

На правах рукописи

Дубровина Галина Михайловна

**Клинические и параклинические характеристики детей с
синдромом Жильбера**

14.01.08 - педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ботвиньев Олег Константинович

Официальные оппоненты:

Делягин Василий Михайлович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, отдел клинической физиологии, заведующий отделом

Холодова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра педиатрии, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2018г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.10 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте

<https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Всего около 110 лет назад «семейная желтуха» была описана французскими терапевтом Августом Жильбером и педиатром Пьером Леребуле как отдельная нозология [Gilbert A. et al., 1900, 1907]. Это заболевание длительное время считалось редким. Однако, в связи с широким внедрением в рутинную врачебную практику биохимического исследования плазмы крови, повышение билирубина за счет непрямой фракции без признаков поражения печени и гемолиза стали обнаруживать гораздо чаще. В настоящее время распространенность синдрома Жильбера (СЖ) в европейской популяции считается высокой и составляет 0,5-10% [Gwee K.A. et al., 1992; Biondi M.L. et al., 1999; Buuyukasik Y. et al., 2008]. До сих пор фенотип детей с СЖ недостаточно изучен. Считается, что при СЖ снижаются адаптивные способности организма: отмечается утомляемость, усиление симптомов заболевания при голодании, физической нагрузке, интеркуррентных заболеваниях, приеме некоторых лекарственных средств [Подымова С.Д., 2005; Герок В. 2009]. При СЖ часто встречается диспепсия [Брагин А.И., 1993; Коновалова М.А., 1999; Ильченко Л.Ю. 2006; Рейзис А.Р. с соавт., 2012; Колотилина А.И., 2015].

Сталкиваясь в практической деятельности с сочетанием СЖ и другими заболеваниями, перед врачами различных специальностей встает вопрос: обычный ли это контингент пациентов, или они требуют к себе особого отношения.

Степень разработанности темы исследования

Проблема фенотипа детей с СЖ ранее комплексно не рассматривалась. Некоторые исследователи отмечают, что среди пациентов с СЖ часто встречаются признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Дмитрачков В.В. с соавт., 2014; Курилович С.А. с соавт., 2016]. Возраст дебюта и половой диморфизм при СЖ ранее изучали. Однако представлены данные, касающиеся в основном взрослых пациентов, дети с СЖ описаны недостаточно.

Существуют отдельные работы по сочетанию СЖ с различными заболеваниями. Показана связь только между СЖ и холелитиазом [Tsezou A. et al.,

2009; Buch S. et al., 2010]. Для остальных патологических состояний достоверной связи либо не выявлено, либо сведения разноречивы.

Также не проводились исследования зависимости выраженности того или иного признака от степени повышения билирубина в сыворотке крови.

Цель исследования

Выявление клинических и параклинических особенностей детей с синдромом Жильбера, а также частоты возникновения и структуры сочетанной патологии различных систем органов.

Задачи исследования

1. Изучить зависимость степени повышения фракций билирубина от пола и возраста у детей с синдромом Жильбера.
2. Определить частоту различных вариантов гена UGT1A1 у детей с синдромом Жильбера.
3. Выявить особенности пренатального и постнатально роста детей с синдромом Жильбера.
4. Исследовать частоту недифференцированной дисплазии соединительной ткани и особенности вегетативного статуса детей с синдромом Жильбера в зависимости от степени повышения билирубина.
5. Оценить состояние различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.
6. Изучить структуру сочетанной патологии органов мочевой системы у детей с синдромом Жильбера

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале проанализирован фенотип детей с СЖ. Показан более высокий уровень общего и непрямого билирубина, начиная с подросткового возраста, преобладание мужского пола только в группе детей старше 10 лет, значимо более низкие цифры общего и непрямого билирубина у девочек с СЖ, чем у мальчиков. Выявлены особенности массо-ростовых показателей у детей с СЖ: при общем билирубине сыворотки крови более 35 мкмоль/л дети чаще имеют

рост выше среднего, массу нормальную или пониженную; при рождении дети с СЖ также имеют особенности внутриутробного развития: дети характеризуются преобладанием длины тела над массой. Выявлены особенности некоторых показателей гемограммы у мальчиков старше 12 лет с «высоким» билирубином: для них характерен повышенный уровень гемоглобина.

Определены особенности генотипа при манифестации СЖ в детском возрасте: у подростков с общим билирубином более 35 мкмоль/л преобладает мутация в регуляторном участке гена UGT1A1 – увеличение ТА повторов до 7 в гомозиготном состоянии – у 90% детей.

Впервые показано повышение частоты синдрома системной дисплазии соединительной ткани и синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу у детей с СЖ.

Выявлено, что у детей с СЖ чаще обнаруживается эрозивная форма ГЭРБ, тогда как повышения частоты эрозивно-язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке не отмечено.

