

Синдром Жильбера і панкреатит: сучасні уявлення про патогенез, діагностику і лікування

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: функціональні гіпербілірубінемії, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, діагностика, лікування

*Те, що нам написано на роду,
треба ще правильно прочитати.*

Микола Левицький,
радянський кінорежисер

Діагностика функціональних гіпербілірубінемій викликає складності у практичного лікаря, тому нерідкі випадки, коли пацієнтів зі спадковими особливостями обміну білірубину довго лікують з приводу необґрунтовано і неправильно діагностованих хронічного гепатиту або гемолітичної жовтяниці. І хоча прогноз функціональних гіпербілірубінемій сприятливий (крім синдромів Криглера – Найяра 1-го типу, Байлера), а лікування деяких із них не розроблено (у низці випадків у ньому просто немає необхідності), слід прагнути до доказового діагнозу цих станів. Необхідність цього пов'язана з тим, що:

- несвоєчасна діагностика функціональних гіпербілірубінемій призводить до численних обстежень, прийому різних препаратів, які не показані пацієнту, і, як наслідок, до невиправданої витрати коштів і часу;
- правильний діагноз як функціональних гіпербілірубінемій, так і хронічного гепатиту дозволяє правильно вирішувати питання експертизи працездатності, служби в армії тощо;
- точний діагноз важливий для усунення тривоги хворого і його родичів, запобігання фіксуванню пацієнта на своєму здоров'ї, розвитку іпохондричного стану.

Одна з головних причин діагностичних помилок — незнання лікарів про високу частоту зустрічальності функціональних гіпербілірубінемій. Частота різних варіантів становить 3–15% в різних країнах [2, 7, 13].

Доброякісні (функціональні) гіпербілірубінемії (пігментні гепатози) — захворювання, пов'язані зі спадковими порушеннями обміну білірубину (ензимопатії), які проявляються хронічною або переміжною жовтяницею без вираженої первинної зміни структури і функції печінки і без явних ознак

гемолізу і холестазу [1, 10]. До функціональних гіпербілірубінемій відносять [7, 13]:

- синдром Криглера — Найяра 1-го і 2-го типів;
- синдром Дабіна — Джонсона;
- синдром Ротора;
- синдром Люсі — Дрісколла;
- синдром Аагенеса;
- синдром Байлера;
- синдром Жильбера;
- синдром Мейленграхта;
- первинну гіпербілірубінемію (?).

Найчастіший варіант функціональної гіпербілірубінемії — синдром Жильбера. Він описаний в 1901 р. французькими терапевтами А. Gilbert (рис. 1) і P. Lereboullet.

На молекулярному рівні дефект локалізується в одному з 5 екзонів (1A-5) гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) 1*1. Генетичний



Рис. 1. Августин Ніколас Жильбер (1858–1927).

дефект полягає в наявності на промоторній ділянці A(TA)₆TAA гена, що кодує УДФГТ, додаткового динуклеотиду ТА, тобто утворюється ділянка A(TA)₇TAA [13] (рис. 2). Тип успадкування — авто-сомно-домінантний.

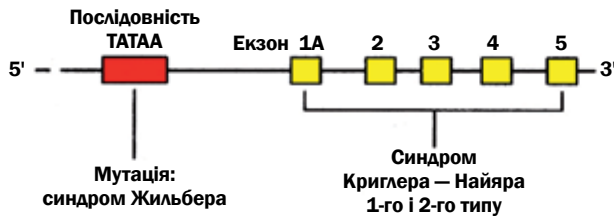


Рис. 2. Будова гена УДФГТ 1*1, що містить 5 екзонів і промоторну ділянку (послідовність ТАТАА). Усього може бути 10 екзонів (показаний тільки один). Екзон 1А (також зветься екзон 1*1) бере участь у експресії УДФГТ 1*1 (основний активний фермент), екзон 1D (або 1*4) — в експресії УДФГТ 1*2 [14].

При синдромі Жильбера порушуються захват, транспорт і кон'югація білірубину. Мають місце (рис. 3) [2, 5]:

- недостатність білітранслокази, що відповідає за захват білірубину із крові і його транспорт в гепатоцит;
- дефіцит Y- і Z-протеїнів-лігандів (ферменту глутатіон-S-трансферази), що відповідають за перенесення білірубину до мікосом;
- дефіцит УДФГТ, що забезпечує перенесення глюкуронової кислоти до білірубину.

