

Синдром Жильбера

Огюстен Никола Жильбер (1858-1927) – видный представитель французской терапевтической школы, активно занимавшийся изучением патологии печени и крови. В свое время он детально описал способ пальпации печени путем прощупывания ее края одновременно двумя руками. Кроме того, его имя носят два симптома: первый – это увеличение диуреза во время голодания и уменьшение диуреза при возобновлении приема пищи (верный признак цирроза печени), второй (Жильбера-Ано) – наличие мелких телеангиectазий на теле, свидетельствующих о хроническом заболевании печени; а также две патологии: колибациллярный сепсис, обусловленный генерализованной эшерихиозной инфекцией у новорожденных или ослабленных детей, и более известная негемолитическая наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, имеющая доброкачественное течение, которую ученый описал в 1901 году.

Синонимами синдрома Жильбера в разное время были (а некоторые остаются таковыми и сегодня) конституциональная, асимптоматическая, семейная, неконъюгированная, ретенционная, ювенильная, интермиттирующая, негемолитическая, доброкачественная, ферментопатическая, наследственная гипербилирубинемия (или пигментный гепатоз).

А. Жильбер впервые описал этот синдром, наблюдая за членами одной семьи с интермиттирующей желтухой. Желтушное окрашивание склер, слизистых оболочек, кожи было разной степени выраженности и появлялось периодически. Исследователь обратил внимание на наличие жалоб нейровегетативного характера, предъявляемых 20-40% пациентов (общая слабость, лабильность настроения, потливость, головные боли), а также гастроэнтерологического характера (тошнота, боли в животе, изжога, чувство тяжести в правом подреберье). Уже тогда было высказано мнение о значении наследственного фактора и о преобладании указанного синдрома у мужчин. Позже было предложено проведение провокационных проб, позволяющих подтвердить диагноз.

Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома Жильбера

Следует отметить, что за последние несколько десятилетий этиология и патогенез синдрома Жильбера были достаточно хорошо изучены. Синдром Жильбера – это наследственное заболевание, которое проявляется эпизодами желтухи и развивается вследствие повышения неконъюгированного билирубина в сыворотке крови на 30-40% от нормы. В основе синдрома Жильбера лежит снижение активности фермента печени уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ).

Ген UGT1A1, ответственный за развитие синдрома, локализован на 2q37 хромосоме. Его мутация способствует снижению функциональной активности фермента печени УДФГТ. При аутосомно-рецессивном наследовании наблюдается выраженная недостаточность УДФГТ, при аутосомно-доминантном – менее выраженная.

Механизм гипербилирубинемии при синдроме Жильбера неоднороден. С одной стороны, это нарушение захвата и конъюгации билирубина, с другой – нарушение экскреции билирубина из клеток крови (рис.). При увеличении содержания в крови билирубина происходит накопление его в тканях. Билирубин легко связывается с эластической тканью, которая в большом количестве содержится в коже, склерах, стенке кровеносных сосудов, что и обуславливает появление желтушности.

При синдроме Жильбера также возможно некоторое укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Однако они живут намного дольше, чем при желтухе, связанной с их

повышенным распадом. Если печень здорового человека способна переработать втрое больше непрямого билирубина в прямой, чем это происходит в норме, то, очевидно, причина желтухи не в укорочении продолжительности жизни эритроцитов. Мнение разных авторов по этому поводу противоречиво. По данным ряда исследователей, наблюдается частое сочетание синдрома Жильбера с гемолитическим синдромом в сочетании с ретикулоцитозом.

Клиническая картина и диагностика

Распространенность синдрома Жильбера в популяции составляет около 5%.

