

Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Г. М. Дубровина, О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases

G. M. Dubrovina, O. K. Botvin'yev, A. I. Kolotilina

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Выявление связи между синдромом Жильбера (СЖ) и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Синдром Жильбера — наследственная, неконъюгационная желтуха, связанная со снижением активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A1 (УГТ 1A1) в печени. Распространенность в странах Европы достигает 9%. Основной причиной недостаточности фермента является мутация в кодирующем его гене — A (TA) 7TAA, однако за развитие синдрома и выраженность симптомов отвечают и другие факторы (мужской пол, дополнительные мутации гена и др.). Провоцирующими факторами развития эпизодов желтухи могут быть голодание, инфекционные заболевания, переутомление, влияние принимаемых лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Пациенты предъявляют различные жалобы на нарушения со стороны органов ЖКТ — тошноту, снижение аппетита, изжогу, боли в эпигастрии,

The aim of review. To detect relation between Gilbert's syndrome (GS) and other diseases of a gastrointestinal tract (GIT).

Key points. Gilbert's syndrome - hereditary, unconjugated jaundice related to decrease of activity of uridine-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1) in the liver. The prevalence in European countries of reaches 9%. Mutation of encoding gene — A (TA) 7TAA A is the principal cause of insufficiency of this enzyme, however development of clinical syndrome and severity of symptoms is related to other factors as well (male gender, additional genetic mutations, et al.). Provoking factors of jaundice attacks include fasting, infectious diseases, overstrain, effect of drugs and xenobiotics. Patients demonstrate various complaints related to disorders — nausea, decrease of appetite, heartburn, epigastric pain, defecation disorders. Gilbert's syndrome quite often is combined to of the upper gastro-intestinal diseases (gastroduodenitis, esophagitis, sphincter disorders). Recent studies have demonstrated, that this

Ботвиньев Олег Константинович — доктор медицинских наук, профессор, почетный заведующий кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Botvin'yev Oleg K — MD, PhD, professor, honorary head of the chair of pediatrics of pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Дубровина Галина Михайловна — аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: tts801@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Dubrovina Galina M — post-graduate student, chair of pediatrics of pediatric faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Contact information: tts801@rambler.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya street, 8, bld 2

расстройства стула. Синдром Жильбера нередко сочетается с заболеваниями верхних отделов ЖКТ (гастродуоденит, эзофагит, сфинктерные нарушения). Последние исследования показали, что данный наследственный синдром является фактором риска развития заболеваний желчного пузыря, в том числе билиарного сладжа, желчнокаменной болезни. Нарушения со стороны нижних отделов ЖКТ чаще имеют функциональный характер. В литературе появились публикации о более редкой встречаемости среди пациентов с СЖ колоректального рака и болезни Крона. Изучается протективная роль непрямого билирубина в отношении различных заболеваний — сердечно-сосудистых, аутоиммунных, онкологических.

Заключение. Причины развития симптомов со стороны органов ЖКТ у пациентов с синдромом Жильбера недостаточно изучены. Можно предположить, что имеет место сочетание с другой патологией ЖКТ. Наиболее часто при СЖ выявляются заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей. По нашему мнению и исходя из данных литературы, это обусловлено эмбриогенетическим сродством и функциональной связью между печенью, билиарным трактом и верхними отделами ЖКТ, нарушением состава и реологических свойств желчи, характерных для СЖ, а также снижением детоксикационной функции печени. От врачей различных специальностей требуется настороженность в отношении заболеваний органов ЖКТ при СЖ.

Ключевые слова: синдром Жильбера, гипербилирубинемия, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза 1A1 (УГТ 1A1).

Синдром Жильбера (СЖ) — распространенная наследственная неконъюгационная гипербилирубинемия, связанная со снижением активности *уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A1* (УГТ 1A1) в печени, проявляющаяся чаще у мужчин в молодом возрасте и подростков периодическими эпизодами желтухи, диспепсии, астении [1, 2].

Впервые этот синдром описан французским терапевтом Августом Жильбером и педиатром Пьером Леребуле между 1900–1907 гг. Они называли изучаемое заболевание «*la cholemie simple familiale*» — простая семейная холемия [1].

В середине XX века СЖ считался редким состоянием, однако, по последним данным, он встречается среди европейцев с частотой от 3 до 9% [3–5]. Распространенность мутантного гена в странах Европы достигает 35–40%, в некоторых этнических группах Африки превышает 50% [6], в азиатских странах обнаруживается чуть реже (16–33%) [7, 8]. Гомозиготами являются 12% шотландцев, 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян и 23% афроамериканцев [9]. Распространенность СЖ в России не изучалась.

hereditary syndrome is a risk factor of gallbladder diseases, including biliary sludge, gallstone disease. Lower gastro-intestinal disorders often have functional origin. In the literature publications on rare frequency of colorectal cancer and Crohn's disease in patients with GS have appeared. The protective role of unconjugated bilirubin in relation to various diseases - cardio-vascular, autoimmune, oncologic is studied.