Знижений захват білірубину гепатоцитами

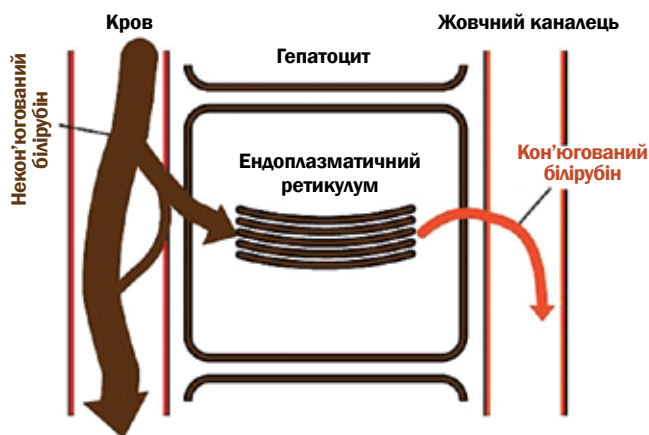


Рис. 3. Патогенез синдрому Жильбера.

Розрізняють «вроджений» варіант синдрому Жильбера, коли клінічні прояви розвиваються у віці 12–30 років без попереднього гострого вірусного гепатиту, і синдром Жильбера, клінічні прояви якого маніфестують після перенесеного гострого вірусного гепатиту. У цьому випадку є так звана пост-гепатитна гіпербілірубінемія. Причому вона може бути пов'язана не тільки з ініціацією клінічних проявів генетичного дефекту (з істинним синдромом

Жильбера), але і з розвитком хронічного вірусного гепатиту. Тобто хворі з постгепатитною гіпербілірубінемією потребують ретельного контролю та проведення диференціальної діагностики між синдромом Жильбера і хронічним вірусним гепатитом [1].

При синдромі Жильбера співвідношення чоловіків і жінок становить 3–4:1. Августин Жильбер описував характерну тріаду клінічних проявів: «печінкова маска» (жовтяниця), ксантелазми повік, періодичність симптомів. Характерно посилення жовтяниці після інфекцій, емоційного і фізичного навантаження, прийому анаболічних стероїдів, глюкокортикоїдів, андрогенів, рифампіцину, циметидину, левоміцетину, стрептоміцину, саліцилату натрію, ампіциліну, кофеїну, етинілестрадіолу, парацетамолу, сульфаніламідів, діакарбу, ментолу, тобто після прийому тих препаратів, у метаболізмі яких бере участь УДФГТ. Ці препарати називають аглюконами. Крім того, жовтяниця може посилюватися після голодування, блювання. Натепер доведено, що жовтяниця не є обов'язковою ознакою синдрому Жильбера. Вона лише верхівка айсберга, тобто у більшості хворих жовтяниця виникає тільки після провокації, наприклад після прийому зазначених вище препаратів. Цю обставину надзвичайно важливо брати до уваги при проведенні клінічних випробувань різних нових лікарських засобів. Підвищення рівня білірубину може бути прийняте за побічну реакцію, тоді як насправді є ймовірність того, що хворий страждає на синдром Жильбера, а препарат спровокував некон'юговану гіпербілірубінемію. Подібні ситуації були відзначені при клінічних випробуваннях токсилізумабу (препарату для лікування ревматоїдного артрити), рибавіріну, а також препарату, який застосовується для лікування акромегалії у хворих, стійких до соматостатину [11].

Хворі чутливі до холоду, у них легко виникає гусяча шкіра. Рідко проявляється пігментація обличчя, пігментні плями на шкірі. Звичайними є тяжкість у правому підребер'ї, диспептичні явища, астеновегетативні розлади [5]. Так, А. І. Шатіхін зі співавт. (1997) [13] при обстеженні 7 хворих відзначив, що у всіх пацієнтів виявлялися підвищена реактивна і особистісна тривожність, погане самопочуття і зниження активності. Відзначено збільшення відсоткової представленості D-сну; вегетативні показники нічного сну і неспання не розрізнялися. Такі зміни психологічної сфери і організації нічного сну, на думку авторів, виникали первинно у відповідь на підвищення вмісту некон'югованого білірубину внаслідок його впливу на гіпоталамус. Підвищення рівня некон'югованого білірубину призводило також до біоритмологічних зрушень, перебудови мотиваційної сфери, що супроводжувалося підвищеним рівнем тривожності та сприяло розвитку астеничного синдрому.

