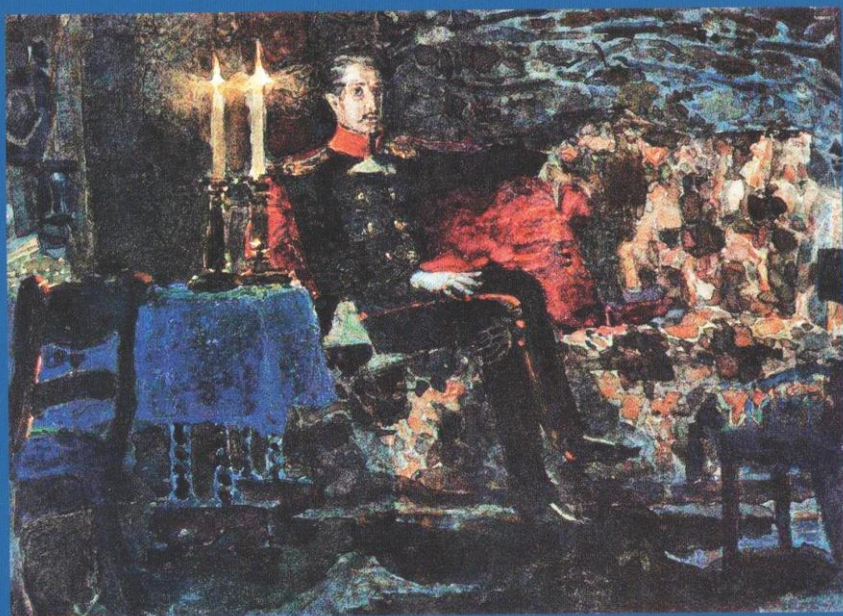


*Н.Б. Губергриц
Г.М. Лукашевич*



*Функциональные
гипербилирубинемии*

*Н.Б. Губергриц
Г.М. Лукашевич*

*Функциональные
гипербилирубинемии*

Москва
2013

УДК 616.36-008.52
ББК 54.135.1

Губергриц Наталья Борисовна

Г93 Функциональные гипербилирубинемии / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич. – М. : Форте принт, 2013. – 20 с. : ил.

ISBN 978-5-905757-38-9

В пособии для врачей приведены определение понятия функциональной гипербилирубинемии, перечень синдромов, относящихся к этому понятию. Проанализированы патогенез, клиника, диагностика различных вариантов функциональных гипербилирубинемий. Особое внимание уделено вопросам дифференциальной диагностики и лечения. Показана эффективность Урсофалька в терапии функциональных гипербилирубинемий на основе анализа фармакологических свойств препарата.

Пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, семейных врачей.

На первой странице обложки – картина М. Врубеля «Печорин на диване» (1889 г.).

Сведения об авторах:

Губергриц Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, завкафедрой внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Украина;

Лукашевич Галина Михайловна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Украина.

УДК 616.36-008.52
ББК 54.135.1

Сдано в набор 01.03.2013

Подписано в печать 29.03.2013

Формат 60х90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г/м²

Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная

Тираж 10 000 экз. Заказ 2818

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт»

127473, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1

Тел.: (495) 234-40-88

Отпечатано в типографии ООО «Форте принт»

ISBN 978-5-905757-38-9

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Наследственность – омнибус, в котором нас сопровождают наши предки; то и дело кто-нибудь из них высовывается оттуда, ошеломляя нас своим появлением.

Оливер Холмз,
американский писатель

Диагностика функциональных гипербилирубинемий вызывает сложности у практического врача, поэтому нередки случаи, когда пациентов с наследственными особенностями обмена билирубина длительно лечат по поводу необоснованно и неправильно диагностированных хронического гепатита или гемолитической желтухи. И хотя прогноз функциональных гипербилирубинемий благоприятен (кроме синдромов Криглера–Найара 1-го типа, Байлера), а лечение некоторых из них не разработано (в ряде случаев в нем просто нет необходимости), следует стремиться к доказательному диагнозу этих состояний. Необходимость этого связана с тем, что:

- несвоевременная диагностика функциональных гипербилирубинемий приводит к многочисленным обследованиям, приему различных препаратов, не показанных пациенту, и, как следствие, к неоправданной затрате средств и времени;
- правильный диагноз как функциональных гипербилирубинемий, так и хронического гепатита позволяет правильно решать вопросы экспертизы трудоспособности, службы в армии и т.д.;
- точный диагноз важен для устранения тревоги больного и его родственников, предотвращения фиксирования пациента на своем здоровье, развития ипохондрического состояния.

Одна из главных причин диагностических ошибок – незнание врачей о высокой частоте встречаемости функциональных гипербилирубинемий. Частота различных вариантов составляет 3–15% в разных странах [2, 4, 13].