Conclusion. The reasons of development of symptoms related to gastro-intestinal organs in patients with Gilbert's syndrome are investigated insufficiently. It can be assumed, that there is combination to other gastro-intestinal diseases. Diseases of the esophagus, stomach, duodenum and biliary tracts develop most frequently at GS. To author's opinion and literature data, it is caused by embryogenetic affinity and functional relation between liver, biliary tract and upper gastro-intestinal tract, disorder of structure and rheologic properties of bile, characteristic for GS, and also decrease of detoxification liver function. Doctors should be concerned in relation of gastro-intestinal diseases GS.

Key words: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, uridine-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1).

При синдроме Жильбера соотношение мужчин и женщин составляет 3–4:1 [10; 2]. Считается, что преобладание лиц мужского пола связано с ингибирующим действием тестостерона на УГТ 1A1 и образованием большего количества билирубина у мужчин [11].

С 50-х по 80-е годы прошлого столетия патогенез развития СЖ активно изучался. Было выявлено уменьшение глюкуронидации непрямого билирубина за счет снижения активности глюкуронилтрансферазы в печени. В 1991 г. ДНК фермента, конъюгирующего билирубин — УГТ 1A1, была идентифицирована и клонирована [12]. Затем было доказано, что УГТ 1A1 — основная трансфераза, конъюгирующая билирубин в печени у человека [13; 9].

В 2000-х годах был открыт ген, кодирующий УГТ, и принцип его работы. Стал известен основной полиморфизм (вариант) гена УГТ 1A1, вызывающий снижение активности фермента, являющийся причиной развития СЖ.

Выявлено, что различные изоферменты УГТ 1A у человека представляют собой продукты одного гена, расположенного на хромосоме 2q37 [9].

Большинство исследователей склоняются к аутосомно-рецессивному наследованию рассматриваемого синдрома [14]. У гетерозигот СЖ диагностируется намного реже, чем у гомозигот. Уровень билирубина у них в норме или незначительно повышен.

Главной причиной недостаточности фермента является мутация в кодирующем его гене — А(ТА)7ТАА. Сообщается, что фенотип, характерный для синдрома Жильбера (Gilbert's phenotype), связан не только с данной мутацией, но и с другими вариантами того же гена [9]. Это отчасти объясняет, почему СЖ развивается не у всех гомозигот по А(ТА)7ТАА.

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое) вещество. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента УГТ 1А1, превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина [15]. В основе патогенеза СЖ лежит недостаточность и снижение активности УГТ 1А1 (UDP-glucuronosyltransferase 1А1) в гепатоцитах. При этом уменьшается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени диглюкуронида [2].

В настоящее время семейство ферментов *уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз* (УГТ) продолжают активно изучать. Изоформы УГТ 1А находят в различных отделах *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ): обнаружены УГТ 1А1, УГТ 1А3, УГТ 1А4, УГТ 1А6, и УГТ 1А9 — в печени, УГТ 1А7 — в пищеводе и желудке, УГТ 1А8 — в пищеводе и кишечнике, УГТ 1А10 — в пищеводе, желчных протоках, желудке, кишечнике. УГТ 1А9 в больших количествах определяется в почках. В кишечнике найдены все изоформы УГТ 1А.

Функцией ферментов семейства УГТ 1А является конъюгация как эндогенных метаболитов, гормонов, нейротрансмиттеров, так и экзогенных (различных ксенобиотиков, канцерогенов, лекарственных препаратов) [16, 17].

Клиническая картина

На основании анализа клинических проявлений и результатов проведенных исследований И.С. Шулятьевым в 2005 г. была предложена классификация синдрома Жильбера по вариантам течения: диспепсический, астеновегетативный, желтушный, латентный [18].

При *диспепсическом варианте* больные жалуются на боли в правом подреберье, эпигастриальной области, тошноту, изжогу, нарушение аппетита, тяжесть в животе после еды, хронический запор, диарею. Непрямой билирубин умеренно повышен,

однако желтуха не выражена. Диспепсический синдром преобладает.

Астеновегетативный вариант характеризуется недомоганием, головными болями, ухудшением настроения, снижением концентрации внимания, быстрой утомляемостью, слабостью, потливостью, бессонницей, неприятными ощущениями в области сердца. Несмотря на то, что уровень билирубина повышен, астеновегетативные жалобы выходят на первый план.

Не считая присутствия желтухи, приблизительно 30% пациентов с СЖ не предъявляют никаких жалоб (*желтушный вариант*). Желтуха проявляется иктеричностью склер, слизистых оболочек, легкой желтушностью кожи. Цвет мочи чаще всего не изменен, каловые массы окрашены [19; 2, 10]. Первый эпизод желтухи и другие симптомы заболевания появляются нередко после голодания, переутомления, чрезмерной физической нагрузки, лихорадки, острой респираторной вирусной инфекции, острого аппендицита, перенесенного острого вирусного гепатита, приема различных лекарственных препаратов, однако не всегда можно установить причину дебюта [20].