У 20% випадків при синдромі Жильбера виявляють помірне збільшення печінки; у 30% випадків — холецистит, зокрема калькульозний, холангіт; у 42% випадків — дисфункцію жовчного міхура і сфінктера Одді; у 12,5% випадків — хронічний гепатит алкогольної, вірусної етіології, а також

реактивний; у 7,4% випадків — жирову дистрофію печінки; у 0,7% випадків — гемангіоми печінки [5].

За даними М. А. Коновалової зі співавт. (1999) [6], при ультразвуковій холецистографії нормальна функція жовчного міхура відзначається в 29,3%, дискінезія за гіпермоторним типом — в 20,7%, за гіпомоторним типом — в 50% випадків. При багатоментному дуоденальному зондуванні ті ж автори констатували наявність у хворих дискінезії жовчовивідних шляхів у 88% випадків (з переважанням гіпомоторної дискінезії жовчного міхура — в 51,7% випадків); порушення функції сфінктера Одді — у 72,2% випадків (гіпотонус сфінктера — 39,7% спостережень, гіпертонус — у 34,5% обстежених). У 96% хворих виявлено зміни біохімічного складу жовчі, зміни показників, що характеризують літогенність жовчі: зниження холево-холестеринового коефіцієнта і холато-холестеринового індексу, підвищення індексу літогенності. Автори вважають, що пацієнтів із синдромом Жильбера слід віднести до групи ризику розвитку холелітіазу.

Дійсно, хворі з синдромом Жильбера мають більше шансів захворіти на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ). Так, при обстеженні 198 пацієнтів з ЖКХ і 152 здорових без ЖКХ виявилось, що ЖКХ вірогідно частіше розвивається саме при синдромі Жильбера [20].

Цей же факт підтверджений метааналізом, який включив 2816 пацієнтів з ЖКХ і 1617 пацієнтів без ЖКХ. Виявилось, що за наявності синдрому Жильбера ризик ЖКХ підвищений на 21,2%, причому серед чоловіків [15].

Ми спостерігали наявність біліарного сладжу в 42,3% випадків синдрому Жильбера. Причому саме з біліарним сладжем при синдромі Жильбера пов'язане підвищення ризику рецидивуючих панкреатичних атак, які, за нашими даними, розвиваються в третині випадків. У зв'язку з цим наголошуємо на необхідності профілактичного призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при цій патології.

Виділяють «печоринський варіант» синдрому Жильбера, описаний в повісті М. Ю. Лермонтова. Дійсно, у Печоріна була інтермітуюча жовтяниця, яка провокувалась нервово-психічним збудженням і не впливала на загальний стан («Я повернувся додому... отруйна злість мало-помалу заповнювала мою душу... Я не спав усю ніч. До ранку я був жовтий, як померанець»). Крім того, Печорін — молодий чоловік, чий пригоди не викликають сумнівів у міцному здоров'ї, і поява жовтяниці, судячи з подальших подій, аж ніяк не знижує його подальшого тону. Печоріна турбували диспептичні явища. Дія повісті «Княжна Мері» відбувається в місцевості, де «шумлять цілющі ключі» (Кисловодськ, П'ятигорськ); Печорін приймає «встановлену максимальну кількість склянок нарзану» («...у мене препоганий шлунок»). Йому притаманна емоційна лабільність — нерівність поведінки, схильність до депресії, імпульсивність бажань та вчинків [4].

У літературі є ще один опис синдрому Жильбера — у автобіографічному творі княгині М. К. Тенишевої «Враження мого життя. Спогади».

М. К. Тенишева виховувалася без батька, причому його ім'я трималося в глибокій таємниці. Сама М. К. Тенишева так описує обставини, за яких вона вперше дізналася про свого батька з розмови з подружкою:

— Але ж той, кого ти називаєш татом, тобі зовсім не тато.

— А хто ж він?

— Теперішній тато — чоловік твоєї мами, але ти не його дочка.

— А хто ж мій тато?

— Твій справжній тато не був чоловіком мами, вона його просто так любила.

Серце застигло в мені, в скронях застучало... Я намагалася зрозуміти таємний сенс, але я була занадто мала, щось вислизало... Я майже кричала, допитуючи: «Скажи, хто він?»

— Твій батько був князь В... Твоя мати розлюбила його і кинула...

Моє здивування переходило в жах...

