

Болезнь Жильбера

*Белорусский государственный медицинский университет,
УЗ 6-я ГКБ, г. Минск*

Болезнь Жильбера (БЖ, синдром Жильбера, неконъюгированная гипербилирубинемия) впервые описана в 1900 году под названием «простая семейная холемия», доброкачественная семейная негемолитическая гипербилирубинемия, наследственная энзимопатия. Она представляет собой врожденное хроническое заболевание печени дистрофического характера, основным проявлением которого является гипербилирубинемия, преимущественно за счет неконъюгированного билирубина (5, 6).

Эпидемиология. БЖ обнаруживается у 5-7% взрослого населения. Болеют преимущественно (в 75% случаев) мужчины во 2-й и 3-й декадах жизни (5, 6).

Этиология. БЖ является наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу. С позиций генетической обусловленности объясняется отчетливое преобладание лиц мужского пола, а также случаи «семейной» постгепатитной гипербилирубинемии. Клинические проявления и последующие обострения вызываются обычно неблагоприятными внешними воздействиями – исходом вирусного гепатита, инфекционного мононуклеоза, злоупотреблением алкоголем, умственным и физическим переутомлением, недостаточным питанием, избыточной гиперинсоляцией, интеркуррентными инфекциями, приемом ряда лекарств (стрептомицин, прогестерон, сульфаниламиды, салицилаты и др) (6).

Патогенез. В основе БЖ лежит нарушение захвата билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, нарушение его транспорта глутатион-трансферазой, доставляющей неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов, а также неполноценность фермента микросом – уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы, при помощи которого осуществляется конъюгация (соединение) билирубина с глюкуроновой и другими кислотами.

С помощью методов радиобилирубиновой кинетики и исследования полураспада эритроцитов доказано, что существует не менее двух форм БЖ. Одна из них характеризуется снижением клиренса билирубина в отсутствие гемолиза, вторая на фоне гемолиза (часто скрытого), в связи с чем усиливается обновление эритроцитов. В пользу разнородности двух форм БЖ свидетельствует тот факт, что у некоторых больных увеличивается количество липофусцина в гепатоцитах и гладкая эндоплазматическая сеть, у других количество лизосомальных ферментов в печени не увеличено (5).

Особенностью БЖ является увеличение содержания неконъюгированного билирубина, который нерастворим в воде, но хорошо растворим в жирах. Он может взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности головного мозга, чем объясняется его нейротоксичность. Накопление в крови неконъюгированного билирубина проявляется желтухой (2,3).

Патоморфология. Макроскопически печень не изменена. При гистологическом исследовании в 80% случаев определяется нормальная структура печеночной ткани или может выявляться накопление липофусцина в гепатоцитах, активация

купферовских клеток, жировая дистрофия. Признаков некроза гепатоцитов не наблюдается.

Клиническая картина. БЖ свойственна триада клинических проявлений: интермиттирующая желтуха с изолированным или преимущественным повышением уровня неконъюгированного билирубина, астено-невротический синдром, а также абдоминальные боли и диспептические нарушения. Наличие двух последних признаков не является обязательным.

Из анамнеза можно обнаружить указание на затянувшуюся желтуху в период новорожденности. Желтушность в детском или юношеском возрасте, редко бывает постоянной и обычно носит перемежающийся характер; обострение часто провоцируется нервным переутомлением или сильным физическим напряжением, а также интенсивной инсоляцией; у 30 % больных причиной обострения оказываются инфекции в желчных путях или непереносимость лекарств.

К числу других факторов, усиливающих желтушность, относятся прием алкоголя, простудные заболевания, различные операции, погрешности в диете, голодание. Диспептические расстройства отмечаются в 50 % случаев в виде тошноты, отсутствия аппетита, отрыжки, запоров или поносов, метеоризма. Астеновегетативные нарушения могут состоять в депрессии, неспособности концентрировать внимание, быстрой утомляемости, слабости, головокружении, потливости, плохом сне, неприятных ощущениях в области сердца. Отмечается тяжесть и боли в правом подреберье, боли в животе, возможно незначительное увеличение печени.

При биохимическом исследовании сыворотки крови с БЖ обнаруживается повышенное содержание неконъюгированной фракции билирубина (колебания в пределах 14-170 мкмоль/л, уровень билирубина в стабильном состоянии больного обычно ниже 80 мкмоль/л), показатели других функциональных проб печени или не изменяются или может наблюдаться преходящее умеренное (в 1,5 раза против нормы) повышение активности АЛТ и АСТ. Ультразвуковая, скинтиграфическая и лапароскопическая картина печени обычно нормальная. Желчный пузырь хорошо определяется при холецистографии. При ультразвуковом исследовании примерно в 50% обнаруживаются признаки некалькулезного холецистита. При биопсии печени можно выявить накопление гранулярного золотисто-коричневого пигмента, имеющего гистологическую характеристику липофусцина, однако необходимость в биопсии возникает редко (6).

Течение БЖ длительное, волнообразное. Аномалия не влияет на продолжительность жизни и заболеваемость. При лечении фенобарбиталом или кордиамином уровень билирубина снижается до нормы.