Доброкачественные (функциональные) гипербилирубинемии (пигментные гепатозы) – заболевания, связанные с наследственными нарушениями обмена билирубина (энзимопатиями), проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного первичного изменения структуры и функции печени и без явных признаков гемолиза и холестаза [1, 11]. К функциональным гипербилирубинемиям относят [4, 13] (см. табл. 1):

- синдром Криглера–Найара 1-го и 2-го типов;
- синдром Дабина–Джонсона;
- синдром Ротора;
- синдром Люси–Дрисколл;
- синдром Аагенеса;
- синдром Байлера;

Таблица 1

Дифференциальная диагностика функциональных гипербилирубинемий
(по А. С. Кузнецову с соавт., 2001 [4])

Синдром наследования	Тип	Патогенез	Клинические проявления	Лечение
Криглера–Найара 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие УДФГТ	Манифестация в первые часы жизни, ядерная желтуха тяжелого течения, билирубиновая энцефалопатия. Билирубин >200 мкмоль/л	Фототерапия, трансплантация печени
Криглера–Найара 2-го типа	Аутосомно-рецессивный	Снижение активности УДФГТ	Манифестация в первые месяцы жизни, ядерная желтуха средней степени тяжести. Билирубин <200 мкмоль/л	Фенобарбитал, фототерапия
Жильбера	Аутосомно-доминантный	Снижение активности УДФГТ, нарушение захвата билирубина гепатоцитом	Чаще у мальчиков, манифестация в возрасте от 7 до 30 лет. Интермиттирующая иктеричность склер и кожи, редко диспепсия, астенизация	Фенобарбитал
Дабина–Джонсона	Аутосомно-доминантный	Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него	Чаще у мужчин в возрасте 25–30 лет. Желтуха, боли в правом подреберье, увеличение печени и селезенки	Нет
Ротора	Аутосомно-доминантный	Тот же, что при синдроме Дабина–Джонсона, и нарушение конъюгации билирубина	Чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Желтуха, диспепсия, боли в правом подреберье	Нет
Люси–Дрисколл	Неизвестен	Наличие ингибитора УДФГТ в молоке матери	У детей первых дней жизни, находящихся на грудном вскармливании. Билирубиновая энцефалопатия	Отказ от грудного вскармливания
Аагенеса	Аутосомно-рецессивный	Гиперплазия лимфатических сосудов печени с развитием холестаза	Манифестация в неонатальном периоде. Интермиттирующее течение желтухи. Могут быть дегенеративные изменения ЦНС	Нет
Байлера	Неизвестен	Перипортальный фиброз с нарушением оттока желчи	Манифестация в первые недели жизни. Выраженная желтуха, билирубин до 300 мкмоль/л	Нет

- синдром Жильбера;
- синдром Мейленграхта;
- первичную гипербилируинемию (?).

Синдром Криглера–Найара описан в 1952 г. американскими педиатрами J. F. Crigler и V. A. Najjar. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1 А–5) гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) 1*1 (рис. 1). С одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек. Патогенез – отсутствие (1-й тип – см. рис. 2) или снижение (2-й тип) активности УДФГТ.

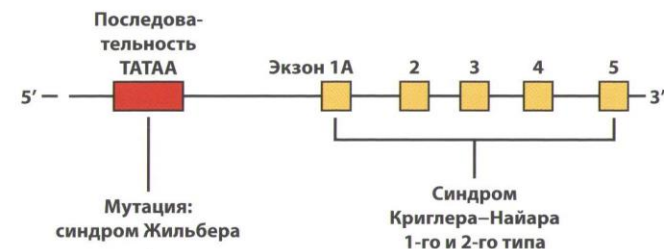


Рис. 1. Строение гена УДФГТ 1*1, содержащего 5 экзонов и промоторный участок (последовательность ТАТАА). Всего может быть 10 экзонов (показан только один). Экзон 1 А (называемый также экзonom 1*1) участвует в экспрессии УДФГТ 1*1 (основной активный фермент), экзон 1D (или 1*4) – в экспрессии УДФГТ 1*2 [15]

Отсутствует конъюгация билирубина

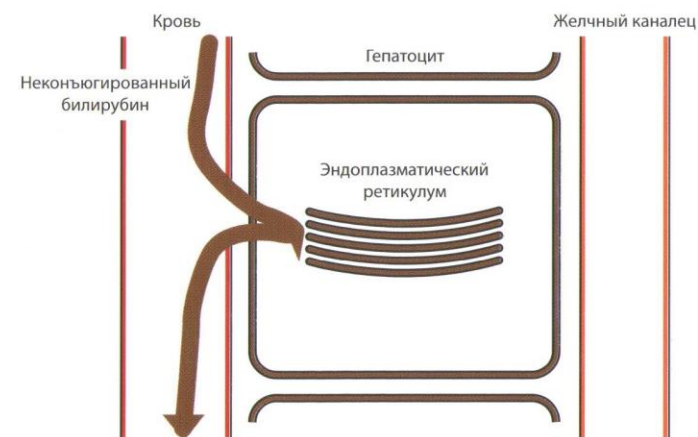


Рис. 2. Патогенез синдрома Криглера–Найара 1-го типа

При синдроме Криглера–Найара 1-го типа уровень неконъюгированного билирубина в крови превышает 200 мкмоль/л. Происходит накопление билирубина в ядрах серого вещества головного мозга, в результате чего развиваются судороги, опистотонус, нистагм, атетоз и т.д. Манифестация наступает в первые часы жизни, причем больные чаще погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи. Изменений печени (биохимических, гистологических) не обнаруживают. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента препарат не имеет точки приложения).