— А він... мій тато, де він?

— Він помер. Ти сирота.

Я застигла, навколо мене все померкло... Тремтіння пробігло по тілу. Очі горіли без сліз... У мене, яку ніхто не любив, ніколи навіть не пестив, — у мене був свій рідний тато, який любив мене і навіть плакав за мною, і цього тата більше немає, він у могилі... Я сирота...

Увечері після вечері почали шукати мене. Усюди шукали, перелякалися до смерті: річка така близька. Чи довго до біди?

Пізно, після довгих пошуків, мене нарешті знайшли на одному з горбків, зарослому травою, у глибокій неприємності.

На другий день я захворіла на жовтяницю. Обличчя, руки, навіть білки очей пожовтіли.

Як і у випадку з Печоріним, ми бачимо, що у практично здорової людини (дитини) на висоті психоемоційного напруження розвинулася жовтяниця. З великою ймовірністю можна думати про синдром Жильбера [8].

При синдромі Жильбера в 30% випадків гемоглобін підвищений понад 160 г/л, у 15% пацієнтів виявляється легкий ретикулоцитоз, у 12% — зниження осмотичної стійкості еритроцитів. Збільшення вмісту гемоглобіну в крові пов'язують з його надмірним синтезом при підвищеному рівні білірубину в крові і тканинах. Питання про наявність прихованого гемолізу при синдромі Жильбера (ретикулоцитоз, зниження осмотичної стійкості еритроцитів) є темою багаторічного обговорення. Гіпербілірубінемія не перевищує 80–100 мкмоль/л, із значним переважанням непрямой фракції. Можливе невелике порушення виведення бромсульфалеїну, збільшення вмісту в крові кишкової фракції лужної фосфатази. У низці випадків синдром Жильбера поєднується з синдромами Марфана, Елерса — Данло [7, 10].

Розроблені і спеціальні тести для діагностики синдрому Жильбера. Так, обмеження калорійності їжі до 400 ккал/добу або голодування протягом двох діб приводить до підвищення показника вільного білірубину в крові. Внутрішньовенне введення

40 мг нікотинової кислоти сприяє зниженню осмотичної стійкості еритроцитів і підвищенню рівня білірубину в крові. Прийом фенобарбіталу 3 мг/кг/добу протягом 5 днів при синдромі Жильбера ініціює зниження рівня білірубину в крові, тому що препарат індукує активність УДФГТ. Застосовують також рифампіциновий тест: після введення 900 мг рифампіцину у пацієнтів із синдромом Жильбера рівень білірубину в крові значно підвищується [9]. Морфологічно характерно накопичення пілоподібного золотисто-коричневого ферменту ліпофусцину переважно в центрі часточок. Посилене утворення ліпофусцину вважають пристосувальним механізмом, тому що цей пігмент є результатом реакції автооксидації металофлавопротеїдів і є одним із джерел енергії у гепатоциті [7]. Крім того, під час гістологічного дослідження у 20–24% хворих виявляють супутню патологію печінки різної тяжкості. Ці факти змушують вважати синдром Жильбера не таким вже нешкідливим захворюванням. На це ж вказує висока частота біліарної патології (див. вище). Більш точно можна встановити діагноз за допомогою генетичного тестування, яке все більше входить у клінічну практику і на сьогодні стало основним і найбільш інформативним методом діагностики синдрому Жильбера.

Перебіг синдрому Жильбера докладно описаний А. Ф. Блюгер зі співавт. (1975) [1] і схематично представлений на рис. 4.



Рис. 4. Схема динаміки клінічних і лабораторних проявів синдрому Жильбера зі збільшенням тривалості захворювання [1].

АЛАТ — аланінамінотрансфераза, ЛФ — лужна фосфатаза, ДФА — дифеніламінова проба.

Синдром Мейленграхта до недавнього часу вважали майже синонімом синдрому Жильбера, який нерідко навіть називали «синдром Жильбера — Мейленграхта». Однак пізніше було доведено, що це різні синдроми з подібною клінічною картиною. Загальним для двох синдромів є зниження рівня білірубину при призначенні активаторів ферментів печінки, вік маніфестації, інтермітуючий характер жовтяниці, рівень білірубину в крові не більше ніж 80–100 мкмоль/л за рахунок некон'югованої фракції, клінічні прояви у вигляді іктеричності шкіри і слизових оболонок, диспепсії, астенії. Але при

синдромі Мейленграхта є тільки ізольоване зниження активності УДФГТ, а мембрана гепатоцитів, на відміну від синдрому Жильбера, активно бере участь у захваті білірубину [7].

