

А. Н. Януль¹, Е. В. Титкова¹, Ю. В. Медушевская², И. В. Нагорнов²,
О. Б. Витковская², В. А. Чупрета³, А. А. Горбарчук⁴, Р. П. Дудинский⁴

СИНДРОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,*

Гастроэнтерологическое отделение²,

*Амбулаторный центр ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный
клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»³,*

*ГУ «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных Сил
Республики Беларусь», г. Минск⁴*

В данной статье представлены результаты проведенного исследования пациентов из числа военно-служащих срочной военной службы с синдромом доброкачественной гипербилирубинемии в ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь» (432 ГВКМЦ) и экспертной оценки специалистами ГУ «Центральная военно-врачебная комиссия Вооруженных Сил Республики Беларусь» (ЦВВК). С учетом манифестации данного синдрома в молодом возрасте, в том числе в период военной службы, он является актуальной медико-социальной проблемой при оказании

медицинской помощи военнослужащим врачом воинской части и врачами иных специальностей в гражданском здравоохранении.

Ключевые слова: гипербилирубинемия, военнослужащие срочной военной службы, призывники, оказание медицинской помощи.

A. N. Yanul, E. V. Titkova, Y. V. Medushevskaya, I. V. Nagornov, O. B. Vitkovskaya,
V. A. Chupreta, A. A. Gorbarchuk, R. P. Dudinsky

SYNDROME OF A GOOD-QUALITY HYPERBILIRUBINEMIA AMONG CONSCRIPTS: CLINICODIAGNOSTIC COMPARISON

This article presents the research results of patients from military service with the syndrome of good-quality hyperbilirubinemia in a public institution «432 orders of the Red Star the main military clinical medical center of the Armed Forces of the Republic of Belarus» and expert evaluation by specialists of the state institution «Central Military Medical Commission of the Armed Forces of the Republic of Belarus». Taking into account the manifestation of this syndrome at young age, including during military service, it is a topical medical and social problem in the provision of medical care to military personnel in a military unit and doctors of other specialties in civil health care.

Key words: hyperbilirubinemia, conscripts, medical care.

Синдром доброкачественной гипербилирубинемии характеризуется повышением уровня общего билирубина, преимущественно его непрямой фракции. Основу доброкачественной гипербилирубинемии составляют нарушения захвата, транспорта и конъюгации непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой. Наиболее распространенное заболевание из этой группы – синдром Жильбера. По литературным данным, в странах Центральной Европы он встречается с частотой от 10 до 16 % [5]. Болеют преимущественно мужчины во II-й и III-й декадах жизни (до 75 % случаев) [6]. Установлено, что синдром Жильбера является наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу и среди европейцев в большинстве случаев обусловлен мутацией в промоторе гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1). Частота данного мутантного аллеля UGT1A1 среди европейцев оценивается в пределах 35–40 %, а в белорусской популяции составляет 37 %, что согласуется с литературными данными о частоте данного мутационного повреждения в странах Европы и США (европеоидная часть населения): в Нидерландах частота мутантного аллеля UGT1A1 составляет 40 %, в Италии – 36 %, в США – 38 % [2].

В основе патогенеза синдрома Жильбера лежит нарушение захвата билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, нарушение его транспорта глутатион-трансферазой, доставляющей неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов, а также неполноценность

фермента микросом – уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы, при помощи которого осуществляется конъюгация (соединение) билирубина с глюкуроновой и другими кислотами [3]. В результате происходит накопление в крови неконъюгированного билирубина, который растворим в жирах и взаимодействует с фосфолипидами мембран головного мозга, что обуславливает его токсическое действие. Неконъюгированный билирубин оказывает негативное влияние на центральную и вегетативную нервную систему, органы пищеварения, сердечно-сосудистую систему. Существует не менее двух форм синдрома Жильбера. Одна из них характеризуется снижением клиренса билирубина в отсутствие гемолиза, вторая на фоне гемолиза (часто скрытого), в связи с чем усиливается обновление эритроцитов [4].