СЖ часто может быть выявлен случайно во время подготовки к операции или планового обследования путем обнаружения в биохимическом анализе крови непрямой гипербилирубинемии при отсутствии каких-либо других жалоб — *латентный вариант* [18, 19].

При СЖ повышен риск образования желчных камней.

Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика

СЖ можно заподозрить при периодических эпизодах желтухи у подростков или молодых людей при обнаружении мягкой непрямой гипербилирубинемии, отсутствии других признаков поражения паренхимы печени, длительном (не менее 3 лет) анамнезе заболевания [21].

В крови пациентов с СЖ обнаруживается повышение содержания непрямого билирубина. Прямой билирубин обычно в границах нормы или составляет менее 20% от общего билирубина [22]. Уровень непрямого билирубина редко превышает 85 мкмоль/л. В моче иногда выявляется небольшая уробилинурия. Цвет мочи, как правило, не изменен. Такие лабораторные показатели, как аминотрансферазы, гемоглобин при СЖ находятся в пределах нормальных значений.

Существуют диагностические пробы для подтверждения СЖ у взрослых. Проба с голоданием выявляет повышение уровня билирубина в сыворотке крови на фоне полного голодания в течение суток или гипокалорийной диеты в течение 48 ч. Используется проба с фенобарбиталом: прием в дозе 3 мг/кг/сут в течение 5 дней индуцирует конъюгирующие ферменты печени, вызывает

снижение уровня билирубина. Провокационные фармакологические пробы с никотиновой кислотой, рифампициновый тест вызывают увеличение содержания непрямого билирубина [22; 2].

После появления возможности генетического обследования вышеперечисленные пробы отошли на второй план. Однако они используются до настоящего момента.

СЖ — это скорее диагноз исключения. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями со схожей клинической картиной. Следует отличать СЖ от таких заболеваний печени, как гепатит, цирроз, токсическое поражение печени; дифференцировать с гемолитическими заболеваниями, обструкцией желчевыводящих путей, а также с другими наследственными желтухами — синдромом Клигера–Найра 2-го типа, синдромами Ротора, Дабина–Джонсона [10].

Крайне редко при неясной клинической картине проводится пункционная биопсия печени для исключения другой патологии печени [2].

Для подтверждения диагноза применяется генетическое обследование, основанное на обнаружении полиморфизма гена УГТ 1A1: чаще выявляется (ТА) 7 / (ТА) 7, реже гомозиготный вариант ТА7/ТА6, значительно реже удлинение участка гена до 8 повторов (ТА) 8 [21].

Лечение

Так как СЖ хроническое состояние, имеющее волнообразное течение, основными рекомендациями будут: соблюдать режим дня и отдыха, избегать ситуаций, провоцирующих обострение у конкретного пациента (голодание, переутомление, эмоциональное перенапряжение, прием некоторых групп лекарственных препаратов, курение, употребление алкоголя, жирной и острой пищи) [2, 10].

При обострениях применяют желчегонные средства (травяные, препараты урсодезоксихолевой кислоты), спазмолитики при болях [23]. Для индукции УГТ 1A1 используют фенотербитал [2].

Синдром Жильбера и патология верхних отделов ЖКТ

При синдроме Жильбера больные предъявляют множество гастроэнтерологических жалоб. Среди взрослых пациентов у 24% был обнаружен гастродуоденит, у 34% — дисфункция желчного пузыря [24]. По сообщению С. Д. Подымовой, у около ½ больных, наблюдаемых с СЖ, обнаружено повышение кислотности желудочного сока, что, как правило, сочеталось с повышением уровня гемоглобина до 160 г/л [10].

При обследовании детей с СЖ у 86,4% была выявлена патология верхних отделов ЖКТ: дуоденит — 58%, гастрит — 56,8%, эзофагит — 12,5%, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — 2,3%, у 39,7% имелись сфинктерные нарушения

(гастроэзофагеальный, дуоденогастральный рефлюксы) [25]. В другом исследовании отмечается более частое сочетание у детей СЖ и щелочного гастроэзофагеального рефлюкса [26]. Авторы связывают это с нарушением работы желчевыводящих путей и, как следствие, забросом кишечного содержимого из двенадцатиперстной кишки в желудок, а затем в пищевод.

Описан клинический случай сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Баррета, у молодого мужчины с СЖ. В пищеводе были найдены эрозии и кишечная метаплазия эпителия, имели место также хронический неактивный геликобактер-ассоциированный пангастрит, желудочная метаплазия эпителия двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс [27].

Существует мнение, что желтуха, ассоциированная с гипертрофическим пилоростенозом у новорожденных, является ранней манифестацией синдрома Жильбера [28, 29]. Сообщается, что среди детей с гипертрофическим пилоростенозом без желтухи 10,7% имеют генотип (ТА) 7 / (ТА) 7, тогда как в сочетании с желтухой — 43,8% [29].

