 102; 577.

68. Douama H., Okada T., Kobayashi T. Et al. Genetic analysis of Gilbert's syndrome in the Japanese population. Gastroenterology 1997; 112 (4); A1258.

69. Dincsoy HP, Saelinger DA. Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease. Gastroenterology 1982; 83: 694.

70. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30, Suppl №.2. – P. 956 – 961.

71. Gantrac S., Banker C. T. Splice-site mutation: a novel genetic mechanism of Crigler – Najjar syndrome type I // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62, n 3. – P/ 585 – 592.

72. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. JAMA 1994; 271: 1328.

73. Jansen PLM. Genetic diseases of bilirubin metabolism: the inherited unconjugated hyperbilirubinaemias. J. Hepatol. 1996; 24 (in press).

74. Joller-Jemelka HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in “anti-HBc alone” positive sera. *J. Hepatol.* 1994; 21: 269.

75. Kapilon M., Renbaum P., Hammerman C. Et al. Gilbert’s syndrome and UDP-glucuronyltransferase deficiency: a dose demia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, N 22. – P. 12128 – 12132.

76. Kitamura T., Jansen P.L.M., Hardenbrook C. Et al. Defective ATP- dependent bile canalicular transport of organic anion in mutant ( TR-) rats with conjugated hyperbilirubinemia // *Ibid.* – 1990. – Vol. 87, N 9. – P. 3557 – 3561.

77. Kitamura T, Alroy J, Gatmaitan Z et al. Defective biliary excretion of epinephrine metabolites in mutant TR-) rats: relation to the pathogenesis of black liver in the Dubin Johnson syndrome and Corriedale sheep with an analogous excretory defect. *Hepatology* 1992; 15; 1154.

78. Komelasky A.L. Benign congenital jaundice: a case of Gilbert’s syndrome // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 12, N 2. – P. 107 – 108.

79. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A et al. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J. Hepatol.* 1995; 22: 101.

80. Labrune P., Myara A, Hadchouel M. et al. Genetic heterogeneity of Crigler – Najjar syndrome type I: a study of 14 cases // *Hum. Genet.* – 1994. – Vol. 94, N 6. – P. 639 – 697.

81. Langley PG, Williams R. Physiological inhibitors of coagulation in fulminant hepatic failure. *Blod Cjag. Fibriliol.* 1992; 3; 243.

82. Lieverse AC, van Essen GG, Beukeveld GJJ et al. Familial increased serum intestinal alkaline phosphatase: a new variant associated with Gilbert’s syndrome. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43; 125.

83. Lock A.S. Hepatitis B infection: pathogenesis and management // *J.Hepatol.* – 2000. – Vol. 32, Suppl. №.2. – P. 89 – 97.

84. Monaghan G, Ryan M, Seddon R et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promote and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347, 578.

85. Morgan MY, Sherlock S, Scheuer PJ. Portal fibrosis in the livers of alcoholic patients. *Gut* 1978; 19: 1015.

86. Moss AH, Siegler M. Should alcoholics compete equally for liver transplantation? *JAMA* 1991; 265: 1295.

87. Nagamine T, Ohtuka T, Tacenhara K et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J. Hepatol.* 1996; 24; 135.

88. Nishida T., Hardenbrook C., Gatmaitan Z. et al. ATP-dependent organic anion transport system in normal and TR-rat liver canalicular membrane // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 262. N 4. – P. 629 – 635.

89. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroentemlogy* 1995; 108: 1104.

90. Seig A, Stiehl A, Raedsch R et al. Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern. *Clin. Chim. Acta* 1986; 154: 41.

91. Seppen J, Bosma PJ, Gjldhoorn, BG et al. Discrimination between Crigler-Najjjar type I and II by expression of vutant bilirubin undine diphosphate glucuronosyl trans-ferase.*J. Clin. Inves.* 1994; 94; 2385.

92. Shaldon S, Sherlock S. Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. *Br. Med. J.* 1957; ii: 734.

93. Sherlock S. Alcoholic liver disease. *Lancet* 1995; 345: 227.

94. Watson K. J. R., Gollan J. L. Gilbert's syndrome // Clin. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 3, n 2. P. 337 – 355.

95. Williams R. Classification, etiology and considerations of outcome in acute liver failure // Seminars in liver disease. – NY: Thieme, 1996. – Vol. 16, №4. – P. 343 – 348.

96. Williams R, Cartter MA, Sherlock S et al. Idiopathic recurrent cholestasis: a study of the functional and pathological lesions in four cases. Q.J. Med. 1964; 33: 387.

97. Zimniak P. Dabin – Johnson and Rotor syndromes: molecular basis and pathogenes // Semin. Liver Dis. 1993. – Vol. 13, N 3. – P. 248 –260.

98. Zucker SD, Goessling W, Gjllan JL. Kinetics of bilirubin resum albumin and membrane vesicles. J. Biol. Cyem. 1995; 270; 1974.