Клинические проявления и последующие обострения данного синдрома могут быть спровоцированы неблагоприятными внешними воздействиями: употреблением алкоголя, умственным и физическим переутомлением, недостаточным питанием, избыточной гиперинсоляцией, интеркуррентными инфекциями, приемом ряда лекарственных средств [1]. Характерна триада клинических проявлений: интермиттирующая желтуха с изолированным или преимущественным повышением уровня неконъюгированного билирубина, астено-невротический синдром, а также абдоминальные боли и диспепсические нарушения. Наличие двух последних признаков не является обязательным.

Прогноз для жизни пациентов благоприятный, так как данный синдром не оказывает влияния на продолжительность жизни; изменения в печени обычно не развиваются, однако отмечена плохая переносимость и высокая чувствительность пациентов к различным гепатотоксическим воздействиям (алкоголь, лекарственные средства). Вместе с тем, возможно прогрессирование заболевания в стеатогепатит, развитие воспаления в желчевыводящих путях и желчнокаменной болезни с пигментными конкрементами [2].

У лиц молодого возраста, в том числе у военнослужащих срочной военной службы, манифестация гипербилирубинемии наблюдается преимущественно с 20-летнего возраста, когда на фоне иктеричности склер, зуда желтушных кожных покровов наблюдаются внепеченочные проявления. Они проявляются в виде жалоб астенического характера на повышенную утомляемость со снижением уровня активности и способности к концентрации внимания, тревожности, сопровождающихся эмоциональной лабильностью, сонливостью, головокружением, вегетативно-трофическими расстройствами (брадикардией и артериальной гипотонией, гипергидрозом, тремором кистей и др.) [2, 6]. Кроме того, при выраженной степени гипербилирубинемии нередко наблюдается поражение и периферической нервной системы в виде сенсорной (и/или моторной) невропатии, которая характеризуется онемением, жжением, покалыванием, ползанием «мурашек» на руках и ногах.

Существует корреляция между уровнем общего билирубина и клиническими проявлениями, характеризующими степень тяжести гипербилирубинемии. Легкая степень гипербилирубинемии (уровень общего билирубина – 20,6–85 мкмоль/л) сопровождается тяжестью и дискомфортом в правом подреберье, иктеричностью склер, астено-невротическими проявлениями. Для средней степени гипербилирубинемии (общий билирубин – 86–169 мкмоль/л) характерны астено-вегетативные проявления, желтушность кожи и видимых слизистых, диспепсия, головная боль и головокружение. При тяжелой степени гипербилирубинемии (общий билирубин свыше 170 мкмоль/л) кроме вышеуказанной симптоматики возникает зуд кожных покровов, одышка, озноб, брадикардия, полиневропатия, выраженная астенизация и другие признаки поражения органов и систем [6].

В связи с вышеизложенным необходимо своевременно выявлять ранние симптомы гипербилирубинемии для проведения адекватных лечебно-профилактических мероприятий в целях предотвращения развития сомато-неврологических осложнений.

Критериями постановки диагноза доброкачественной гипербилирубинемии является периодическое повышение уровня билирубина в крови у лиц молодого возраста (чаще мужчины с отягощенной наследственностью), преобладание фракции неконъюгированного билирубина, отсутствие гемолиза; концентрация печеночных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в пределах нормы. Количество конъюгированного (прямого) билирубина обычно не превышает 8 мкмоль/л. Изредка он может достигать 10 мкмоль/л. Цитолитические ферменты сыворотки крови в период ремиссии держатся в пределах нормы. При обострении заболевания у 25 % пациентов отмечается небольшое (не более 25–27 %) повышение активности аминотрансфераз. Для подтверждения диагноза существуют провокационные пробы (усиливают желтуху): нагрузка никотиновой кислотой; рифампициновая; фенобарбиталовая либо кардиаминовая; голодание в течение 48 часов. В настоящее время генетический анализ (методом ПЦР) на синдром Жильбера является самым быстрым и надежным подтверждением наличия патологии печени, связанной с гипербилирубинемией. Прямая ДНК-диагностика основана на анализе количества ТА-повторов в промоторе области гена UGT1A1. Синдром Жильбера считается подтвержденным при увеличении ТА-повторов до 7 и выше в обеих хромосомах A(TA)₇TAA / A(TA)₇TAA [5, 6].