Надзвичайно важлива диференційна діагностика синдрому Жильбера з іншими захворюваннями, що супроводжуються некон'югованою гіпербілірубінемією (табл. 1). Коло цих захворювань досить широке, а тяжкість клінічного перебігу і прогнозу далекі від доброякісності синдрому Жильбера. Так, А. І. Шатіхін (1997) [12] при обстеженні хворих з некон'югованою гіпербілірубінемією довів, що в 46% випадків вона пов'язана з вірусним гепатитом; у 30% випадків — з алкогольним ураженням печінки; у 20% випадків — з постгепатитною гіпербілірубінемією, яка поступово зникала при тривалому спостереженні за хворими; у 2% випадків — з гемолітичною анемією і тільки у 2% пацієнтів — з синдромом Жильбера.

Основним засобом лікування синдрому Жильбера і синдрому Мейленграхта до недавнього часу вважали фенобарбітал. Його ефективність пояснюється тим, що препарат індукує активність УДФГТ, сприяє проліферації гладкого ендоплазматичного ретикулуму, збільшенню пулу Y- і Z-лігандів. Недоліками фенобарбіталу є седативний ефект, спотворення метаболізму препаратів, що екскретуються у вигляді глюкуронідів, стимуляція метаболізму стероїдних гормонів. Властивість індукції активності УДФГТ має також флумацинол, який більш відомий практичним лікарям під торговою назвою Зиксорин. Однак препарат давно зник з аптек.

Представляється перспективним лікування синдромів Жильбера і Мейленграхта УДХК. Як і рифампіцин, УДХК підвищує експресію MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральній мембрані гепатоцита, що сприяє нормалізації рівня білірубину у дорослих [16] і новонароджених [3, 17].

А. Р. Рейзіс (2011) навела цікаві дані про застосування УДХК для лікування дітей із синдромом Жильбера. Пацієнтів розділили на дві групи відповідно до двох десятиліть спостереження: 1992–2000 рр. і 2001–2010 рр. Ці десятиліття відрізнялися тим, що на першому етапі пацієнти не отримували препаратів УДХК або отримували за показаннями, коли вже була розгорнута картина ураження біліарного тракту. Нормальний стан біліарного тракту був тільки у 11,8% дітей із синдромом Жильбера, що спостерігалися в 1992–2000 рр. У 76,5% була дискінезія жовчовивідних шляхів, майже у половини з них зі сладж-синдромом. Майже у 12% дітей діагностували вже розвинену ЖКХ. На другому етапі (2001–2010 рр.) обстежені 105 пацієнтів. Починаючи з перших кроків, як тільки встановлювали діагноз синдрому Жильбера, проводили превентивні курси УДХК 2 рази на рік. У цих пацієнтів майже в 65% випадків відзначено нормальний стан біліарного тракту. Кількість хворих із ЖКХ скоротилася в 4,5 раза (до 2,8%) [11].

УДХК показана не тільки з погляду профілактики формування біліарного сладжу і ЖКХ. Показано, що препарат регулює білірубін-індукований

Таблиця 1. Диференціальна діагностика функціональних гіпербілірубінемій (за А.С. Кузнецовим зі співавт., 2001 [7])