Впервые изучена экскреция различных солей с мочой у детей с СЖ. Показано повышенное выделение с мочой оксалатов у детей старше 7 лет при общем билирубине выше 35 мкмоль/л.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучен фенотип детей с СЖ в зависимости от выраженности гипербилирубинемии. Знание фенотипа детей с СЖ позволит быстрее поставить правильный диагноз, прогнозировать возникновение сочетанной патологии других органов.

Выявлен основной генетический вариант синдрома Жильбера у детей.

Определены группы риска по возникновению эрозивного поражения пищевода, уролитиаза, а также функциональных сердечно-сосудистых расстройств – дети с СЖ и общим билирубином выше 35 мкмоль/л.

Исходя из результатов проведенной работы, разработаны принципы ведения детей с СЖ.

Внедрение результатов работы

Результаты проведенного исследования используются в работе отделений гастроэнтерологии и нефрологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского при диагностике и лечении детей с СЖ и сопутствующей патологии, а также в учебном процессе кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Данное клиническое исследование является ретроспективным, нерандомизированным. При проведении исследования и изложения материалов были применены общенаучные методы, методы описательной статистики, метод сравнения. Было произведено описание особенностей детей СЖ и частоты различной патологии в сравнении с детьми без СЖ.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с СЖ имеются особенности фенотипа. Отмечается, что непрямой и общий билирубин крови у подростков выше, чем у детей из младшей возрастной группы, причем у мальчиков он значимо выше, чем у девочек. Дети как при рождении, так и в старшем возрасте в среднем значимо выше своих сверстников, у них реже встречается избыточный вес. У подростков с «высоким» билирубином чаще имеются признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу.
2. Основной генотип UGT1A1 при манифестации СЖ в детском возрасте - (ТА)₇ в гомозиготном состоянии.
3. У детей с СЖ при общем билирубине сыворотки крови более 35мкмоль/л чаще отмечаются эрозии слизистой пищевода при ГЭР, а также течение СЖ у детей старше 7 лет сопровождается оксалурией. Тогда как частота эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, поражения поджелудочной железы, нарушения стула, обнаружения *H. pylori* не отличалась от группы сравнения.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач исследования. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе архивного материала, обследовании больных в клинике. Автор выполнил статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и разработал практические рекомендации.

Степень достоверности

Достоверность результатов обусловлена соблюдением нормативов теоретического и экспериментального исследований. Методы исследования ассоциированы с поставленными целью и задачами работы. Выборка репрезентативна. Ее длительность составила более 5 лет, что позволило исследовать достаточное количество пациентов.

В основу полученных выводов легли результаты статистического исследования, выполненные на программе SPSS 17.0 для Windows. Применены описательные методы для нормального распределения и метод центильных таблиц, метод χ^2 , регрессионный анализ, тест Колмогорова-Смирнова, дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Даннета, точный двусторонний критерий Фишера.

Апробация результатов

Материалы диссертации представлены на 7 Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва 2014г.), VIII Российском форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014», VI Российском форуме с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (2014 г.), IX Российском форуме «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2014», IX Российском форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015».

Диссертация апробирована на заседании научно-практической конференции кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 3.10.2017.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия, а также область исследований согласно пункту 5 – Клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней. СЖ – наследственное заболевание; в настоящей работе будут рассмотрены особенности детей при данном синдроме.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 6 (1 обзорная) из которых опубликованы в научных журналах, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 135 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу, 10 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения. В список литературы включены 34 отечественных и 98 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обследованные пациенты и методы исследования

В отделениях гастроэнтерологии и нефрологии Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н.Сперанского (г. Москва) обследовано 466 детей. Дети поступали в стационар по поводу различных гастроэнтерологических жалоб, патологии мочевой системы.

В основную группу вошли 226 детей от 3 до 17 лет с диагнозом СЖ и доброкачественная гипербилирубинемия. Дети были подразделены на группы в зависимости от степени повышения общего билирубина крови: **1-я группа детей с СЖ и «высоким» билирубином (более 35 мкмоль/л) – 114 детей; 2-я группа детей с СЖ и «низким» билирубином (менее 35 мкмоль/л) – 112 детей.**

В группу сравнения вошло 240 детей от 3 до 17 лет из тех же отделений клиники, но без нарушений билирубинового обмена.

Показатели роста и веса при рождении детей с СЖ были сопоставлены с показателями доношенных новорожденных (n=396) без грубой соматической и генетической патологии.

Всем детям с СЖ и в группе сравнения было проведено комплексное стандартное клинико-лабораторно-инструментальное обследование.

Был собран анамнез жизни, проведен сбор жалоб, изучен анамнез заболевания со слов детей и их родителей (законных представителей), а также по данным медицинской документации. При непосредственном исследовании пациентов (осмотре) проведена оценка работы основных систем органов: опорно-двигательной, дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, половой, эндокринной.

Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализ крови. У всех детей с СЖ были определены показатели фракций билирубина. Также рассмотрены следующие биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, общий белок, амилаза общая и панкреатическая, липаза, холестерин, триглицериды, глюкоза, мочевины, креатинин. Рассмотрены основные показатели коагулограммы. Проведен анализ крови для исключения вирусных гепатитов В (HBs антиген), С (поиск анти – HCV), в отдельных случаях А (анти-HAV IgM). Для оценки инфицированности *H.pylori* проведен поиск антигена возбудителя в кале при помощи латекс теста на *H.pylori*. Всем детям проведен общий анализ мочи. 234 детям (50,2%) выполнен биохимический анализ суточной мочи на содержание оксалатов, уратов, кальция. Исследован уровень амилазы мочи.

Проведено генетическое обследование на базе Медико-генетического научного центра 29 детям для поиска мутации в промоторном участке гена UGT1A1.

Инструментальные методы. Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочевыделительной системы. 68,2% детей проведена ФЭГДС. Состояние толстого кишечника оценивалось при помощи: ректороманоскопии (проведена 16,5% детей), рентгенографии кишечника с барием (38,8%), ирригографии (0,9%), колоноскопии (проведена одному ребенку). 2,8% детей выполнена рентгеноскопия желудка с барием.

Полученные данные были обработаны с использованием статистической программы SPSS 17.0 для Windows. Различия значимы при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Дети с СЖ составили гетерогенную группу по возрасту, полу, степени повышения общего и непрямого билирубина сыворотки крови, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, мочевой системы и других систем органов.

Характеристика генотипа. У всех детей в нашем исследовании с клиническим диагнозом СЖ, обследованных генетически (29 детей), обнаружена мутация (ТА)7 в гене УГТ1А1(наиболее частая мутация, характерная для СЖ). Не встретили более редкие варианты (ТА)8 и (ТА)5. 90% детей были гомозиготами, только трое - гетерозиготами. Медиана общего билирубина у детей обследованных генетически - 47,5 мкмоль/л. Значения билирубина у детей – гетерозигот были ниже среднего для обследованных генетически больных. Ранняя манифестация и «высокие цифры» общего и непрямого билирубина характерны для «классического» генетического варианта СЖ - (ТА)7 повторов в гомозиготном состоянии.

Возраст детей с СЖ. В нашем исследовании большинство детей с СЖ были подростки (78,8%), что согласуется с данными литературы о преимущественном дебюте СЖ во 2-3 декаду жизни [Шерлок Ш. с соавт 1999; Подымова С.Д., 2005]. Однако 13,7% детей были в возрасте 7-10 лет, 7,5% детей, вошедших в исследование, - в возрасте от 3 до 6 лет.

Особенности обмена билирубина у детей с СЖ в зависимости от возраста. Уровень общего и непрямого билирубина увеличивается с возрастом. Значительный рост общего и непрямого билирубина наблюдается у части детей с СЖ старше 10 лет, особенно старше 13 лет. Величина общего билирубина находится в прямой зависимости от непрямого.

Половой диморфизм у детей с СЖ. Согласно ряду авторов, половой диморфизм при СЖ составляет мужчины:женщины 3-7:1 [Подымова С.Д., 2005; Strassburg C.P., 2010]. Однако по другим данным, частота встречаемости СЖ у мужчин и женщин одинаковая [Owens D. et al., 1975]. В нашем исследовании соотношение детей с СЖ по полу мальчики: девочки составило 1,5:1. Количество

мальчиков и девочек до полового созревания практически не отличается, тогда как в подростковом возрасте, относительное количество мальчиков увеличивается и достигает к 14 годам 2,6:1 ($p < 0,05$). Возможно, это связано с более сильным влиянием мужских половых гормонов, чем женских, на глюкуронилтрансферазную систему в печени.

Уровень билирубина у детей с СЖ в зависимости от пола. Нами также отмечен половой диморфизм не только по количеству мальчиков и девочек, но и по степени выраженности желтухи (гипербилирубинемии) (рис1). У мальчиков - подростков фиксируются большие величины общего и непрямого билирубина, чем у девочек-подростков $p < 0,05$. Увеличение уровня данных показателей у девочек происходит в возрасте 11-13 лет, тогда как у мальчиков позже – 14-17 лет. Затем у девочек 14-17 лет средний уровень общего и непрямого билирубина не нарастает по сравнению с 11-13 годами. Это, вероятно, связано с тем, что половое созревание и скачок роста у девочек начинается раньше и заканчивается раньше, чем у мальчиков [Дедов И.И. с соавт., 2016].