По результатам данных исследований нельзя четко сказать, что при синдроме Жильбера такие состояния, как гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречаются чаще, чем в популяции, однако случаи сочетания описаны. Нередко пациенты попадают на прием к гастроэнтерологу или терапевту с жалобами со стороны органов ЖКТ — выявляются, например, гастродуоденит или язвенная болезнь, а СЖ становится случайной находкой и уходит на второй план. Отсюда вопрос: что это — диспепсическая форма СЖ или сочетание его с другой патологией ЖКТ, для которой СЖ является предрасполагающим фактором?

Синдром Жильбера и состояние печени

Морфологически при СЖ каких-либо признаков диспротеиноза, некроза в печеночных клетках, как правило, нет. Однако многие авторы отмечают увеличение размеров печени при СЖ [10, 21]. Так, по данным С. Д. Подымовой, увеличение размеров печени наблюдалось у 25% больных, у большинства из них она выступала на 1–2 см из-под правого подреберья по среднеключичной линии, в отдельных случаях — на 3–4 см, консистенция ее была мягкая, пальпация безболезненная [10]. Описывая морфологическую картину печени, автор отмечает накопление мелкого золотистого и желтовато-коричневого пигмента — липофусцина. Накопление липофусцина нередко сочетается с мелкокапельной (мелкозернистой) жировой дистрофией. Полагают, что эти капельки жира, образующиеся при распаде клеточных ультраструктур митохондрий, в дальнейшем превращаются в зерна липофусцина [10]. В отличие от хронического гепа-

тита признаков развития соединительной ткани, коллагенизации не выявлено [30].

А. Duseja и соавт., обследуя больных с неалкогольным стеатогепатитом печени, у 7,5% (5 из 67) обнаружили непрямую гипербилирубинемию. Поскольку отсутствовали другие признаки нарушения функции печени, исследователи сделали предположение, что повышение содержания непрямого билирубина может быть следствием ассоциации стеатогепатита с СЖ. Требуется дальнейшего изучения вопрос: увеличивает ли вероятность развития стеатогепатита наличие СЖ. Это особенно интересно в свете того, что у части пациентов с СЖ морфологически в печени определяется мелкокапельная жировая дистрофия [31].

Дебют СЖ после перенесенного острого вирусного гепатита раньше называли постгепатитной гипербилирубинемией. Вирусный гепатит в этих случаях является провоцирующим фактором, выявляющим наследственную желтуху. В исходе гепатита А синдром Жильбера развивается у 1–3% детей; обычно в течение первого года после острого периода болезни. Чаще он возникает у мальчиков в пубертатном периоде. Ведущим клиническим симптомом является нерезко выраженная желтуха за счет умеренного повышения в крови неконъюгированного билирубина (обычно не более 80 мкмоль/л) [32]. Ответ на вопрос, чаще ли люди с синдромом Жильбера болеют желтушной формой гепатита А, в доступной литературе мы не встретили.

В то же время СЖ не является противопоказанием к донорству печени. Т. Demirbas и соавт. описывают успешные трансплантации левой доли печени от живых доноров с СЖ. Функция трансплантата у реципиента была удовлетворительная. Уровень билирубина у доноров и реципиентов был в пределах от 17,1 до 51,3 мкмоль/л [33]. S. Kathemann и соавт. сообщают о 106 случаях трансплантации печени у детей, после операций у реципиентов отмечалось повышение содержания билирубина до 34 мкмоль/л, преимущественно за счет непрямого. В исследованных ДНК биоптатов печени была обнаружена мутация, характерная для СЖ [34].

Для пациентов с СЖ характерно снижение детоксикационной функции печени. В то время как пациенты имеют сниженную активность УГТ 1А1, некоторые из них демонстрируют еще и нарушение транспорта органических анионов. У $2/3$ больных с СЖ определяется нарушение поглотительной способности гепатоцитов, у половины страдает экскреторная функция печеночных клеток [25]. В настоящее время не известен механизм, из-за которого у пациентов с СЖ происходит уменьшение захвата и выведения органических анионов. Доказано, что уменьшение клиренса органических анионов не связано со снижением активности УГТ 1А1 в печени [35].

Уменьшение активности УГТ 1А1 и нарушение транспорта органических анионов приводит к снижению детоксикационных свойств печени в отношении различных эндогенных и экзогенных веществ, в том числе лекарственных средств. У больных с СЖ имеется риск развития нежелательных побочных эффектов при приеме различных препаратов — гемфиброзила, иринотекана, симвостатина, бупренорфина, кетотифена, парацетамола, сульфаниламидов, атазанавира и др. [17]. Одни лекарственные средства, такие как гемфиброзил и ингибиторы вирусных протеаз (атазанавир и индинавир) могут быть провокаторами для эпизодов желтухи, так как тормозят активность УГТ 1А1 [17]. Другие из-за снижения активности УГТ 1А1 подвергаются метаболизму иными, альтернативными, путями с образованием токсичных метаболитов. В частности, при использовании парацетамола (ацетаминофена) отмечается потенциальный риск гепатотоксичности. Сниженный метаболизм парацетамола был показан у части пациентов с СЖ, однако не выявлено случаев его токсичности после применения терапевтических доз [36].