Синдром	Тип успадкування	Патогенез	Клінічні прояви	Лікування
Кригlera – Найяра 1-го типу	Автосомно-рецесивний	Відсутність УДФГТ	Маніфестація в перші години життя, ядерна жовтяниця тяжкого перебігу, білірубінова енцефалопатія. Білірубін >200 мкмоль/л	Фототерапія, трансплантація печінки
Кригlera – Найяра 2-го типу	Автосомно-рецесивний	Зниження активності УДФГТ	Маніфестація в перші місяці життя, ядерна жовтяниця середнього ступеня тяжкості. Білірубін <200 мкмоль/л	Фенобарбітал, фототерапія
Жильбера	Автосомно-домінантний	Зниження активності УДФГТ, порушення захвату білірубину гепатоцитом	Найчастіше у хлопчиків, маніфестація у віці від 7 до 30 років. Інтермітуюча іктеричність склер і шкіри, рідко диспепсія, астенізація	Фенобарбітал
Дабіна – Джонсона	Автосомно-домінантний	Порушення транспорту білірубину в гепатоцит і з нього	Найчастіше у чоловіків у віці 25–30 років. Жовтяниця, біль у правому підребер'ї, збільшення печінки і селезінки	Немає
Ротора	Автосомно-домінантний	Той же, що при синдромі Дабіна – Джонсона, й порушення кон'югації білірубину	Найчастіше у хлопчиків у пубертатному періоді. Жовтяниця, диспепсія, біль у правому підребер'ї	Немає
Люсі – Дрисколл	Невідомо	Наявність інгібітору УДФГТ у молоці матері	У дітей перших днів життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Білірубінова енцефалопатія	Відмова від грудного вигодовування
Аагенеса	Автосомно-рецесивний	Гіперплазія лімфатичних судин печінки з розвитком холестазу	Маніфестація в неонатальному періоді. Інтермітуючий перебіг жовтяниці. Можуть бути дегенеративні процеси центральної нервової системи	Немає
Байлера	Невідомо	Перипортальний фіброз із порушенням відтоку жовчі	Маніфестація в перші тижні життя. Виражена жовтяниця, білірубін до 300 мкмоль/л	Немає

апоптоз астроцитів у центральній нервовій системі. Цей механізм дії є принципово важливим при гіпербілірубінемії, тому що підвищений рівень білірубину в крові токсично діє на центральну нервову систему. В експерименті продемонстровано, що УДХК здатна зменшити чутливість нервових клітин до уражуючої дії непрямого білірубину. Культуру нервових клітин щура (астроцити і нейрони) інкубували з непрямим білірубіном або з непрямим білірубіном в присутності УДХК. У разі інкубації без УДХК було підвищення апоптозу цих клітин в 4–7 разів. У разі, коли вони інкубувались з непрямим білірубіном у присутності УДХК, відбувався істотний захист (60%), зниження рівня апоптозу менше ніж 7% [11, 18, 19].

А. Р. Рейзіс (2011) пропонує наступний алгоритм лікування синдрому Жильбера [11].

- Дієта.
- Щадний режим:
 - відсутність фізичних і емоційних перевантажень;
 - мінімізація прийому медикаментів.
- Фенобарбітал:
 - при рівні білірубину понад 4–5 норм – фенобарбітал;

– при рівні білірубину до 2–3 норм – валокордин.

- УДХК 10–12 мг/кг/добу:
 - профілактичний курс по 3 місяці 2 рази на рік;
 - при підвищенні рівня прямого білірубину (до нормалізації);
 - за наявності біліарного сладжу (до ліквідації і 1–2 місяці після).

Ми вважаємо, що за наявності біліарного сладжу для профілактики панкреатиту необхідні не короткі, а тривалі регулярні курси УДХК, наприклад, по 3 місяці в дозі 10 мг/кг кожні півроку.

Одним із кращих препаратів УДХК, який ми застосовуємо на практиці, є Урсоност (компанія «Органосін»). Переваги Урсоносту:

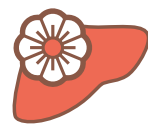
- більша кількість діючої речовини;
- зручний прийом завдяки дозуванням 300 мг і 150 мг;
- європейська якість;
- конкурентна ціна.


Закінчимо статтю словами шведської журналістки Карін Бойс: «Біологічна спадщина різнобічна. Погане йде у комплекті з хорошим. Хороше – у комплекті з поганим. Так завжди в генетиці».


УРСОНОСТ

Урсодеоксихолева кислота

Печінка від
хвороб страждає,
з Урсоностом розквітає



 **Склад¹:** 1 капсула містить 150 мг або 300 мг кислоти урсодеоксихолевої.

 **Показання¹:**
УРСОНОСТ призначають пацієнтам із рентгеннегативними, некальцифікованими каменями жовчного міхура <20 мм у найбільшому діаметрі, для яких може бути проведена факультативна холецистектомія, включаючи пацієнтів з високим хірургічним ризиком через системне захворювання, пацієнтів літнього віку, осіб з індивідуальною непереносимістю загальної анестезії або пацієнтів, які відмовляються від операції.

УРСОНОСТ призначають для запобігання утворенню жовчних каменів у пацієнтів з ожирінням, які планують швидко скинути вагу.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урсоност. Інформація (реклама) для розповсюдження серед медичних та фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП. UA/12572/01/01, UA/12572/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 17.11.2017.