В лечении применяют фототерапию (рис. 3), кровопускания, обменные переливания крови, альбумина, плазмаферез, трансплантацию печени, генную инженерию. Фенобарбитал неэффективен. Фототерапия способствует разрушению билирубина в тканях. Частые сеансы фототерапии (до 16 часов в сутки) позволяют продлить жизнь больным; метод эффективен в 50% случаев, его можно проводить амбулаторно. Однако, даже при хорошем эффекте фототерапии, в течение первых двух десятилетий жизни может развиваться ядерная желтуха. Поэтому фототерапию следует рассматривать как подготовку к трансплантации печени, которая принципиально улучшает прогноз заболевания, т.к. способствует нормализации обмена билирубина. Кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, применяющиеся для снижения уровня билирубина в крови, менее эффективны [4, 5, 13].



Рис. 3. Фототерапия проводится грудному ребенку, страдающему синдромом Криглера–Найара 1-го типа

При синдроме Криглера–Найара 2-го типа манифестация наступает несколько позже – в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом 1-го типа, но менее выражены, т.к. УДФГТ присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. Достаточно эффективны фенобарбитал и фототерапия.

Синдром Дабина–Джонсона описан в 1954 г. T.N. Dubin и G.D. Johnson. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Частота – 0,2–1,0%. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин 20–30 лет. Патогенез заключается в несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы гепатоцитов (канальцев), в результате чего ухудшается транспорт билирубина в желчь и даже развивается его рефлюкс из гепатоцитов в кровь (рис. 4).

Дефект секреции конъюгированного билирубина из гепатоцитов в желчные каналцы

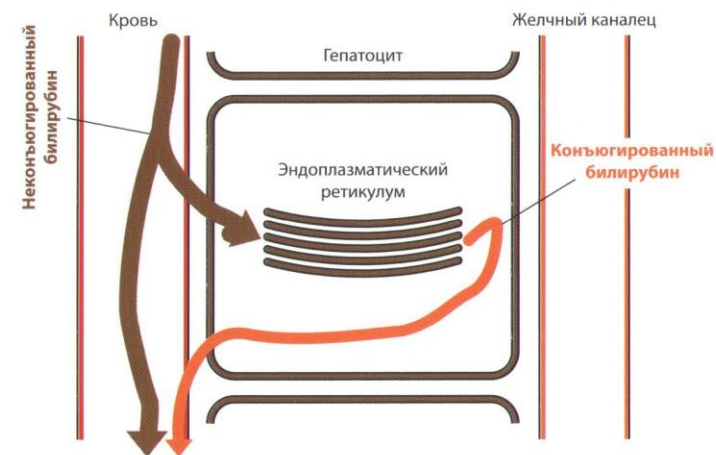


Рис. 4. Патогенез синдрома Дабина–Джонсона

Клиника синдрома Дабина–Джонсона представлена постоянной желтухой без зуда или (редко) с небольшим зудом, болями в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных колик, выраженными диспептическими явлениями, утомляемостью, плохим аппетитом, субфебрилитетом, гепатомегалией. Возможна также спленомегалия.

Диагностика синдрома Дабина–Джонсона основана на выявлении в крови конъюгированной и неконъюгированной (за счет деконъюгации и рефлюкса билирубина в кровь) гипербилирубинемии до 100 мкмоль/л, в моче – билирубинурии. Показатели щелочной фосфатазы обычно не изменены. Характерен подъем уровня бромсульфалеина в крови через 2 часа после введения. При холецистографии тень желчного пузыря отсутствует. Ухудшение, как правило, наступает на фоне беременности или приема пероральных контрацептивов.

Макроскопически в ткани печени определяются темные пятна («шоколадная печень»), появление которых связывают с нарушением секреции метаболитов тирозина, триптофана, фенилаланина (рис. 5 а). Микроскопически выявляют грубые зерна пигмента липофусцина, которые накапливаются преимущественно в центре долек (рис. 5 б, 5 в).

Прогноз благоприятный. В последние годы показана эффективность Урсофалька в лечении синдрома Дабина–Джонсона. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), как и рифампицин, повышает экспрессию MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральной мембране гепатоцита, что способствует нормализации билирубина у взрослых [18] и новорожденных [3, 25].

