

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ РАЗНЫХ ВИДОВ У ПАЦИЕНТОВ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.

Джулай Т.Е., Гаибова М.А., Демина А.Ю.

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава РФ

Введение. Семейные доброкачественные гипербилирубинемии (ДГБ) или пигментные гепатозы – группа заболеваний печени, обусловленных нарушением обмена билирубина и протекающих без выраженного изменения ее структуры и функции и явных признаков гемолиза и холестаза [1]. Заболевания проявляются стойкой или перемежающейся желтухой. Как правило, они выявляются в детском или подростковом возрасте и продолжается в течение всей жизни.

Частота различных вариантов составляет 2–15 % в различных странах. Мужчины болеют в 10 раз чаще женщин. Более чем у 80 % больных выявляется наследственный характер заболевания. Наиболее часто из всех ДГБ встречается синдром Жильбера. Так, по разным данным в Европе и США заболевание встречается у 3-7 % популяции, 3% азиатов и 36% африканцев [2].

Среди всех заболеваний печени наследственные ДГБ диагностируются не всегда, и их диагностика вызывает сложности у практического врача, зачастую даже при длительном обследовании распознать их не всегда легко [3]. Это приводит к тому, что пациенту долго не могут поставить верный диагноз, назначается неадекватное лечение, требующее больших временных и финансовых затрат.

Наследственные ДГБ представляют собой группу отличающихся друг от друга синдромов в зависимости от типа ферментопатии, патогенетическая сущность которых сводится к генетически детерминированным нарушениям процессов трансформации фракций билирубина в процессе метаболизма пигментов. [4]. Существует несколько классификаций ДГБ. К функциональным гипербилирубинемиям относятся следующие синдромы: Криглера–Найара 1-го и 2-го типов; Жильбера; Мейленграхта; Дабина–Джонсона; Ротора; Люси–Дрисколл; Аагенеса; Байлера. [3].

В основу разделения ДГБ также положен принцип из различия по фракции билирубина:

а) Синдром неконъюгированной гипербилирубинемии:

- синдром Жильбера
- синдром Криглера–Найара 1 и 2 типа

б) Синдром конъюгированной гипербилирубинемии:

- синдром Дабина–Джонсона. [4].

Наиболее часто встречающимися ДГБ являются: синдром Жильбера (5-10%), синдром Криглера–Найара (0,6-1%), Дабина–Джонсона (0,2-1%).[3]. Все наследственные ДГБ имеют благоприятный прогноз и зачастую не требуют даже лечения. В то же время синдром Криглера–Найара и синдром Байлера имеют серьезные жизнеугрожающие последствия.

Синдром Жильбера (СЖ) впервые был описан французским гастроэнтерологом Августином Николя Гилбертом в 1901 году. Внедрение генетического обследования в клиническую практику позволило выявить высокую частоту синдрома в популяции, он имеет место у 7–10% жителей земного шара. [5]. В основе патогенеза лежит нарушение захвата, транспорта или конъюгации билирубина в гепатоцитах, связанное с генетически обусловленным дефектом микросомного фермента уридиндифосфат-глюкуроилтрансферазы (УДФГТ), при участии которого в микросомах цитоплазматической сети происходит связывание билирубина с глюкуроновой кислотой. Из-за недостаточности активности УДФГТ печень может полностью терять способность конъюгировать билирубин. Также важную роль играет нарушение транспортной функции белков, доставляющих билирубин к микросомам гепатоцита, в частности, из-за низкой активности глутатионтрансферазы. [1,3].

Синдром Криглера–Найара описан в 1952 г. американскими педиатрами Джоном Криглером и Виктором Найяра. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5

экзонов (1А–5) гена УДФГТ 1*1. С равной частотой он встречается у мальчиков и девочек. Патогенез связан с отсутствием (1-й тип) или снижением (2-й тип) активности УДФГТ. Тип наследования синдрома Криглера–Найара 1 типа аутосомно-рецессивный. Уровень непрямого билирубина при нем 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. [3,5]. Манифестирует уже в первые часы жизни, а гибель наступает в течение первого года жизни от ядерной желтухи новорожденных. Изменений печени (биохимических, гистологических) при этом не обнаруживают. Проба с фенобарбиталом не дает результата (фенобарбитал индуцирует активность УДФГТ, но в связи с отсутствием этого фермента препарат не имеет точки приложения).