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

Типичным является усиление желтухи после перенесенных острых инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема лекарственных препаратов – анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов,

ампициллина, рифампицина, стрептомицина, левомецетина, хлорамфеникола, циметидина, фенацетина, салицилата натрия, парацетамола, кофеина, менадиона, фторурацила, то есть тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты. Селезенка не пальпируется, анемия не определяется. Согласно разным источникам гипербилирубинемия может составлять от 68 до 100 мкмоль/л. Редко обнаруживают пигментацию лица, пигментные пятна на коже тела. Под влиянием света и тепла у больных с синдромом Жильбера появляется тенденция к повышенному пигментнообразованию. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астеновегетативные расстройства, слабость, нарушения сна. Астеновегетативная и депрессивная симптоматика наблюдается у 30-100% больных. Характер психических нарушений зависит от вариантов течения основного заболевания. Психические расстройства, особенно депрессии, выявляемые при длительно текущих гипербилирубинемиях, ухудшают их течение и прогноз, усугубляют тяжесть состояния больного, снижают его адаптационные возможности, оказывая существенное влияние на качество жизни пациента. Примерно в 12% случаев с синдромом Жильбера может сочетаться с синдромами дисплазии соединительной ткани типа Марфана и Элерса-Данло.

По данным М.А. Коноваловой (1999), у 88% больных выявляются функциональные расстройства билиарного тракта с преобладанием гипомоторной дискинезии. При биохимическом исследовании желчи у больных с синдромом Жильбера отмечается снижение концентрации холевой кислоты в три раза, перенасыщение желчи холестерином. Следовательно, этот контингент больных относится к группе риска по развитию холелитиаза.

По наблюдениям А.М. Запрудного (1995), у девочек заболевание проявляется практически с одинаковой частотой во всех возрастных периодах, у мальчиков чаще всего в возрасте 12-15 лет. Это, по мнению автора, связано с повышением секреции половых гормонов у мальчиков в пубертатном возрасте, а также

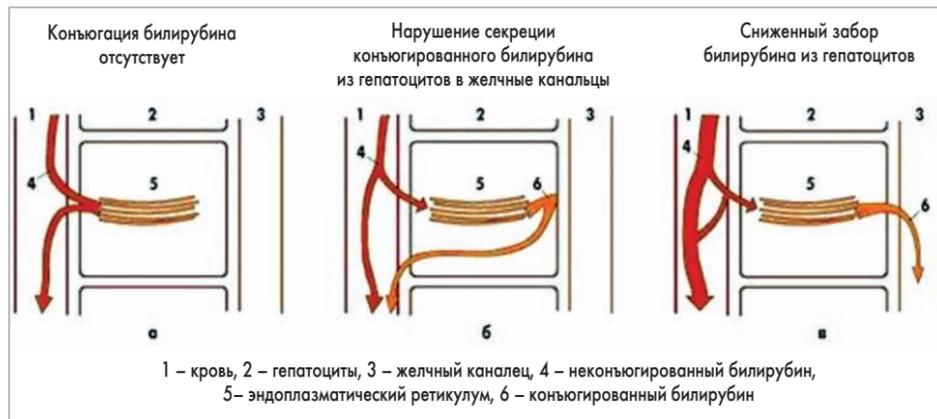


Рис. Патогенез синдромов: а) Криггера-Найяра I типа; б) Дабина-Джонсона; в) Жильбера