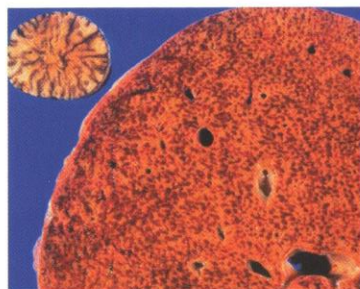


Рис. 5 а. Макроскопическая картина печени при синдроме Дабина–Джонсона

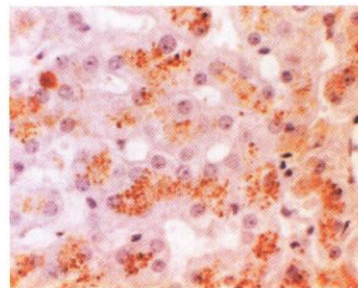
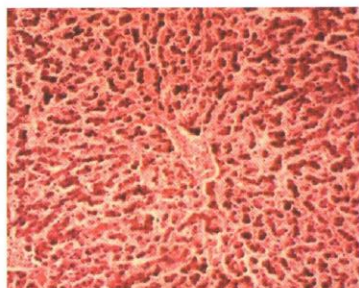


Рис. 5 б, 5 в. Микроскопическая картина печени при синдроме Дабина–Джонсона (накопление грубых зерен липофусцина преимущественно в центре долек)

Синдром Ротора описан в 1948 г. A. B. Rotor, L. Manahan, A. Forentin. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Патогенез связан не только с нарушением экскреции билирубина (как при синдроме Дабина–Джонсона), но и с нарушением его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов. Чаще развивается у мальчиков в пубертатном периоде. Клиника сходна с синдромом Дабина–Джонсона. В крови определяется гипербилирубинемия до 100 мкмоль/л (в равной мере повышены показатели прямого и непрямого билирубина). Имеют место билируинурия; нарушение поглощения бромсульфалеина печенью, но второй пик концентрации в крови, как при синдроме Дабина–Джонсона, отсутствует; при холецистографии желчный пузырь контрастируется. При биопсии печени накопление пигмента обнаруживают редко, более характерна мелкокапельная жировая дистрофия преимущественно по ходу желчных капилляров. Лечение не разработано. Прогноз благоприятный.

Синдром Люси–Дрисколл – редкий вариант наследственной гипербилирубинемии. Заболевание манифестирует у детей в первые дни жизни, но лишь у тех, которые находятся на грудном вскармливании. Развивается выраженная гипербилирубинемия, возможна билирубиновая энцефалопатия. Нарушение конъюгации билирубина обусловлено наличием в молоке матери ингибитора УДФГТ, поэтому прекращение грудного вскармливания приводит к выздоровлению [4].

Синдром Аагенеса («норвежский холестаз») проявляется нарушением функций печени вследствие гипоплазии ее лимфатических сосудов с развитием холестаза. Манифестация обычно наступает в неонатальном периоде с вероятными рецидивами у взрослых. Возможно интермиттирующее течение желтухи, сопровождающееся дефицитом витамина Е, вследствие которого возникают дегенеративные изменения ЦНС [4].



Рис. 6. Августин Николай Жильбер (1858–1927 гг.)

Синдром Байлера (злокачественный семейный холестаз) – крайне редкий вариант генетически обусловленной гипербилирубинемии. Развивается на первой неделе жизни ребенка. В патогенезе имеют значение формирование перипортального фиброза и пролиферация желчных протоков, из-за которых развивается холестаз. Заболевание протекает с тяжелой желтухой (билирубин в крови достигает 300 мкмоль/л за счет прямого), гепато- и спленомегалией. Прогноз неблагоприятный [4].

Первичная гипербилирубинемия – очень редкое заболевание, связанное с избыточным образованием рано меченого билирубина в костном мозге. Причиной считают преждевременное разрушение в костном мозге незрелых предшественников эритроцитов, т.е. неэффективный эритропоэз. В периферической крови раз-

рушение эритроцитов происходит с обычной скоростью. Клинически заболевание проявляется компенсированным гемолизом [13].

Синдром Жильбера – описан в 1901 г. французскими терапевтами A. Gilbert (рис. 6) и P. Lereboullet.

При синдроме Жильбера нарушаются захват, транспорт и конъюгация билирубина. Имеют место (рис. 7) [2, 7]:

- недостаточность билирэнсиназы, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит;
- дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам;
- дефицит УДФГТ, обеспечивающей перенос глюкуроновой кислоты к билирубину.