Прогноз благоприятный, прогрессирующие изменения в печени обычно не развиваются, однако отмечена плохая переносимость и высокая чувствительность больных к различным гепатотоксическим воздействиям (алкоголю, многим лекарствам и др.). И поэтому алкоголиками они обычно не становятся. Возможно прогрессирование заболевания в стеатогепатит, развитие воспаления в желчевыводящих путях и желчнокаменной болезни с пигментными конкрементами (1, 2, 4).

Диагноз основывается на наличии периодической желтухи у людей в молодом возрасте, преимущественно у мужчин с наследственной отягощенностью. Главный лабораторный признак БЖ – умеренная гипербилирубинемия преимущественно за счет неконъюгированного (непрямого) билирубина. 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% больных отмечается небольшое (не более 25-27%) повышение активности аминотрансфераз.

Для подтверждения БЖ проводятся пробы, провоцирующие усиление желтухи. После голодания в течение 48 часов (без ограничения питья) наблюдается увеличение концентрации неконъюгированного билирубина в 1,5-4,5 раза. Проба с нагрузкой никотиновой кислотой: исследуют билирубин сыворотки крови утром натощак (исходные данные), затем вводят внутривенно на глюкозе 5 мл 1% раствора (50 мг) никотиновой кислоты или принимают ее или ксантинол никотинат внутрь (0,3 г) утром натощак; через 3-5 ч производят контрольное исследование билирубина в сыворотке крови; повышение уровня билирубина на 25% и более по сравнению с исходным рассматривается как положительный результат. Известно, что после введения в организм никотиновой кислоты некоторые циркулирующие в кровяном русле эритроциты становятся осмотически непрочными и захватываются селезенкой, где происходит высвобождение из них неконъюгированного билирубина (2, 4, 5).

Кроме того, может быть проведена проба с фенобарбиталом (прием внутрь 0,2 г препарата в сут в течение 7 дней) или кордиамином (внутри по 30-40 капель 2-3 раза в день или по 1 мл под кожу в течение 7 дней), которые приводят к нормализации уровня билирубина в сыворотке крови (2, 3).

Дифференциальный диагноз проводят с гемолитическими желтухами и хроническим гепатитом.

В отличие от гемолитических желтух при БЖ не наблюдается анемии и спленомегалии, не изменены морфология эритроцитов, их осмотическая и механическая резистентность, не отмечается постоянного ретикулоцитоза и повышенной экскреции уробилиновых тел, реже наблюдается гипербилирубинемия, превышающая 50 мкмоль/л.

При хроническом гепатите отмечают более частые и выраженные сдвиги биохимических показателей – повышение уровня α - и γ -глобулинов, стойкое увеличение активности (в 2 и более раз против нормы) АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия за счет неконъюгированной фракции пигмента (4,6).

Лечение. Применяют индукторы ферментов, обладающие свойством активировать ферменты монооксидазной системы гепатоцитов. С этой целью назначают фенобарбитал или зиксорин (флумецинол) в дозах от 0,05 г до 0,2 г в сут в течение 2-4 недель. Под их влиянием снижается уровень билирубина в крови и исчезают диспептические явления. В процессе лечения фенобарбиталом иногда возникают вялость, сонливость, атаксия. В этих случаях рекомендуют назначать минимальные количества препарата (0,05 г) перед сном, что позволяет принимать его длительное время. При приеме зиксорина отмечается хорошая

переносимость препарата, отсутствие каких-либо побочных действий. Можно применять кордиамин по 30-40 капель 2-3 раза в день в течение недели (3,4).

В связи с тем, что у значительной части больных БЖ отмечается развитие холецистита, желчекаменной болезни, для их профилактики рекомендуется прием настоев из желчегонных трав, аллохола, периодическое проведение тюбажей из сорбита (ксилита), карловарской соли и соли «Барбара».

Профилактика. Пациенты, имеющие БЖ, должны избегать значительных физических нагрузок, голодания и гиперинсоляций. В их рационе, особенно в период обострений, рекомендуется ограничение жирных сортов мяса, жареных и острых блюд, пряностей, консервированных продуктов. Недопустимо употребление спиртных напитков.

Литература

- 1.Бокарев, И. Н. Желтухи и гепатомегалии: дифференциальная диагностика / И. Н. Бокарев, Е. Н. Немчинов. М.: Практическая медицина, 2008. 176 с.
- 2.Кравченко, Ю. С. Лабораторные и инструментальные методы обследования гепатобилиарной системы в диагностике болезни Жильбера / Ю. С. Кравченко // Здоровоохранение. 1998. № 10. С. 11–15.
- 3.Кравченко, Ю. С. Болезнь Жильбера: диагностические и терапевтические аспекты / Ю. С. Кравченко, И. И. Гончарик // Медицина. 1997. № 3. С. 22–24.
- 4.Кравченко, Ю. С. Диагностические и терапевтические аспекты болезни Жильбера у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС: материалы 5-й Междунар. конф. «Экология человека в постчернобыльский период / Ю. С. Кравченко, И. И. Гончарик // Ежегодник «Экологическая антропология». Вып. 2. Международное издание. Минск-Люблин-Лодзь, 1997. С. 202–205.
- 5.Подымова, С. Д. Болезни печени: рук. для врачей / С. Д. Подымова. М.: Медицина, 1998. 704 с.
- 6.Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. / пер. с англ.; Ш. Шерлок, Дж. Дули // М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.