

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

П.Д. Пашков, В.В. Скворцов, докт. мед наук, А.В. Тумаренко, канд. мед. наук, Т.А. Мухтаров

Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 400066, Волгоград, площадь Павших Бойцов, д. 1

E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Даются основные понятия синдрома Жильбера – разновидности доброкачественной непрямой гипербилирубинемии.

Ключевые слова: синдром Жильбера, механизмы развития, симптомы, патогенез, диагностика, лечение, профилактика.

Для цитирования: Пашков П.Д., Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А. Диагностика и лечение синдрома Жильбера. Медицинская сестра. 2019; 21 (7): 22–25. <https://doi.org/10.29296/25879979-2019-07-05>

ЭТИОЛОГИЯ

Синдром Жильбера — генетически детерминированное аутосомно-доминантное наследственное заболевание с неполной пенетрантностью, которое представляет собой доброкачественную семейную негемолитическую гипербилирубинемия. Это заболевание связано с преимущественным нарушением захвата и конъюгации билирубина, проявляющееся умеренной желтухой с периодическим ухудшением на фоне погрешностей в диете и воздействия стрессовых факторов. В результате сниженного глюкуронирования билирубина развивается неконъюгированная билирубинемия. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 3–4:1. С помощью современных методов диагностики с применением молекулярно-генетических исследований была выяснена причина возникновения синдрома Жильбера. В результате мутации в промоторной области гена UGT1A1 снижается функциональная активность фермента печени уридиндифосфата-глюкуронилтрансферазы. Заболевание встречается у 7–19% населения планеты.

Патогенез

В основе синдрома Жильбера лежит нарушение конъюгации билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, нарушение его транспорта и неполноценность фермента микросом – уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. (УДФГТ). Ген UGT1A1, который отвечает за возникновение заболевания, расположен на 2q37 хромосоме. Его мутация способствует снижению функциональной активности фермента печени УДФГТ.

Механизм гипербилирубинемии необходимо рассматривать с двух сторон. Во-первых, это нарушение захвата и конъюгации билирубина, во-вторых – нарушение экскреции из клеток крови. Особенностью заболевания является увеличение содержания неконъюгированного билирубина. Он может взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности головного мозга, чем объясняется его нейротоксичность. Неконъюгированный билирубин легко связывается с эластической тканью, которой много в коже, склерах, стенках кровеносных сосудов, чем и обусловлено появление желтушности.

При помощи таких методов диагностики, как радиобилирубиновая кинетика и исследование полураспада эритроцитов, доказано, что существуют как минимум 2 формы синдрома Жильбера: врожденная и постгепатитная. 1-я характеризуется снижением клиренса билирубина в отсутствие гемолиза и проявляется в возрасте 12–30 лет, 2-я же – на фоне гемолиза, развивается после перенесенного острого вирусного гепатита.

Клиническая картина

Для синдрома Жильбера характерна периодичность таких симптомов, как желтуха, иктеричность склер, слизистой оболочки мягкого неба, ксантелазма век.

Типично усиление желтухи после перенесенных инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема лекарственных препаратов – анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, ампицилина и других препаратов, в чьем метаболизме участвует фермент УДФГТ. Желтуха также усиливается после голодания, рвоты. Иногда у больных обнаруживают пигментацию лица, пигментные пятна на коже тела. Под действием повышенной температуры пигментобразование может стимулироваться. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астеновегетативные расстройства, слабость, нарушения сна.

Астеноневротический синдром встречается в 30–100% случаев. Повышенная лабильность нервной системы, в частности такие ее проявления, как депрессия, выявляемые при длительно текущей гипербилирубинемии, ухудшают течение и прогноз заболевания, отягощают состояние больного, сни-

жают его адаптационные возможности, оказывая существенное влияние на качество жизни.

Примерно в 12% случаев синдром Жильбера может сочетаться с синдромами дисплазии соединительной ткани типа Марфана и Элерса–Данлоса.

У большинства больных выявляются функциональные расстройства билиарного тракта с преобладанием гипомоторной дискинезии.