Таблица. Основные проявления функциональных гипербилирубинемий

Синдром, признаки	Криггера-Найяра I	Криггера-Найяра II	Жильбера	Дабина-Джонсона	Ротора	Постгепатическая функциональная желтуха	Физиологическая желтуха новорожденных	Доброкачественный семейный холестаз	Болезнь Байлера (злокачественный семейный холестаз)	Люси-Дрисколла
Тип наследования	а/р	а/р	Не известен	а/р?	а/р?	Не известен	Не известен	а/р	а/р? а/д?	а/р? а/д?
Соотношение полов	1:1	1:1	м>ж	м>ж	м>ж	м>ж	1:1	1:1	1:1	Нет данных
Основные проявления	Ядерная желтуха	Ядерная желтуха	Субиктеричность	Диспепсия, иногда колики	Диспепсия, иногда колики	Тяжесть в правом подреберье Вегетативная лабильность	Легкая иктеричность, снижение потребления жидкости	Повторные приступы желтухи	Зуд, геморрагии, тромбоцитопения, диарея, стеаторея	Ядерная желтуха
Течение желтухи	Тяжелое, прогрессирующее	Средней тяжести, часто прогрессирующее	Постоянное или интермиттирующее	Постоянное или интермиттирующее	Постоянное или интермиттирующее	Интермиттирующее, стухающее	Исчезает на протяжении 10 дней	Интермиттирующее	Прогрессирующий или интермиттирующий	Тяжелый
Гепатомегалия	+++	+/-	++	+++	+/-	+/- или -	- или +/-	+++	++++	+++
Спленомегалия	Нет	Нет	+ или -	+ или -	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+
Биопсия печени	Желчные тромбы, перипортальный цирроз	Желчные тромбы, перипортальный фиброз	Норма	Темно-коричневый грубозернистый пигмент в центре долек	Норма	Темно-коричневый грубозернистый пигмент в центре долек	Норма	Холестаз	Перипортальный фиброз, пролиферация желчных протоков	Нет данных
Общий билирубин	>200 мг/л	<200 мг/л	<80 мг/л	<100 мг/л	<100 мг/л	<80 мг/л	<100 мг/л	Нет данных	до 300 мг/л	до 100 мг/л
Непрямой билирубин	>90%	>90%	>70%	50%	50%	Нет данных	>90%	Нет данных	50%	>90%
Билирубинурия	Нет	Нет	-	- или +/-	- или +/-	-	-	+++	++	-
Уробилиногенурия	Нет	Нет	+	+	+/-	- или +	-	+++	-	-
Холестография	Норма	Норма	Норма	Оральная нагрузка негативна	Безуспешная	Норма	Норма	Норма	Снижена, м.б. холелитиаз	Нет данных
Активность глюкоронилтрансферазы	Полностью отсутствует	Снижена	Снижена	Норма	Норма	Нет данных	Снижена	Норма	Нет данных	Норма, в крови и моче ингибитор конъюгации билирубина

Примечание: а/р – аутосомно-рецессивное, а/д – аутосомно-доминантное.

с половыми различиями в захвате печеню органических анионов. Согласно результатам радиоизотопного исследования печени (динамической гепатобилисцинтиграфии) нарушение поглотительной и экскреторной функции гепатоцитов выявлено у 60% больных детей. Показатели, характеризующие концентрационно-эвакуаторную функцию желчного пузыря, увеличены у 2/3 детей. Одновременно с этим наблюдаются функциональные изменения желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, что может способствовать нарушению пассажа желчи с развитием подпеченочного холестаза. Учитывая разнообразие, характер и степень выраженности изменений, можно предположить, что у больных с синдромом Жильбера имеет место нарушение белкового и липидного обмена в гепатоцитах, эритроцитах и, возможно, в других клетках.

Дифференциальная диагностика

Всего известно около 50 заболеваний, сопровождающихся желтушным прокрашиванием кожи и слизистых оболочек. У новорожденных иктеричность проявляется при повышении уровня билирубина до 70 мкмоль/л и выше, в то время как у взрослых — при 34 мкмоль/л и выше.

Основные диагностические признаки при клинически сходных заболеваниях представлены в таблице.

Диагностические пробы и анализы

При синдроме Жильбера наблюдаются повышение неконъюгированного билирубина сыворотки крови, не сопровождающееся билирубинурией, ортостатическая и интермиттирующая альбуминурия, алиментарная глюкозурия. Повышение гемоглобина выше 160 г/л и количества эритроцитов, возможно, обусловлено избыточным уровнем билирубина в крови.

Диагностически значимым можно считать повышение уровня билирубина на фоне голодания (в течение 48 ч больной получает питание с энергетической ценностью 400 ккал в сутки). В первый день пробы натощак и спустя двое суток определяют билирубин сыворотки крови. При повышении его на 50-100% проба считается положительной. При последовательном применении низкокалорийной диеты и пробы с фенобарбиталом чувствительность диагностического теста возрастает до 78,4%, а специфичность до 97,6%. Ограничение питьевого режима и увеличение физических нагрузок влечет за собой повышение уровня непрямого билирубина, однако нет четких научных данных как о методике проведения этих проб, так и о критериях их интерпретации.