Сниженный захват билирубина гепатоцитами

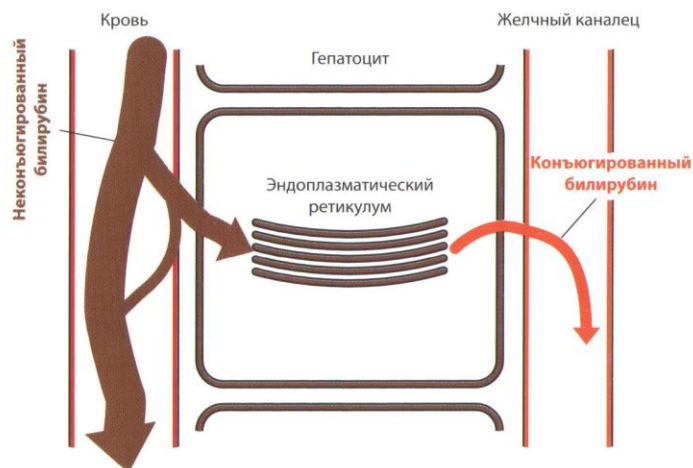


Рис. 7. Патогенез синдрома Жильбера

Генетический дефект состоит в наличии на промоторном участке A (TA)_n TAA гена, кодирующего УДФГТ, дополнительного динуклеотида TA, т.е. образуется участок A (TA)_n TAA [13] (рис. 1). Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Различают «врожденный» вариант синдрома Жильбера, когда клинические проявления развиваются в возрасте 12–30 лет без предшествующего острого вирусного гепатита, и синдром Жильбера, клинические проявления которого манифестируются после перенесенного острого вирусного гепатита. В этом случае имеет место т.н. постгепатитная гипербилирубинемия. Причем она может быть связана не только с инициацией клинических проявлений генетического дефекта (с истинным синдромом Жильбера), но и с развитием хронического вирусного гепатита. Т.е. больные с постгепатитной гипербилирубинемией требуют тщательного наблюдения и проведения дифференциальной диагностики между синдромом Жильбера и хроническим вирусным гепатитом [1].

При синдроме Жильбера соотношение мужчин и женщин составляет 3–4:1. Августин Жильбер описывал характерную триаду клинических проявлений: «печеночная маска» (желтуха), ксантелазмы век, периодичность симптомов. Типично усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левометицина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинил-эстрадиола, парацетамола, сульфаниламидов, диакарба, ментола, т.е. после приема тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Эти препараты называют аглюконами. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты. В настоящее время доказано, что желтуха не является обязательным признаком синдрома Жильбера. Она – лишь «верхушка айсберга», т.е. у большинства больных

желтуха возникает только после провокации, например, после приема указанных выше препаратов. Это обстоятельство чрезвычайно важно учитывать при проведении клинических испытаний различных новых лекарственных средств. Повышение билирубина может быть принято за побочную реакцию, тогда как на самом деле есть вероятность того, что больной страдает синдромом Жильбера, а препарат спровоцировал неконъюгированную гипербилирубинемия. Подобные ситуации были отмечены при клинических испытаниях Токсизумаба (препарата для лечения ревматоидного артрита), рибавирина, а также препарата, который применяется для лечения акромегалии у больных, устойчивых к соматостатину [12].

Больные чувствительны к холоду, у них легко возникает «гусиная кожа». Редко проявляется пигментацией лица, пигментными пятнами на коже. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астено-вегетативные расстройства [7]. Так, А.И. Шатихин с соавт. (1997) [13] при обследовании больных обнаружил, что у всех пациентов выявлялись повышенная реактивная и личностная тревожность, плохое самочувствие и снижение активности. Отмечено увеличение процентной представленности D сна; вегетативные показатели ночного сна и бодрствования не различались. Такие изменения психологической сферы и организации ночного сна, по мнению авторов, возникали первично в ответ на повышение содержания неконъюгированного билирубина вследствие его воздействия на гипоталамус. Повышение уровня неконъюгированного билирубина приводило также к биоритмологическим сдвигам, перестройке мотивационной сферы, сопровождавшейся повышенным уровнем тревожности, что способствовало развитию астенического синдрома.

В 20% случаев при синдроме Жильбера обнаруживают умеренное увеличение печени; в 30% случаев – холецистит, в т.ч. калькулезный, холангит; в 42% случаев – дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди; в 12,5% случаев – хронический гепатит алкогольной, вирусной этиологии, а также реактивный; в 7,4% случаев – жировую дистрофию печени; в 0,7% случаев – гемангиомы печени [7].

По данным М.А. Коноваловой с соавт. (1999) [8], при ультразвуковой холецистографии нормальная функция желчного пузыря отмечается в 29,3%, дискинезия по гипермоторному типу – в 20,7%, по гипомоторному типу – в 50% случаев. При многомоментном дуоденальном зондировании те же авторы констатировали наличие у больных дискинезии желчевыводящих путей в 88% случаев (с преобладанием гипомоторной дискинезии желчного пузыря – в 51,7% случаев); нарушения функции сфинктера Одди – в 74,2% случаев (гипотонус сфинктера – 39,7% наблюдений, гипертонус – у 34,5% обследованных). У 96% больных выявлены изменения биохимического состава желчи, изменения показателей, характеризующих литогенность желчи: снижение холево-холестеринового коэффициента и холато-холестеринового индекса, повышение индекса литогенности. Авторы считают, что пациентов с синдромом Жильбера следует отнести в группу риска развития холелитиаза.