У больных с СЖ при приеме статинов в комбинации с гемфибрилолом существует повышенный риск возникновения миозита [17].

Иринотекан используется для лечения метастатического колоректального рака и других солидных опухолей. Препарат имеет узкое терапевтическое окно и вызывает различные побочные эффекты, такие как миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения) и диарея, наблюдаемые у 29–44% пациентов. Часто эти побочные эффекты требуют прекращения лечения или снижения дозы [37]. Токсическое действие иринотекана часто проявляется у больных с синдромом Жильбера. Однако наличие СЖ не всегда ведет к появлению осложнений. Наиболее высока вероятность нежелательных реакций при сопутствующем дефекте в гене родственного фермента УГТ 1А7, снижающего его экспрессию [17].

В доступной литературе связи между заболеваниями поджелудочной железы и СЖ нами не найдено.

Синдром Жильбера, нарушение состава желчи, патология желчевыводящих путей

Патологию желчевыводящих путей мы решили рассмотреть отдельно, хотя она напрямую связана с нарушением работы печени, т. е. нарушением ее функций по желчеобразованию.

За последние 10 лет выявлена связь между СЖ и заболеваниями желчевыводящих путей. Так, у носителей полиморфизма (ТА) 7 повышена вероятность образования желчных камней, особенно среди мужчин [38, 39]. S. Kitsiou-Tzeli и соавт. на выборке из 30 детей с холелитиазом показали значимое увеличение у них носителей генотипа

ТА7/ТА7—36,7% в сравнении со здоровыми детьми — 15% [40].

Повышен риск образования желчных камней у пациентов с сочетанием СЖ и заболеваниями, проявляющимися хроническим гемолизом — врожденным сфероцитозом, β -талассемией, серповидно-клеточной анемией. N. Radlović и соавт. описали случай сочетания желчнокаменной болезни, синдрома Жильбера и компенсированного элипсоцитоза с нормальным гемоглобином у 15-летнего подростка. Конкременты, извлеченные из желчного пузыря, были пигментными (билирубиновыми). Авторы заключили, что синдром Жильбера — важный камнеобразующий фактор билиарного калькулеза у пациентов с хроническими гемолитическими состояниями [41].

У больных муковисцидозом и одновременно носителей мутации (ТА) 7 также был выявлен повышенный риск образования желчных камней [42].

Эпштейн—Барр вирусная инфекция крайне редко сочетается с острым *некалькулезным холециститом* (АКХ) у детей. В литературе описаны 4 случая. Из них, по крайней мере, 2 сочетались с СЖ. Вероятно, СЖ в данных случаях играет роль в патогенезе АКХ [43].

При изучении функционального состояния желчного пузыря и сфинктера Одди у 88% обследованных с СЖ имела место дискинезия желчевыводящих путей с преобладанием гипомоторной функции желчного пузыря [23].

Было показано, что непрямым билирубин играет ключевую роль в образовании желчных камней, являясь основным компонентом пигментных камней, а также ядром для формирования конкрементов смешанного состава. Как было отмечено выше, моноглокуронид, количество которого в желчи увеличено при СЖ, растворим в воде значительно хуже, чем диглокуронид, — это также ухудшает реологические свойства желчи [44]. В другом исследовании у 96% пациентов с синдромом Жильбера выявлено снижение содержания холевой кислоты в желчи, что тоже свидетельствует о нарушении формирования желчной мицеллы и ведет к повышению литогенности желчи [23].

Вышесказанное позволяет отнести больных с СЖ в группу риска по развитию холелитиаза и других заболеваний желчевыводящих путей.

Синдром Жильбера и заболевания нижних отделов ЖКТ

Наряду с такими диспепсическими симптомами, как тошнота, отрыжка, боли в верхних отделах живота, пациенты с СЖ нередко жалуются на запоры, поносы, метеоризм. У некоторых больных периоды ухудшения состояния начинаются с гастроинтестинальных кризов и появления диареи [29].

P. Lee и соавт. описали случай гиперсеротонинемии у пациента с СЖ. Больной жаловался на

потливость по ночам, дискомфорт в животе, периодическую диарею. Карциноидная опухоль была исключена. Авторы предположили, что у пациента имеет место сопутствующий дефект фермента УГТ 1А6, который участвует в метаболизме и элиминации серотонина. Так как наследование родственных изоферментов УГТ 1А1 и УГТ 1А6 сцепленное, высказано мнение, что синдром диареи и другие расстройства функции толстой кишки связаны с дополнительной мутацией, снижающей активность УГТ 1А6, что приводит к увеличению уровня серотонина в крови [45].