Можно использовать пробу с никотиновой кислотой, внутривенное введение которой уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов, повышая тем самым уровень билирубина. Проба с никотиновой кислотой оказывается положительной у 80-85% больных, проба с голоданием — у 90% пациентов. Проводят пробу с бромсульфалеином, однако препарат может вызвать тяжелые анафилактические реакции. Через 45 мин в норме в крови остается только 5-6% красителя, а при синдроме Жильбера — 40-60%.

В качестве одного из диагностически значимых тестов при данном заболевании можно использовать пробу с нагрузкой билирубином. Суть метода заключается в определении задержки в процентах содержания билирубина спустя 4 ч после введения 50 мг препарата в водно-щелочном растворе. Задержку билирубина свыше 15% расценивают как положительную пробу и с ее помощью количественно оценивают степень нарушения конъюгации билирубина. Полученные показатели используют для расчета дозы фенобарбитала.

Для подтверждения диагноза синдрома Жильбера проводят иммуногистологическое исследование биоптатов печени с использованием поликлональных анти-UGT1A1 антител. Более совершенным методом диагностики синдрома Жильбера является прямая ДНК-диагностика посредством исследования промоторной области гена UGT1A1 методом градиентного электрофореза в геле с двойной градиентной денатурацией.

Лечение

Синдром Жильбера обычно не требует лечения.

Больным с синдромом Жильбера необходимо избегать значительных физических нагрузок, ограничения потребления жидкости, голодания и гиперинсоляции. В рационе пациентов, особенно в период обострения заболевания, рекомендуется придерживаться диеты № 5 по Певзнеру. Недопустимо употребление спиртных напитков. Больным с синдромом Жильбера не рекомендуется использование тех лекарственных препаратов, метаболизм которых сопряжен с ферментом УДФГТ.

Синдром Жильбера не является поводом для отказа от проведения профилактических прививок. При страховании жизни таких людей их относят к группе обычного риска.

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

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 флумезинол.

Показано проведение курсов гепатопротекторов, которые должны стимулировать конъюгацию билирубина; обладать гепатопротекторными и седативными свойствами; оказывать спазмолитический эффект, противовоспалительное, антимикробное действие при заболеваниях желчевыводящих путей; уменьшать выраженность стеатоза печени и диспептических явлений; иметь желчегонные свойства, но в то же время быть безопасными при желчнокаменной болезни; улучшать физико-химические свойства желчи.

Вышеперечисленными свойствами обладают гепатопротекторы на основе растительных

компонентов, например препарат Карсил, который благодаря мембраностабилизирующему действию силимарина — основного вещества препарата — уменьшает повреждающее влияние токсических веществ на гепатоциты и поддерживает репарацию поврежденных клеток печени. Карсил также оказывает антиоксидантное действие и оптимизирует клеточный метаболизм. Все указанные эффекты силимарина приводят как к улучшению субъективного состояния пациента (улучшение аппетита, общего состояния, процессов пищеварения), так и к нормализации клинических анализов — снижению уровня трансаминаз и билирубина.

Препарат особенно показан при развитии сопутствующей патологии гепатобилиарной системы, которая довольно часто встречается у пациентов с синдромом Жильбера.

Подготовил **Владимир Савченко**



КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!





**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**

Показання до застосування*:
**Токсичні ураження печінки:
 для підтримуючого лікування
 у пацієнтів із хронічними
 запальними захворюваннями
 печінки або цирозом печінки**

**Дія – гепатопротекторна
та антитоксична**

**Карсил® Форте –
гепатопротектор із зручною
кратністю прийому!**



Представництво АД «Софарма» в Україні
 Київ, 04073, пр. Московський, д. 9, 4 поверх. 2 этаж, офіс 4.203
 тел./факс: +38 (044) 351-1369/7077