Действительно, больные с синдромом Жильбера имеют больше шансов заболеть желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Так, при обследовании 198 пациентов с ЖКБ и 152 здоровых без ЖКБ оказалось, что ЖКБ достоверно чаще развивается именно при синдроме Жильбера [17].

Этот же факт подтвержден мета-анализом, который включил 2816 пациентов с ЖКБ и 1617 пациентов без ЖКБ. Оказалось, что при наличии синдрома Жильбера риск ЖКБ повышен на 21,2%, причем среди мужчин [19].

Выделяют «печоринский вариант» синдрома Жильбера, описанный в повести М.Ю. Лермонтова. Действительно, у Печорина имела место интермиттирующая желтуха, которая провоцировалась нервно-психическим возбуждением и не влияла на общее состояние («Я вернулся домой... ядовитая злость мало-помалу заполняла мою душу... Я не спал всю ночь. К утру я был желт, как померанец»). Кроме того, Печорин – молодой мужчина, чьи похождения не вызывают сомнений в крепком здоровье, и появление желтухи, судя по последующим событиям, отнюдь не снижает его последующего тонуса. Печорина беспокоили диспептические явления. Действие повести «Княжна Мэри» происходит в местности, где «шумят целебные ключи» (Кисловодск, Пятигорск); Печорин принимает «положенное число стаканов «Нарзана» («... у меня прескверный желудок»). Ему присуща эмоциональная лабильность – неровность поведения, склонность к депрессии, импульсивность желаний и поступков [6].

В литературе есть еще одно описание синдрома Жильбера – в автобиографическом произведении княгини М.К. Тенишевой «Впечатления моей жизни. Воспоминания». М.К. Тенишева воспитывалась без отца, причем его имя держалось в глубокой тайне. Сама М.К. Тенишева так описывает обстоятельства, при которых она впервые узнала о своем отце из разговора с подругой:

«– А ведь тот, кого ты зовешь папой, тебе вовсе не папа.

– А кто же он?

– Теперешний папа – муж твоей мамы, но ты не его дочь.

– А кто же мой папа?

– Твой настоящий папа не был мужем мамы, она его просто так любила.

Сердце застыло во мне, в висках застучало... Я старалась понять тайный смысл, но я была слишком мала, что-то ускользало... Я почти кричала, допрашивая: «Скажи, кто он?»

– Твой отец был князь В... Твоя мать разлюбила его и бросила...

Мое изумление переходило в ужас...

– А он... мой папа, где он?

– Он умер. Ты сирота.

Я застыла, кругом меня все померкло... Дрожь пробежала по телу. Глаза горели без слез... У меня, которую никто не любил, никогда даже не ласкал, – у меня был свой родной папа, который любил меня и даже плакал по мне, и этого папы больше нет, он в могиле... Я сирота...

Вечером после ужина хватились меня. Всюду искали, перепугались до смерти: река так близка. Долго ли до беды?

Поздно, после долгих поисков, меня наконец нашли на одном из бугорков, заросшем травой, в глубоком обмороке.

На другой день я заболела желтухой. Лицо, руки, даже белки глаз пожелтели».

Как и в случае с Печориным, мы видим, что у практически здорового человека (ребенка) на высоте психоэмоционального напряжения развилась желтуха. С большой вероятностью можно думать о синдроме Жильбера [9].

При синдроме Жильбера в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% – снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. Вопрос о наличии скрытого гемолиза при синдроме Жильбера (ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов) является темой многолетнего обсуждения. Гипербилирубинемия не превышает 80–100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямой фракции. Возможно небольшое нарушение выведения бромсульфалеина, увеличение содержания в крови кишечной фракции щелочной фосфатазы. В ряде случаев синдром Жильбера сочетается с синдромами Марфана, Элерса–Данло [4, 11].

Разработаны и специальные тесты для диагностики синдрома Жильбера. Так, ограничение калорийности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение двух суток приводит к увеличению показателя свободного билирубина в крови. Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови. Прием феноталбита 3 мг/кг/сут в течение 5 дней при синдроме Жильбера инициирует снижение уровня билирубина в крови, т.к. препарат индуцирует активность УДФГТ. Применяют также рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается [5]. Морфологически характерно накопление пылевидного золотисто-коричневого фермента липофусцина преимущественно в центре долек (рис. 8). Усиленное образование липофусцина считают приспособительным механизмом, т.к. этот пигмент является результатом реакции аутооксидации металлофлавопротеидов и является одним из источников энергии в гепатоците [4]. Кроме того, при гистологическом исследовании у 20–24% больных обнаруживают сопутствующую патологию печени различной тяжести (рис. 9). Эти факты заставляют считать синдром Жильбера не таким уж безобидным заболеванием. На это же указывает высокая частота билиарной патологии (см. выше). Более точно можно поставить диагноз с помощью генетического тестирования, которое все шире входит в клиническую практику.