Дифференциальный диагноз проводят с гемолитическими желтухами и хроническими гепатитами. Гемолитические желтухи проявляются анемией и спленомегалией, изменением формы эритроцитов и ретикулоцитозом. Хронические гепатиты проявляются частыми и выраженными сдвигами биохимических показателей поражения паренхимы печени.

Важным аспектом оказания медицинской помощи при доброкачественной гипербилирубинемии у военнослужащих считается адекватное решение экспертных вопросов, так как факт гипербилирубинемии в ряде случаев является препятствием к прохождению военной службы по контракту и обучению по военно-учетным специальностям офицерского состава. Медицинское

освидетельствование граждан при наличии у них доброкачественной гипербилирубинемии проводится по пункту «Г» статьи 59 Расписания болезней, утвержденного постановлением Министерства обороны Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2010 г. № 51/170 [7].

Граждане при призыве на срочную военную службу (службу в резерве) и военнослужащие срочной военной службы при наличии у них доброкачественной гипербилирубинемии признаются годными к военной службе с незначительными ограничениями. Ограничением для них является прохождение срочной военной службы в основных подразделениях соединений, воинских частей специального назначения (в том числе сил специальных операций Вооруженных Сил), роте почетного караула, десантных соединениях сил специальных операций Вооруженных Сил, воинских формирований комитета государственной безопасности, а также в соединениях, воинских частях и подразделениях радиационной, химической и биологической защиты, прохождение срочной военной службы в качестве специалистов горючих и смазочных материалов.

Граждане, поступающие на обучение на военные кафедры высших учебных заведений, при наличии у них доброкачественной гипербилирубинемии признаются годными к обучению на военных кафедрах.

Граждане, поступающие на обучение в военные учебные заведения (на военные факультеты), при наличии у них доброкачественной гипербилирубинемии признаются негодными к обучению в военных учебных заведениях (на военных факультетах).

Военнослужащие, проходящие военную службу по контракту в Вооруженных Силах Республики Беларусь, при наличии у них доброкачественной гипербилирубинемии признаются годными к военной службе без ограничений. Исключением являются военнослужащие по контракту сил специальных операций Вооруженных Сил, годность которых к прохождению военной службы в данном роде войск определяется индивидуально.

Таким образом, вопросы диагностики, клинических проявлений, тактики лечения и проведения экспертизы призывникам и военнослужащим с синдромом доброкачественной гипербилирубинемии являются важными и значимыми в практической работе врачей разных специальностей.

С учетом вышеизложенного, ранняя диагностика (включая молекулярно-генетическое исследование) и своевременная терапия и вторичная профилактика синдрома доброкачественной гипербилирубинемии является актуальной медико-социальной проблемой у пациентов в молодом возрасте, в том числе у военнослужащих срочной военной службы [5, 7, 8].

Цель работы: провести анализ оказания медицинской помощи с изучением клинических и возрастных особенностей, подходов к диагностике и экспертизе военнослужащих срочной военной службы с синдромом доброкачественной гипербилирубинемии.

Материалы и методы. В ходе представленного исследования был проведен ретроспективный анализ 34 архивных историй болезни военнослужащих срочной военной службы с доброкачественной гипербилирубинемией, которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении 432 ГКМЦ и результаты экспертной оценки специалистами ЦВВК [7] состояния здоровья данных пациентов в период с 2012 по 2017 гг. Анализ оказания медицинской помощи осуществлялся на основании клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденного 01.06.2017 приказом Министра здравоохранения № 54 [8].

Критерии включения: пациенты из числа военнослужащих срочной военной службы в возрасте от 18 до 26 лет, не имевшие заболеваний печени и билиарного тракта в анамнезе; военнослужащие с манифестацией гипербилирубинемии в период службы в Вооруженных Силах.