А. И. Шатихин и соавт. отмечают особенности психической сферы у пациентов с СЖ, в том числе наличие тревожности. Авторы объяснили это следствием воздействия на гипоталамус повышенного уровня непрямого билирубина. Известно, что для синдрома диареи, описанного при СЖ, не найдено морфологического субстрата. Очевидно, он также может быть следствием повышенной тревожности и трактоваться как синдром раздраженного кишечника [46].

На развитие сочетанной патологии ЖКТ может влиять и сниженная активность УГТ 1А1 в кишечнике, где этот фермент также был найден. Возможно, у больных с СЖ имеется сниженный метаболизм нейромедиаторов, отвечающий за моторику кишечника, констатируется также сниженная активность в отношении вредных экзо- и эндогенных веществ, повреждающих слизистую ЖКТ [16].

При СЖ описаны сопутствующие дефекты других изоферментов УГТ 1А, что тоже может вносить вклад в развитие сочетанной патологии [17].

Основные сведения по сочетанию СЖ и другой патологии ЖКТ сведены в таблицу.

С другой стороны, в литературе появились сообщения о снижении риска колоректального рака у людей с повышенным непрямым билирубином. Доказано, что непрямым билирубин стимулирует апоптоз клеток колоректального рака *in vitro* [47]. Вопрос о связи онкологических заболеваний и СЖ еще предстоит изучить.

Как было установлено в недавнем исследовании, гомозиготность по (ТА) 7 уменьшает вероятность развития болезни Крона. Наиболее вероятно, это происходит из-за антиоксидантной активности умеренно повышенного уровня непрямого билирубина [48].

Получены данные о замедлении развития атеросклероза у людей с синдромом Жильбера, что объясняется также антиоксидантными свойствами непрямого билирубина [49]. Исследования последних 10 лет показали, что у пациентов с СЖ сердечно-сосудистая заболеваемость ниже, чем в популяции [50, 51]. Правда, механизм этого феномена точно не изучен. Обнаружено, что в крови больных с СЖ значимо снижены уровни некоторых факторов риска развития атеросклероза

Сочетание СЖ с различными заболеваниями ЖКТ

Отделы ЖКТ	Заболевания	Источник
Ротовая полость, ротоглотка	Нет данных	—
Пищевод	Рефлюкс-эзофагит*	25
	Пищевод Баррета*	27
	Щелочной рефлюкс**	26
Желудок	Гастрит*	24, 25
	Желтуха при пилоростенозе у новорожденных**	28
Двенадцатиперстная кишка	Дуоденит*, язвенная болезнь*, дуоденогастральный рефлюкс*	24, 25
Печень	Стеатогепатит*	31
	Увеличение размеров печени*	10
	Развитие побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов*	36, 37
	Снижение детоксикационной функции печени*	37
Желчевыводящие пути	Желчнокаменная болезнь**	38–40
	Дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди*	23
Поджелудочная железа	Нет данных	—
Нижние отделы ЖКТ	Синдром диареи, запоры, метеоризм*	10, 21, 45

* Описаны сочетания с СЖ.

** Данные заболевания встречаются чаще, чем в контрольной группе.

за [52]. Выявлена также протективная роль непрямого билирубина при сахарном диабете в отношении развития микроангиопатии [51].

Причины сочетания СЖ с заболеваниями ЖКТ

Больные с СЖ нередко жалуются на боли в животе, диспепсию, нарушение стула. Согласно данным литературы, наиболее часто имеется сочетание СЖ с заболеваниями двенадцатиперстной кишки, желудка, пищевода. Показано также, что больные с СЖ чаще подвержены заболеваниям желчевыводящих путей, чем в популяции. Жалобы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, имеют функциональный характер.

По нашему мнению и исходя из сведений литературы, существуют три основные причины данной сочетанной патологии:

1. *Эмбриогенетическое сродство и функциональная связь между печенью и верхними отделами ЖКТ* [53]. Отсюда нарушение функции печени отражается, в первую очередь, на желчевыводящих путях, двенадцатиперстной кишке, желудке и пищеводе и в меньшей степени на нижних отделах ЖКТ (тощей, подвздошной, толстой

кишке), поджелудочной железе, ротовой полости и глотке.

2. *Нарушение образования желчи.* Изменение желчного состава вызывает нарушение реологических свойств желчи и ее функции. Нарушение функции желчи, в свою очередь, не только ведет к повышению риска развития заболеваний желчевыводящих путей, но и может неблагоприятно сказываться на работе других отделов желудочно-кишечного тракта.

3. *Снижение детоксикационной функции печени в отношении биотрансформации билирубина и других эндогенных и широкого спектра экзогенных веществ.* Этим объясняются развитие нежелательных реакций на различные вещества, в том числе на лекарственные препараты, а также снижение устойчивости к вредным факторам окружающей среды.