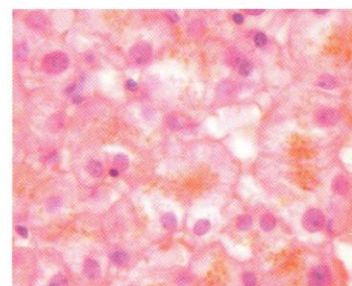


Рис. 8. Пылевидное накопление золотисто-коричневого пигмента в желчном полюсе гепатоцитов. Гематоксилин-эозин, ув. x1000

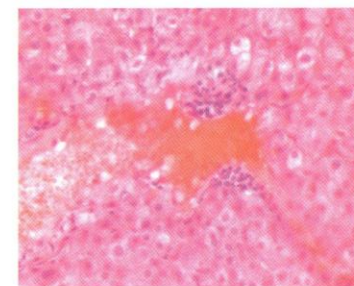


Рис. 9. Хронический гепатит со слабой активностью у больного синдромом Жильбера. Гематоксилин-эозин, ув. x400

Течение синдрома Жильбера подробно описано А. Ф. Блюгером с соавт. (1975) [1] и схематически представлено на рис. 10.



Рис. 10. Схема динамики клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера с увеличением длительности заболевания [1]

Синдром Мейленграхта до недавнего времени считали почти синонимом синдрома Жильбера, который нередко даже называли «синдром Жильбера–Мейленграхта». Однако позже было доказано, что это разные синдромы со сходной клинической картиной. Общим для двух синдромов являются снижение уровня билирубина при назначении активаторов микросомальных ферментов печени, возраст манифестации, интермиттирующий характер желтухи, уровень билирубина в крови не более 80–100 мкмоль/л за счет неконъюгированной фракции, клинические проявления в виде иктеричности кожи и слизистых, диспепсии, астении. Но при синдроме Мейленграхта имеет место только изолированное снижение активности УДФГТ, а мембрана гепатоцита, в отличие от синдрома Жильбера, активно участвует в захвате билирубина [4].

Чрезвычайно важна дифференциальная диагностика синдрома Жильбера с другими заболеваниями, сопровождающимися неконъюгированной гипербилирубинемией. Круг этих заболеваний достаточно широк, а тяжесть клинического течения и прогноза далеки от доброкачественности синдрома Жильбера. Так, А. И. Шатихин (1997) [14] при обследовании больных с неконъюгированной гипербилирубинемией доказал, что в 46% случаев она связана с вирусным гепатитом; в 30% случаев – с алкогольным поражением печени; в 20% случаев – с постгепатитной гипербилирубинемией, которая постепенно исчезала при длительном наблюдении за больными; в 2% случаев – с гемолитической анемией и только у 2% пациентов – с синдромом Жильбера.

Основным средством лечения синдрома Жильбера и синдрома Мейленграхта является фенобарбитал. Его эффективность объясняется тем, что препарат инду-

цирует активность УДФГТ, способствует пролиферации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов. Недостатками фенобарбитала являются седативный эффект, извращение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов. Свойством индукции активности УДФГТ обладает также флумацинол, который более известен практически врачам под торговым названием «Зиксорин». Однако препарат давно исчез из аптек.

Представляется перспективным лечение синдромов Жильбера и Мейленграхта УДХК.

А. Р. Рейзис (2011) представила интересные данные о применении УДХК для лечения детей с синдромом Жильбера. Пациентов разделили на две группы в соответствии с двумя десятилетиями наблюдения: 1992–2000 гг. и 2001–2010 гг. Эти десятилетия отличались тем, что на первом этапе они не получали препаратов УДХК или получали по показаниям, когда уже имела место развившаяся картина поражения билиарного тракта. Нормальное состояние билиарного тракта было только у 11,8% детей с синдромом Жильбера, наблюдавшихся в 1992–2000 гг. У 76,5% имелась дискинезия желчевыводящих путей, почти у половины из них со сладж-синдромом. Почти у 12% детей диагностировали уже развившуюся ЖКБ. На втором этапе (2001–2010 гг.) обследованы 105 пациентов. Начиная с первых шагов, как только ставился диагноз синдрома Жильбера, проводили превентивные курсы УДХК 2 раза в год. У этих пациентов почти в 65% случаев отмечено нормальное состояние билиарного тракта. Количество больных с ЖКБ сократилось в 4,5 раза (до 2,8%) [12].

Напомним, что Урсофальк обладает выраженным литолитическим действием (рис. 11).