Критерии исключения: пациенты с заболеваниями печени и билиарного тракта, вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени.

Анализ функционального состояния печени проводился в соответствии с биохимическим исследованием крови (БИК) – общий билирубин и его фракции, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), а также изучались результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – параметры печени; результаты электрокардиографии (ЭКГ); неврологического статуса [6, 8].

Результаты статистически обработаны с использованием программы STATISTICA-10. Использовали частоту признака в абсолютных и относительных величинах в процентах с 95 % довери-

тельным интервалом (95 % ДИ), критерий χ^2 с поправкой Yates. Приемлемым критерием значимости полученных данных принят показатель $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного исследования установлено, что медиана возраста (Me) в выборке военнослужащих срочной военной службы составила 23 года. Наибольшее число военнослужащих с доброкачественной гипербилирубинемией были в возрасте 23–26 лет ($n = 23$; 67,7 %, 95 % ДИ 50,8–80,9 %), а максимальное их количество было в возрасте 24 лет (рис. 1).

Дополнительно установлено, что все случаи манифестации доброкачественной гипербилирубинемии у военнослужащих срочной военной службы, были выявлены еще до призыва на службу в Вооруженные Силы, т. е. в период приписки к районным военным комиссариатам. Me возраста составила 15 лет (рис. 2).

Клинически доброкачественная гипербилирубинемия у военнослужащих срочной военной службы, включенных в исследование, проявлялась

иктеричностью склер, диспепсическими симптомами, эмоциональной лабильностью, сонливостью, головокружением, брадикардией и гипергидрозом.

Дифференциальный диагноз проводили с хроническими гепатитами и гемолитическими желтухами.

Общий анализ крови в 85,3 % (95 % ДИ 70,1–93,6 %) случаев на фоне легкой и средней степени гипербилирубинемии был без патологических изменений, в 14,7 % (95 % ДИ 6,5–30,1 %) случаев, на фоне тяжелой степени гипербилирубинемии, было определено незначительное повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина.

В ходе интерпретации результатов БИК в 85,3 % (95 % ДИ 70,1–93,6 %) случаев уровень активности ферментов печени (ГГТП и ЩФ) был в норме. У 14,7 % (95 % ДИ 6,5–30,1 %) пациентов на фоне тяжелой степени гипербилирубинемии наблюдались незначительные повышения ГГТП и ЩФ; у 34 (100 %) пациентов уровни АлАТ и АсАТ были в норме. Вместе с тем, достоверных различий между клинической оценкой степени тяжести синдрома доброкачественной гипербилирубинемии

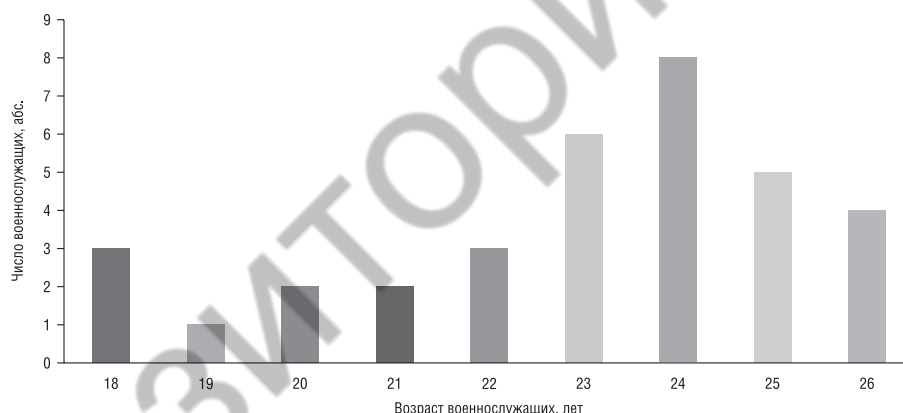


Рис. 1. Возраст военнослужащих срочной военной службы с доброкачественной гипербилирубинемией при включении в исследование