Заключение

Анализ данных литературы позволяет считать, что СЖ имеет признаки мультифакториального заболевания, и больные с этим синдромом нуждаются в тщательном обследовании для выявления всех клинических форм.

Список литературы

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Semaine Medicale* 1906; 21:241-5.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. М: ГЭОТАР-Медиа, 1999.
2. Sherlok SH., Duli G. Liver diseases and biliary tracts / English Transl. M: GEOTAR-Media, 1999.

3. *Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al.* The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1171-5.
4. *Shorbagi AI, Hascelik G, Haznedaroglu IC.* Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci* 2008; 335:115-9.
5. *Biondi ML, Turri O, Dilillo D, et al.* Contribution of the TATA-Box genotype (Gilbert's syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem* 1999; 45 (6):897-8.
6. *Horsfall LJ, Zeitlyn D, Tarekegn A, et al.* Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Human Genetics* 2010; 75:236-46.
7. *Balram C, Sabapathy K, Fei G, Khoo KS, Lee EJ.* Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1*28 is a common allele in Indians. *Pharmacogenetics* 2002; 12:81-3.
8. *Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T.* The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:357-60.
9. *Strassburg CP, Kalthoff S, Ehmer U.* Variability and function of family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A). *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45 (6):485-530.
10. *Подымова С.Д.* Болезни печени: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
10. *Podymova S.D.* Liver diseases: Manual for doctors. M.: Medicine, 1998.
11. *Muraca M, Fevery J.* Influence of sex and sex steroids on bilirubin-uridinediphosphate glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology* 1984; 87:308.
12. *Ritter JK, Crawford JM, Owens IS.* Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in COS-1 cells. *J Biol Chem* 1991; 266:1043-7.
13. *Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al.* Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269:17960-4.
14. *Zhang D, Chando NJ, Everett DW, et al.* *In vitro* inhibition of UDPglucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of the property to *in vivo* bilirubin glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 2005; 33 (11):1729-39.
15. *Герок В., Блум Х.Е.* Заболевания печени и желчевыведительной системы / Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
15. *Gerok V., Blum H.E.* Liver and biliary disease systems / Germ. Transl. M.: MEDpress-inform, 2009.
16. *Strassburg CP, Nguyen N, Mannss MP, Tukey RH.* UDP-glucuronosyltransferase activity in human liver and colon. *Gastroenterology* 1999; 116:149-60.
17. *Strassburg CP.* Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metabolism Reviews* 2010; 42 (1):168-81.
18. *Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
18. *Shulyatyev I.S.* Gilbert's syndrome: clinical presentation, diagnostics, functional liver state (clinical and genetic study): Author's abstract MD degree thesis. M., 2005.
19. *Powell LW, Hemingway E, Billing BH, et al.* Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): a study of 42 families. *N Engl J Med* 1967; 277:1108.
20. *Felsher BF, Rickard D, Redeker AG.* The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1970; 283:170-2.
21. *Захарова И.Н., Пыков М.И., Калоева З.В. и др.* Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей. *Педиатр фармакол* 2011; 8 (4):101-5.
21. *Zakharova I.N., Pykov M.I., Kaloyeva Z.V., et al.* Experience-based value of clinical and laboratory manifestations of Gilbert's syndrome in pediatrics. *Pediatr farmakol* 2011; 8(4):101-5.
22. *Sieg A, Stiehl A, Raedsch R, Ullrich D, et al.* Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern. *Clinica Chimica Acta* 1986; 154:41-7.
23. *Коновалова М.А.* Состояние желчевыведительной системы у больных с синдромом Жильбера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
23. *Konovaloova M.A.* Biliary system state in patients with Gilbert's syndrome: Author's abstract MD degree thesis. M., 1999.
24. *Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. *Тер арх* 2006; 2:48-52.
24. *Il'chenko L.Yu., Drozdov V.N. Shulyatyev I.S.* Gilbert's syndrome: clinical and genetic investigation. *Ter arkh* 2006; 2:48-52.
25. *Брагин А.И.* Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
25. *Bragin A.I.* State of the upper gut and hepatobiliary system in children with benign hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome): Author's abstract MD degree thesis. M., 1993.
26. *Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С.* Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей. *Рос вестн перинатологии и педиатрии: (Вопросы охраны материнства и детства): науч-практ рецензируемый журн* 2006; 51 (3):25-9.
26. *Ivanova I.I., Gnusayev S.F., Apenchenko Yu.S.* Clinical and pathogenic characteristics of gastroesophageal refluxes at children. *Ros vestn perinatologii i pediatrii: (Issues of maternity and childhood protection): scientific and practical reviewed journal* 2006; 51(3):25-9.
27. *Соловьева Г.А., Яковенко В.А., Курик Е.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета в клинической практике. *Сучасна Гастроентерологія* 2009; 2 (46):88-95.
27. *Solov'yeva G.A., Yakovenko V.A., Kurik E.G.* Gastroesophageal reflux disease and Barret's esophagus in clinical practice. *Suchasna Gastroenterologiya* 2009; 2(46):88-95.
28. *Liu Hua, Dongping Shi, Bishop PR, Gosche J, May WL, Nowicki MJ.* The role of UGT1A1*28 mutation in jaundiced infants with hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res* 2005; 58:881-4.
29. *Кондрикова Е.В., Ботвиньев О.К., Разумовская И.Н., Цилинская О.В.* Врожденный гипертрофический пилоростеноз и затянувшаяся гипербилирубинемия: Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2007:128-9.
29. *Kondrikova E.V., Botvin'yev O.K., Razumovskaya I.N., Tsilinskaya O.V.* Congenital hypertrophic pyloric stenosis and the sustained hyperbilirubinemia: Abstracts of XIV Congress of pediatric gastroenterologists of Russia «Actual issues of pediatric abdominal pathology». M., 2007:128-9.
30. *Подымова С.Д.* Пигментные гепатозы: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. - М., 1995. - Т. 2. - С. 126-32.
30. *Podymova S.D.* Pigmentary hepatoses: Manual in gastroenterology / ed.: F.I. Komarov, A.L. Grebenev. - M., 1995. - Vol. 2. - P. 126-132.
31. *Duseja A, Das A, Das R, Dhiman RK, Chawla Y, Bhansali A.* Unconjugated hyperbilirubinemia in nonalcoholic steatohepatitis - is it Gilbert's syndrome? *Trop Gastroenterol* 2005; 26(3):123-5.
32. *Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С., Гайворонская А.Г., Филянская Е.Г., Джгаркава И.З.* Клиническое течение, отдаленные последствия и исходы гепатита А у детей. *Педиатр фармакол* 2009; 6(3):7-12.
32. *Botvinyeva V.V., Namazova-Baranova L.S., Gayvoron-skaya A.G., Filyanskaya E.G., Dzhgarkava I.Z.* Clinical course, remote consequences and outcomes of hepatitis A in children. *Pediatr farmakol* 2009; 6(3):7-12.