Заболевание проявляется у лиц женского пола в молодом возрасте (12–30 лет), а также наблюдается с одинаковой частотой во всех возрастных периодах, у мальчиков – чаще всего в возрасте 12–15 лет. Данное явление можно связать с повышением секреции половых гормонов у мальчиков в пубертате, а также с различием в захвате печенью органических анионов.

Диагностика

Характерные жалобы пациента при синдроме Жильбера:

- умеренные болевые ощущения и чувство тяжести в правом подреберье;
- диспепсические расстройства (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка, нарушения стула–запоры или поносы);
- астеновегетативные проявления (подавленное настроение, утомляемость, плохой сон, головокружение).

Анамнез

При опросе пациента выясняют наличие:

- стрессовых ситуаций (эмоциональный стресс, тяжелая физическая нагрузка, погрешности в диете, голодание, медикаментозные нагрузки – левомецитин, преднизолон, витамин К, салицилаты);
- интеркуррентных заболеваний;
- отягощенного генетического анамнеза – родственников с периодической гипербилирубинемией.

Осмотр

При осмотре обращают внимание на:

- желтушность кожи и слизистых;
- болевые ощущения при пальпации в области правого подреберья.

Лабораторные данные

- *Общий анализ крови.* Иногда наблюдается повышение гемоглобина более 160 г/л, повышение уровня ретикулоцитов.
- *Биохимический анализ крови.* Чаще всего имеется умеренное увеличение содержания общего билирубина за счет свободной фракции при нормальных уровнях общего белка, АСАТ, АЛАТ, ХС.
- *Коагулограмма.* Показатели свертываемости в пределах нормы, либо незначительно снижены.

- Анализ крови на наличие маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, E.
- ПЦР позволяет найти генетическую мутацию фермента УДФГТ.
- *Анализ мочи.* При появлении и увеличении количества билирубина в крови моча становится темного цвета.
- *Анализ кала* на стеркобилин (конечный продукт превращения билирубина) отрицательный.

Специальные диагностические пробы

- *Проба с голоданием.* Больной получает 400 ккал в сутки при норме 2000–2500 ккал. Уровень билирубина определяется утром натощак в день начала пробы и спустя 2 сут. При повышении уровня билирубина после 48 ч голодания на 50–100% проба считается положительной.
- *Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты* способствует увеличению уровня билирубина в крови.
- *Прием фенobarбитала* по 3 мг/кг в течение 5 сут приводит к снижению уровня билирубина в крови.
- *Рифампициновая проба.* После введения 900 мг рифампицина у больных повышается уровень непрямого билирубина в крови.

Инструментальные и другие методы

- *УЗИ органов брюшной полости.* В большинстве случаев не выявляется патологии.
- *КТ органов брюшной полости* позволяет более детально рассмотреть и оценить состояние печени. При синдроме Жильбера не выявляются изменения в структуре и ткани печени.
- *Биопсия печени* под контролем УЗИ. Дает возможность исключить новообразования и поставить окончательный диагноз.
- *Эластография* – исследование печеночной ткани, которое выполняется специальным аппаратом с целью определения степени фиброза печени. Является альтернативой биопсии печени и позволяет исключить фиброз печени при подозрении на синдром Жильбера.

Лечение

Лечение направлено на достижение компенсации и профилактики осложнений. Сам по себе синдром Жильбера опасности для здоровья не представляет; осложнения встречаются крайне редко.

В случае частых обострений гипербилирубинемии основным средством лечения пациентов с синдромом Жильбера является фенobarбитал. Его эффективность объясняется тем, что препарат индуцирует активность УДФГТ, способствует пролифе-

рации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов. Недостатки фенобарбитала: седативный эффект, изменение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов. Способностью индуцировать активность УДФГТ обладает также флумецинол.

Показано проведение курсов гепатопротекторов, которые должны стимулировать конъюгацию билирубина. Кроме того, они обладают гепатопротекторными и седативными свойствами; оказывают спазмолитический эффект, противовоспалительное, антимикробное действие при заболеваниях желчевыводящих путей; уменьшают выраженность стеатоза печени и диспепсических явлений; имеют желчегонные свойства, но в то же время безопасны при желчнокаменной болезни; улучшают физико-химические свойства желчи.

Возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Они способствуют снижению уровня холестерина и стабилизируют печеночные клетки. При этом молекулы встраиваются в состав мембран гепатоцитов и делают их более устойчивыми к повреждению агрессивными средами. За счет образования безопасных комплексов с токсичными желчными кислотами урсодезоксихолевая кислота нейтрализует их, предотвращая повреждающее действие на мембраны клеток.

Также назначают препараты, способствующие адсорбции билирубина в кишечнике (например, лактулозу). В толстом кишечнике лактулоза меняет осмотическое давление, в результате чего происходит перераспределение воды, которая поступает в просвет кишечника. Как следствие – увеличивается объем каловых масс, стимулируется перистальтика кишечника. Таким образом, лактулоза оказывает слабительный эффект и нормализует работу кишечника, при этом увеличивается выведение конъюгированного билирубина.

В качестве поддерживающей терапии возможно назначение витаминов группы B – B₁, B₆, а также E и K

Профилактика

Пациенты должны избегать долгих физических нагрузок, стресса, голодания и гиперинсоляций. Кроме того, необходимо изменить свой рацион: исключить алкоголь, жареную пищу, жирные сорта мяса, пряности и консервированные продукты. Эти продукты могут спровоцировать появление желтушности. Больные должны рационально подходить к приему лекарственных средств; следует исключить прием различных анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомецетина, стрептомицина, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола. Все эти препараты могут спровоцировать желтуху.

Хорошее влияние оказывает диетическое питание с целью предупреждения желчекаменной болезни, а также здоровый образ жизни, регулярная физическая активность. Также рекомендуется во время проходить медицинское обследование на предмет диагностики инфекционных заболеваний и своевременного их лечения.

Семейные пары, страдающие этим заболеванием, должны проконсультироваться у генетика перед планированием беременности.

Прогноз синдрома Жильбера благоприятный. Заболевание имеет доброкачественный, волнообразный, не прогрессирующий характер, не влияет на продолжительность жизни пациентов.

Рекомендуемая литература

Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005: 536.

Гончарик И.И., Кравченко Ю.С. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика. Клиническая медицина. 2001; 4: 40–4.

Еселев М.М., Сцепуро П.Г. Синдром Жильбера. Саратов: изд-во Саратов. ун-та, 1991; 68.

Клепикова Т.А., Вотякова О.И., Чекалова А.А., Шеманаева Е.В. Формирование желчнокаменной болезни у ребенка с синдромом Жильбера и аномалией желчного пузыря. Вестник ИвГМА. 2014; 4.

Подымова Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005; 768.

Маев И.В., Орлов Л.Л. Доброкачественные гипербилирубинемии. Клиническая медицина. 1999; 6: 9–14.

Chen Y.C., Chiou T.J., Yang M.H., Yu I.T. Two easy-to-perform diagnostic tests for Gilbert's syndrome. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2002; 65 (5): 231–4.

Debinski H.S., Lee C.S., Dhillon A.P., Mackenzie P., Rhode J., Desmond P.V. UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. Pathology. 1996; 28 (3): 238–41.

Mendoza Hernandez J.L., Garcia Paredes J., Larrubia Marfil J.R., Casimiro Peytavi C., Diaz-Rubio M. Diagnosis of Gilbert's syndrome: current status of the fasting test. Review of the literature. An Med Interna. 1997; 14 (2): 57–61.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GILBERT'S SYNDROME
P.D. Pashkov; V.V. Skvortsov, MD; A.V. Tumarenko, Cand.
Med. Sci., T.A. Mukhtarov, V.V. Skvortsov, MD
Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400066, Russian
Federation

The paper gives the basic concepts of Gilbert's syndrome, varieties of benign unconjugated hyperbilirubinemia, for physicians who face this disease.

Key words: Gilbert's syndrome, development mechanisms, symptoms, pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention.

For reference: Pashkov P.D.; Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Mukhtarov T.A. Diagnosis and treatment of gilbert's syndrome. Meditsinskaya Sestra. 2019; 21 (5): 22–24. <https://doi.org/10.29296/25879979-2019-07-05>