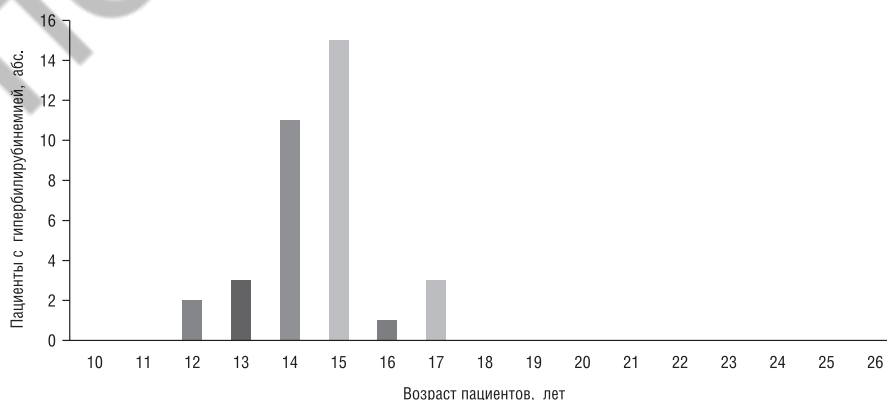


Рис. 2. Возраст пациентов на момент манифестации доброкачественной гипербилирубинемии

мии и уровнем ферментов печени, в соответствии с критерием значимости при $p < 0,05$, не получено.

По результатам УЗИ ОБП установлено, что у 85,3 % обследованных структурных изменений печени не было, а у 14,7 % (5 пациентов) выявлены диффузные изменения паренхимы печени (все случаи с тяжелой степенью гипербилирубинемии – общий билирубин свыше 170 мкмоль/л) (рис. 3).

Согласно результатам ЭКГ, у 3 пациентов (8,8 %; 95 % ДИ 3,1–22,9 %) отмечена тенденция к развитию выраженной брадикардии на фоне тяжелой степени гипербилирубинемии (рис. 4).

Молекулярно-генетическое исследование в стационарных условиях выполнено у 23,5 % (8 пациентов) (рис. 5).

По окончании курса обследования в стационарных условиях всем военнослужащим сроч-

■ Без патологических изменений (легкая/средняя ст. гипербилирубинемии), $n = 29$
 ■ Диффузные изменения печени (тяжелая ст. гипербилирубинемии), $n = 5$

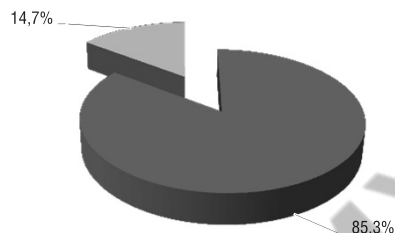


Рис. 3. Результаты УЗИ печени у пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией

ной военной службы с доброкачественной гипербилирубинемией ($n = 34$) проведено медицинское освидетельствование для определения годности к прохождению военной службы в установленном порядке. Они были признаны годными к военной службе с незначительными ограничениями.

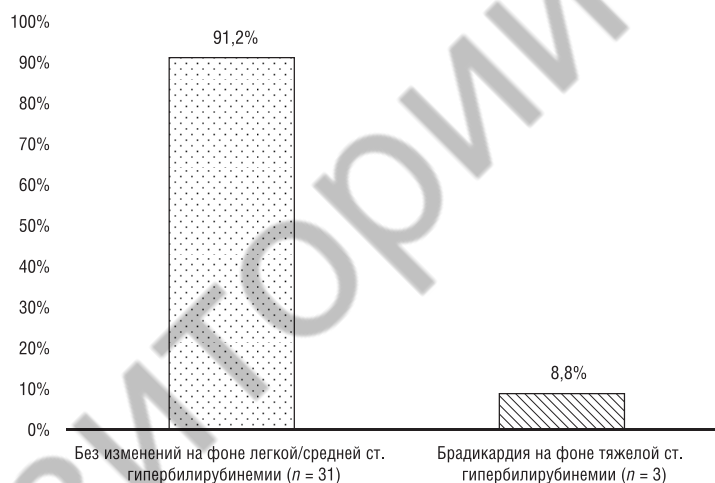


Рис. 4. Результаты ЭКГ у пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией

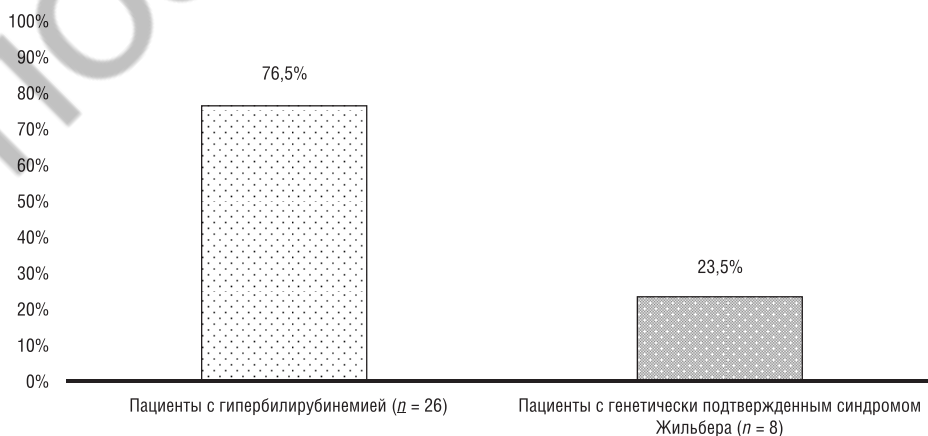


Рис. 5. Результаты молекулярно-генетического исследования крови у пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией

Выводы

1. Военнослужащим с синдромом доброкачественной гипербилирубинемии оказание медицинской помощи осуществлялось в установленном порядке.

2. Все случаи манифестации синдрома доброкачественной гипербилирубинемии у военнослужащих срочной военной службы были выявлены еще до призыва на срочную службу, т. е. в период приписки к районным военным комиссариатам (Ме возраста составила 15 лет).

3. У 5 (14,7 %) военнослужащих срочной военной службы при проведении ультразвукового исследования печени были выявлены диффузные изменения паренхимы.

4. У 26 (70,6 %) пациентов при увеличении уровня общего билирубина наблюдались астеновегетативные и диспепсические проявления; у 3 (8,8 %) на фоне тяжелой степени гипербилирубинемии – выраженная брадикардия.

5. Молекулярно-генетическое исследование проведено лишь у 23,5 % (n = 8) военнослужащих с данным синдромом, что не в полной мере позволяет объективизировать этиологию.

6. Комплексный анализ данных анамнеза, диагностики и клинических проявлений имеет важное значение при оказании медицинской помощи и принятии экспертных решений у призывников и военнослужащих с синдромом доброкачественной гипербилирубинемии.

Литература

1. Бокарев, И. Н. Желтухи и гепатомегалии: дифференциальная диагностика / И. Н. Бокарев, Е. Н. Немчинов. М.: Практическая медицина, 2008. 176 с.

2. Васильева, Т. В., Гусева, Н. Б. Молекулярно-генетические причины синдрома Жильбера у жителей Беларуси / Т. В. Васильева, Н. Б. Гусева // Медицинские новости. – 2007. – № 11. – С. 1–6.

3. Евсютина, Ю. В. Метаболизм желчных кислот, заболевания печени и микробиом / Евсютина Е. В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – № 2. – С. 4–10.

4. Семенистая, М. Ч. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике / Семенистая М. Ч. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – № 6. – С. 63–70.

5. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – № 6. – С. 20–40.

6. Камышников, В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.

7. Об утверждении Инструкции об определении требований к состоянию здоровья граждан при приписке к призывным участкам призыве на срочную военную службу, службу в резерве, военную службу офицеров запаса, военные и специальные сборы, поступления на военную службу по контракту [Электронный ресурс] : постановление М-ва обороны Респ. Беларусь и М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 декабря 2010, № 51/170. – Минск, 2010. – Режим доступа: www.pravo.levonevsky.org.

8. Об утверждении клинического протокола диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2017, № 54 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2017.