Література:

1. Блюгер А. Ф., Крупникова Э. З. Наследственные пигментные гепатозы. Л.: Медицина, 1975. 134 с.
2. Гончарик И. И., Кравченко Ю. С. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика. *Клиническая медицина*. 2001. № 4. С. 40–44.
3. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 152 с.
4. Еселев М. М., Сцепуро П. Г. Печорин больной синдромом Жильбера? Опыт реконструкции диагноза по литературному тексту. *Клиническая медицина*. 1991. № 4. С. 121–122.
5. Еселев М. М., Сцепуро П. Г. Синдром Жильбера. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. 68 с.
6. Коновалова М. А., Подымова С. Д. Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999. № 5, Прил. 8. С. 90.
7. Кузнецов А. С., Фомина И. Г., Тарзиманова А. И., Оганесян К. А. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий. *Клиническая медицина*. 2001. № 3. С. 8–13.
8. Литвинов А. В., Литвинова И. А. Медицина в литературно-художественном пространстве. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 272 с.
9. Маев И. В., Орлов Л. Л., Овчинникова Н. И., Черемушкин С. В. Доброкачественные гипербилирубинемии. *Клиническая медицина*. 1999. № 6. С. 9–14.
10. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
11. Рейзис А. Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия. Internist.ru Всероссийская образовательная интернет-программа для врачей: Гепатология. URL: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html
12. Шатихин А. И. Так ли доброкачественна неконъюгированная гипербилирубинемия? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997. № 5, Прил. 4. С. 303.
13. Шатихин А. И., Куликовский В. В. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997. № 5, Прил. 4. С. 303–304.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
15. Buch S., Schafmayer C., Volzke H., et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 1942–1951.
16. Corpechot C., Ping C., Wendum D., et al. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No 10. P. 2427–2432.
17. Regev R. H., Stolar O., Raz A., Dolfen T. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J. Perinat. Med.* 2002. Vol. 30, No 2. P. 185–187.
18. Rodrigues C. M., Stieers C. L., Keene C. D., et al. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75, No 6. P. 2368–2379.
19. Silva R. F., Rodrigues C. M., Brites D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2001. Vol. 34, No 3. P. 402–408.
20. 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. Vol. 13, No 1. P. 143–146.

УДК 616.36-008.52 + 616.37-002]-092-07-08"312"

doi: 10.33149/vkr.2021.03.02

UA Синдром Жильбера і панкреатит: сучасні уявлення про патогенез, діагностику і лікування

Н. Б. Губергіці

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: функціональні гіпербілірубінемії, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, діагностика, лікування

Діагностика функціональних гіпербілірубінемій є складною для практичного лікаря, тому трапляються випадки, коли пацієнтів зі спадковими особливостями обміну білірубину довго лікують з приводу необґрунтовано і неправильно діагностованих хронічного гепатиту або гемолітичної жовтяниці.

Найчастіший варіант функціональної гіпербілірубінемії — синдром Жильбера. На молекулярному рівні дефект локалізується в одному з 5 екзонів (1А–5) гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) 1*1. Генетичний дефект полягає у наявності на промоторній ділянці А(ТА)6ТАА гена, що кодує УДФГТ, додаткового динуклеотиду ТА, тобто утворюється ділянка А(ТА)7ТАА. Тип успадкування — аутосомно-домінантний. При синдромі Жильбера порушуються захоплення, транспорт і кон'югація білірубину. Мають місце недостатність білітранслокази, що відповідає за захоплення білірубину з крові і його транспорт у гепатоцит; дефіцит Y- і Z-протеїнів-лігандів (ферменту глутатіон-S-трансферази), які відповідають за перенесення білірубину до мікросом; дефіцит УДФГТ, що забезпечує перенесення глюкуронової кислоти до білірубину.

У пацієнтів з синдромом Жильбера підвищена частота жовточкам'яної хвороби. Ми спостерігали наявність біліарного сладжа у 42,3% випадків синдрому Жильбера. Причому саме з біліарним сладжем при синдромі

Жильбера пов'язане підвищення ризику рецидивуючих панкреатичних атак, які, за нашими даними, трапляються у третині випадків. У зв'язку з цим наголошуємо на необхідності профілактичного призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при цій патології. Представляється перспективним лікування синдрому Жильбера УДХК і під іншим кутом зору. УДХК, як і рифампіцин, підвищує експресію MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральній мембрані гепатоцита, що сприяє нормалізації рівня білірубину у дорослих і новонароджених.