При синдроме Криглера–Найара 2 типа манифестация наступает несколько позже – в первые месяцы жизни. Проявления сходны с синдромом 1 типа, но менее выражены, так как УДФГТ присутствует в гепатоцитах, хотя активность ее значительно снижена. Уровень неконъюгированного билирубина в крови не достигает 200 мкмоль/л. [3]. Достаточно эффективны фенобарбитал и фототерапия. Тип наследования синдрома Криглера–Найара 2 типа аутосомно-доминантный.

Синдром Дабина–Джонсона описан в 1954 г. Фрэнком Джонсоном и Исидором Дабином. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Частота встречаемости составляет 0,2%–1,0%. Клинические проявления обычно развиваются у мужчин в возрасте 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. [6] Клиническая картина представлена постоянной желтухой без зуда или (редко) с невыраженным зудом, болями в правом подреберье с периодическим усилением по типу желчных коликов, выраженными диспепсическими явлениями и астенизацией, субфебрилитетом, гепатомегалией, реже спленомегалией. [3]

Цель: выявить и оценить клинические особенности течения пигментных гепатозов разных видов у пациентов в сочетании с поражением органов пищеварения.

Материалы и методы. Проведен анализ массива амбулаторных карт пациентов, обратившихся в медицинское учреждение за консультацией гастроэнтеролога в течение календарного года, выявлено 55 случаев обращения пациентов с ДГБ в возрасте от 16 до 77 лет (средний возраст пациентов составил 43,6 лет). В их числе 27 (49,1%) женщин, 28 (50,9%) мужчин. Наличие ДГБ было верифицировано анамнестическими сведениями о наличии рецидивирующей желтухи, аналогичных случаев в семье у ближайших кровных родственников, в том числе документированных генетическими исследованиями. При проведении инструментальных методов диагностики (УЗИ, МРТ, ЭГДС) исключена структурная патология печени. Серологическими тестами исключено наличие хронических вирусных гепатитов В и С, а также вирусоносительство. В динамике на основании медицинской документации выявлены факты повышения уровня общего и неконъюгированного билирубина в отсутствие признаков цитолиза и холестаза.

Результаты

При обращении к гастроэнтерологу впервые диагноз ДГБ был поставлен 35 пациентам из 55 (63,6%), а у 20 (36,4%) пациентов на момент обращения данный диагноз уже был установлен. У всех пациентов отмечалось повышение общего билирубина за счет прямой фракции (10 человек – 18,2%), за счет непрямой фракции (30 – 54,5%) и у 15 пациентов (27,3%) – за счет обеих фракций.

Установлено, что 6 (10,9%) пациентов были направлены к гастроэнтерологу другими специалистами (кардиологом, дерматологом, гинекологом) и на момент осмотра не предъявляли никаких жалоб. Пациентов, самостоятельно обратившихся к гастроэнтерологу, чаще всего беспокоили абдоминальные боли в правом подреберье (13 человек – 23,6%), реже боли в эпигастрии (4 – 7,3%). Доминировали разнообразные варианты диспепсии: изжога (12

– 21,8%), тошнота (9 – 16,4%), метеоризм (6 – 10,9%), запоры (8 – 14,5%), диарея (2 – 3,6%), неустойчивый стул (6 – 10,9%), плохая переносимость жирной пищи (3 – 5,5%), горечь во рту 2 (3,6%). Иные жалобы отмечались с частотой 1-2%. Факт обнаружения желтушности кожи и иктеричности склер без зуда послужил поводом для обращения лишь 3 пациентов (7,3%)

При обращении 27 пациентов (49,1%) кожные покровы и слизистые расценены как обычной окраски и влажности, легкая субиктеричность склер отмечена у 11 (20,0%), иктеричность – у 12 (21,8%). Осмотр языка в большинстве случаев выявил налет у корня и по спине разной степени выраженности в 40 случаях (72,7%). Пальпаторная болезненность живота в правом подреберье имела место у 13 человек (23,6%), у 7 человек (12,7%) выявлена чувствительность в эпигастрии, в половине случаев 27 (49,1%) пальпация живота во всех его отделах была безболезненна. В единичных случаях отмечена болезненность в проекции солнечного сплетения на переднюю брюшную стенку и по ходу толстой кишки (по 2 случая – 3,6%). В большинстве случаев пациенты с ДГБ отличались нормальной массой тела с ИМТ в границах 18,9-24,9 (40 человек – 72,7%), у 8 человек (14,5%) – избыточна (с ИМТ менее 30,0), в 4 случаях (7,2%) отмечался ее дефицит (ИМТ менее 18,9).