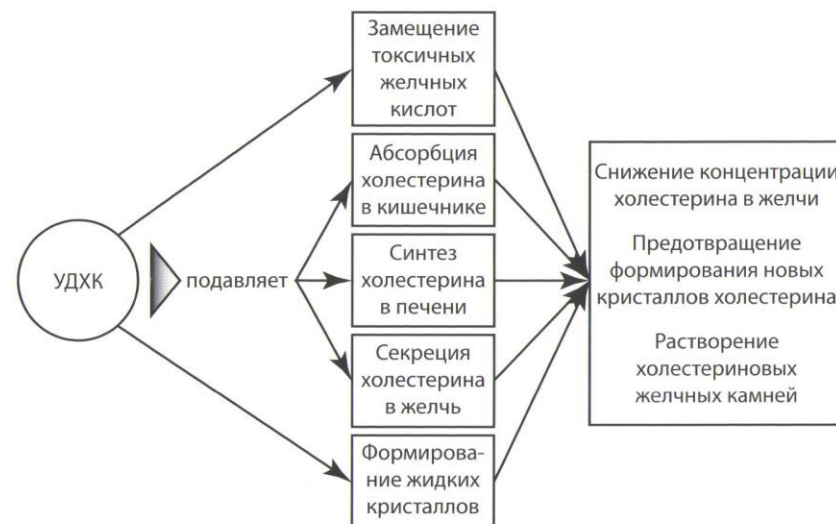


Рис. 11. Механизмы литолитического действия УДХК [26]

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А.Ф. Наследственные пигментные гепатозы / А.Ф. Блюгер, Э.З. Крупникова. – Л.: Медицина, 1975. – 134 с.
2. Гончарик И.И. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика / И.И. Гончарик, Ю.С. Кравченко // Клиническая медицина. – 2001. – № 4. – С. 40–44.
3. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине / И.Н. Григорьева. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. – 152 с.
4. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий / А.С. Кузнецов, И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, К.А. Оганесян // Клиническая медицина. – 2001. – № 3. – С. 8–13.
5. Доброкачественные гипербилирубинемии / И.В. Маев, Л.Л. Орлов, Н.И. Овчинникова, С.В. Черемушкин // Клиническая медицина. – 1999. – № 6. – С. 9–14.
6. Еселев М.М. Печорин – больной синдромом Жильбера? Опыт реконструкции диагноза по литературному тексту / М.М. Еселев, П.Г. Сцепуро // Клиническая медицина. – 1991. – № 4. – С. 121–122.
7. Еселев М.М. Синдром Жильбера / М.М. Еселев, П.Г. Сцепуро. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. – 68 с.
8. Коновалова М.А. Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера / М.А. Коновалова, С.Д. Подымова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 5, Прил. 8. – С. 90.
9. Литвинов А.В. Медицина в литературно-художественном пространстве / А.В. Литвинов, И.А. Литвинова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
10. Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. – М.: 4 ТЕ Арт, 2011. – 28 с.
11. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
12. Рейзис А.Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия / А.Р. Рейзис // Internist.ru – Всероссийская Образовательная Интернет-Программа для Врачей: Гепатология: [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html
13. Шатихин А.И. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии / А.И. Шатихин, В.В. Куликовский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 5, Прил. 4. – С. 303–304.
14. Шатихин А.И. Так ли доброкачественна неконъюгированная гипербилирубинемия? / А.И. Шатихин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 5, Прил. 4. – С. 303.
15. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Пер. с англ. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
16. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure/G. De Marco, D. Sordino, E. Bruzzese [et al.]/Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 24. – P. 387–394.
17. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population/A. Tsezou, M. Tzetis, E. Giannatou [et al.]/Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2009. – Vol. 13, No 1. – P. 143–146.
18. Identification of a novel 974C →G nonsense mutation of the MRP2/ABCC2 gene in a patient with Dubin-Johnson syndrome and analysis of the effects of rifampicin and ursodeoxycholic acid on serum bilirubin and bile acids/C. Corpechot, C. Ping, D. Wendum [et al.]/Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, No 10. – P. 2427–2432.
19. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition/S. Buch, C. Schafmayer, H. Volzke [et al.]/Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1942–1951.
20. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss/H.J. Sugerman, W.H. Brewer, M.L. Shiffman [et al.]/Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 169. – P. 91–96.
21. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program/M.L. Shiffman, G.D. Kaplan, V. Brinkman-Kaplan, F.F. Vickers/Ann. Intern. Med. 1995. – Vol. 122, No 12. – P. 899–905.
22. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract/F. Lammert, M.W. Neubrand, R. Bittner [et al.]/Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45, No 9. – P. 971–1001.
23. Silva R.F. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid/R.F. Silva, C.M. Rodrigues, D. Brites//J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34, No 3. – P. 402–408.
24. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition/C.M. Rodrigues, C.L. Steiers, C.D. Keene [et al.]/J. Neurochem. – 2000. – Vol. 75, No 6. – P. 2368–2379.
25. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid/R.H. Regev, O. Stolar, A. Raz, T. Dolfin//J. Perinat. Med. – 2002. – Vol. 30, No 2. – P. 185–187.
26. Ursolfalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. – Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. – 199 p.
27. Worobetz L.J. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss/L.J. Worobetz, F.G. Inglis, E.A. Shaffer//Am. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 88, No 10. – P. 1705–1710.