Ми вважаємо, що за наявності біліарного сладжа для профілактики панкреатиту необхідні тривалі регулярні курси УДХК, наприклад по 3 місяці у дозі 10 мг/кг кожні півроку.

Одним з найкращих препаратів УДХК, який ми застосовуємо на практиці, є Урсоност (компанія «Органосін»).

УДК 616.36-008.52 + 616.37-002]-092-07-08"312"

doi: 10.33149/vkr.2021.03.02

RU Синдром Жильбера и панкреатит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении

Н. Б. Губергриц

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: функциональные гипербилирубинемии, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, диагностика, лечение

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.

Самый частый вариант функциональной гипербилирубинемии — синдром Жильбера. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1А–5) гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) 1*1. Генетический дефект состоит в наличии на промоторном участке А(ТА)6ТАА гена, кодирующего УДФГТ, дополнительного динуклеотида ТА, т. е. образуется участок А(ТА)7ТАА. Тип наследования — аутосомно-доминантный. При синдроме Жильбера нарушаются захват, транспорт и конъюгация билирубина. Имеют место недостаточность билитрансферазы, 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.

У пациентов с синдромом Жильбера повышена частота желчнокаменной болезни. Мы наблюдали наличие билиарного сладжа в 42,3% случаев синдрома Жильбера. Причем именно с билиарным сладжем при синдроме

Жильбера связано повышение риска рецидивирующих панкреатических атак, которые, по нашим данным, развиваются в трети случаев. В связи с этим подчеркиваем необходимость профилактического назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при этой патологии. Представляется перспективным лечение синдрома Жильбера УДХК и с другой точки зрения. УДХК, как и рифампицин, повышает экспрессию MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральной мембране гепатоцита, что способствует нормализации уровня билирубина у взрослых и новорожденных.

Мы считаем, что при наличии билиарного сладжа для профилактики панкреатита необходимы длительные регулярные курсы УДХК, например по 3 месяца в дозе 10 мг/кг каждые полгода.

Одним из лучших препаратов УДХК, который мы применяем на практике, является Урсоност (компания «Органосин»).

EN Gilbert's syndrome and pancreatitis: modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment

N. B. Gubergrits

Multifield Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: functional hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome, Meulengracht's syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment

Diagnosis of functional hyperbilirubinemia causes certain difficulties for a practitioner. It is common for patients with hereditary features of bilirubin metabolism to be treated for a long time because of unreasonably and incorrectly diagnosed chronic hepatitis or hemolytic jaundice.

The most common variant of functional hyperbilirubinemia is Gilbert's syndrome. At the molecular level, the defect is localized in one of 5 exons (1A–5) of the gene for uridine diphosphate glucuronyl transferase (UDPGT) 1*1. The genetic defect presupposes an additional dinucleotide TA on the A(TA)6TAA promoter section of the gene encoding UDPGT, i.e. section A(TA)7TAA appears. The type of inheritance is autosomal dominant. In Gilbert's syndrome, the seizure, transport and conjugation of bilirubin are impaired. There is a deficiency of bilitranslocase, which is responsible for the capture of bilirubin from the blood and its transport to the hepatocyte; deficiency of Y- and Z-protein ligands (glutathione-S-transferase enzyme), which are responsible for the transfer of bilirubin to microsomes; deficiency of UDPGT, which ensures the transfer of glucuronic acid to bilirubin.

Patients with Gilbert's syndrome have an increased incidence of gallstone disease. We observed a biliary sludge in 42.3% of cases of Gilbert's syndrome. Moreover, it is the biliary sludge in Gilbert's syndrome that increases the risk of recurrent pancreatic attacks, which, according to our data, occur in a third of cases. In this regard, we emphasize the need for prophylactic prescription of ursodeoxycholic acid (UDCA) in this

pathology. Treatment of Gilbert's syndrome with UDCA seems promising from another point of view. UDCA, like rifampicin, increases the expression of MRP3 (multidrug-resistance protein 3) on the basolateral membrane of the hepatocyte, which contributes to the normalization of bilirubin in adults and newborns.

We believe that long-term regular courses of UDCA are required in the presence of biliary sludge to prevent pancreatitis, e.g. 3 months at a dose of 10 mg/kg every six months.

One of the best UDCA drugs that we use in practice is Ursonost (Organosyn LTD).