Все пациенты с ДГБ имели те или иные заболевания пищеварительного тракта, для которых ДГБ, вероятно, служили преморбидным фоном. В первую очередь, имелась «заинтересованность» панкреатобилиарной системы. По данным УЗИ и МРТ органов брюшной полости и , у 24 (43,6%) обследованных диагностированы признаки хронического холецистита. В 12 (21,8%) случаях имели место умеренные диффузные изменения поджелудочной железы по типу ее липоматоза и картина жировой дистрофии печени. У 8 пациентов (14,5%) выявлена аномалия формы желчного пузыря, в 4 (7,3%) наблюдениях обнаружены полиповидные пристеночные образования желчного пузыря, у одного пациента (1,8%) обнаружены желчные конкременты, в 5 (9,0%) случаях отмечена незначительная спленомегалия, в 2 (3,6%) – единичные гемангиомы печени.

В числе другой патологии отмечены изменения со стороны почек: кисты в 3 (5,5%) случаев, правосторонний нефроптоз (4 случая – 7,3%), нефролитиаз (2 человека – 3,6%).

Эндоскопическими исследованиями верхних отделов пищеварительного тракта выявлены различные формы хронического гастрита у 12 (21,8%) пациентов, у 8 (14,5%) – гастродуоденит, у 5 (9,0%) – рефлюкс-эзофагит на фоне недостаточности кардии и ГПОД и рефлюкса желудочного содержимого в пищевод.

Выводы.

1. Наследственная патология пигментного обмена в практике гастроэнтеролога встречается нередко, и, как правило, ее проявления маскируются симптоматикой заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. В большинстве случаев поводом для обращения пациентов с ДГБ является болевой синдром в правом подреберье, сопровождающийся проявлениями желудочной и билиарной диспепсии.

2. В двух третях случаев эта патология диагностируется как случайная находка в процессе дифференциальной диагностики патологических состояний, протекающих с комбинацией различных диспепсических расстройств.

3. При этом у всех обратившихся выявлено повышение уровня билирубина в биохимическом анализе крови, которое в большинстве случаев имело место и в лабораторных тестах, отраженных в медицинской документации пациента.

4. Обращает на себя внимание тот факт, что иктеричность кожи разной степени выраженности отмечалась лишь в половине случаев, и, как правило, при сопутствующей патологии панкреатобилиарной зоны.

5. Выявив у пациента повышение уровня общего билирубина и его фракций, нужно предпринять усилия не только по исключению острых и хронических заболеваний печени вирусной этиологии, но и исключить наследственные пигментные гепатозы как преморбидный фон других заболеваний органов пищеварения.

6. При вдумчивом внимательном отношении установить наличие ДГБ не представляется сложным, но типирование клинического варианта нужно осуществлять с помощью генетического теста.

Литература

1. Подымова, С.Д. Пигментные гепатозы. Клинические особенности, пункционная биопсия, электронная микроскопия, диагноз, прогноз / Подымова С.Д. - Текст : непосредственный // Медицинский алфавит.- 2018. - Т. 2,. № 20 (357). - С. 15-22.

2. Волкова, М.П. Клинические особенности синдрома Жильбера у детей / М.П. Волкова.- Текст : непосредственный // В сборнике: IV Гродненские гастроэнтерологические чтения. Сборник материалов областной научно-практической конференции.- Гродно.- 2014.- С. 20-24.

3. Губергриц, Н.Б. Современные представления о патогенезе, клинике, диагностике, лечении функциональных гипербилирубинемий / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2017. - №2. - С.86-93.

4. Делягин, В.М. Медицинское сопровождение пациентов с семейными доброкачественными гипербилирубинемиями / В.М. Делягин, А.У. Уразбагамбетов.- Текст: непосредственный. // Русский медицинский журнал.- 2008. – Т. 16, №18. – С.1194-1198.

5. Сидоренко, А.Б. Желчнокаменная болезнь при синдроме Жильбера / А.Б. Сидоренко, А.А. Косов, В.Б. Румянцев.- Текст : непосредственный // - Наука и мир.- 2016. - Т. 2, № 10 (38).- С. 119-120.

6. Мохова, О.Г. Синдром желтухи в практике педиатра / О.Г. Мохова, М.Н. Канкасова, О.С. Поздеева // Текст: непосредственный. – Педиатрия, 2018. – Т.16. №8. – С.43-49.