33. Demirbas T, Piskin T, Dayangac M, Yaprak O, Akçıldiz M, Tokat Y, Yuzer Y. Right-lobe liver transplant from donors with Gilbert syndrome. *Exp Clin Transplant* 2012; 10(1):39-42.
34. Kathemann S, Lainka E, Baba HA, Hoyer PF, Gerner P. Gilbert's syndrome - a frequent cause of unconjugated hyperbilirubinemia in children after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2012; 16(2):201-4.
35. Cobelli C, Ruggeri A, Toffolo G, et al. BSP vs bilirubin kinetics in Gilbert's syndrome. In: Okolicsanyi L. ed. *Familial hyperbilirubinemia* 1981:121.
36. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1999; 24 (1):9-13.
37. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9 (6):703-15.
38. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology* 2010; 139 (6):1942-51.
39. Tsezou A, Tzetis M, Giannatou E, et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13(1):143-6.
40. Kitsiou-Tzeli S, Kanavakis E, Tzetis M, et al. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children. *Haematologica* 2003; 88:1193-4.
41. Radlović N, Ristić D, Brdar R. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2011; 139(5-6):386-9.
42. Wasmuth HE, Keppeler H, Herrmann U, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology* 2006; 43(4):738-41.
43. Attilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, et al. Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome? *Int J Infect Dis* 2009; 13 (4):161-4.
44. Dutt MK, Murphy GM, Thompson RP, et al. Unconjugated bilirubin in human bile: the nucleating factor in cholesterol cholelithiasis? *J Clin Pathol* 2003; 56:596-8.
45. Lee P, Jones G, Seibel MJ. Dual polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: a novel mechanism for hyperserotoninaemia in Gilbert's syndrome mimicking carcinoid syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(4):337-40.
46. Шатахин А.И., Куликовский В.В. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1997; 7(5):303-4.
46. Shatikhin A.I., Kulikovskiy V.V. Psychophysiological disorders in patients with unconjugated hyperbilirubinemia syndrome. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 1997; 7(5):303-4.
47. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: Effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40(4):827-35.
48. De Vries HS, Te Morsche RH, Jenniskens K, Peters WH, de Jong DJ. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (5):597-602.
49. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, et al. Gilbert's syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160(2):449-56.
50. Lin J-P, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 114:1476-81.
51. Maeda Y, Inoguchi T. Oxidative stress. *Nihon Rinsho* 2010; 68(5):814-8.
52. Bulmera AC, Blanchfield JT, Toth I, et al. Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: A mechanism for cardiovascular protection. *Atherosclerosis* 2008; 199:390-6.
53. Голыченков В.А., Иванов Е.А. Эмбриология. М.: «Академия», 2004.
53. Golichenkov V.A., Ivanov E.A. Embriologiya. M.: «Academy», 2004.