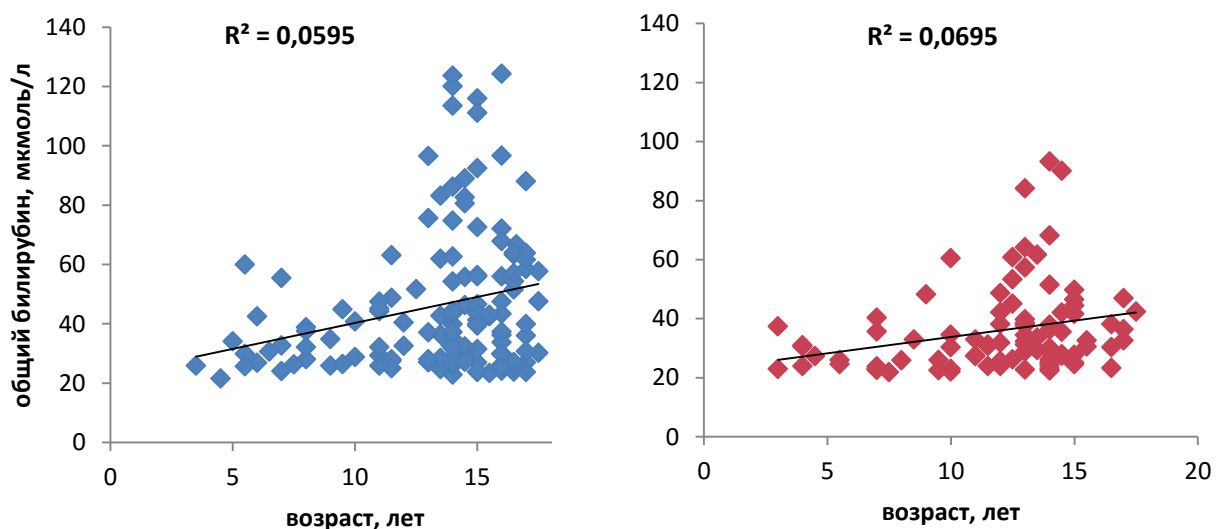


Рисунок 1 - Уровень общего билирубина у детей с СЖ в зависимости от пола и возраста

Уровень же прямого билирубина не зависел от возраста и пола детей и не отклонялся от нормы столь значительно, в отличие от непрямого билирубина.

Как было показано, при СЖ имеется различная степень снижения активности фермента УГТ1А1 в зависимости от пола, возраста, особенности генотипа, а также и других эндогенных и экзогенных факторов. Снижение активности фермента может привести к нарушению различных метаболических процессов в организме в целом. В нашем исследовании мы попытались понять, будет ли влиять на особенности фенотипа детей с СЖ степень повышения общего и непрямого билирубина.

Особенности физического развития детей с СЖ при рождении

Для многих генетических заболеваний характерно нарушение корреляции между ростом и массой тела. Детальный анализ с учетом двух признаков (масса и длина тела) одновременно показал, что между детьми с СЖ и здоровыми новорожденными имеются существенные различия (таблица 1). Среди детей с СЖ меньше детей с низкими значениями массы и роста одновременно ($P-M^-$), в то же время больше детей у которых рост преобладал над массой (P^+M^0 P^+M^-). Также несколько снижено количество детей со средними показателями. Эти данные указывают на особенности внутриутробного развития детей с СЖ. Для них характерен более высокий рост, дисгармоничное развитие: больше детей с высоким ростом и относительно низкой массой. Зависимости этих показателей от уровня билирубина не выявлено.

Таблица 1- Распределение детей с СЖ и здоровых новорожденных по классам, выделенным с учетом антропометрических признаков

	Класс антропометрических признаков						Σ
	P^0M^0	P^+M^+	P^-M^-	P^0M^- P^0M^+	P^-M^0 P^-M^+	P^+M^0 P^+M^-	
Дети с СЖ							
n	54	45	12	40	2	22	175
%	30,9	25,7	6,9	22,9	1,1	12,5	100
Здоровые дети							
n	145	85	55	95	7	9	396
%	36,6	21,4	13,9	24,0	1,8	2,3	100
p			p<0,05			p<0,05	

Примечание: P^0 рост в пределах нормальных значений; P^+ рост выше среднего; P^- рост ниже среднего; M^0 масса в пределах нормальных значений; M^+ масса выше среднего; M^- масса ниже среднего.

Особенности постнатального роста детей с СЖ

Длина тела. Дети с общим билирубином больше 35 мкмоль/л (1 группа) имели более высокий рост, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Среди детей с СЖ из первой группы преобладали дети с ростом «выше среднего» - 66,7% детей, а среди детей без СЖ «высоких» было 48,3%. Вторая группа детей с СЖ и билирубином меньше 35 мкмоль/л не отличалась от группы сравнения – 47,6%. Количество детей с низким ростом не различалось в трех группах: 3,2%, 7,6%, 6,9% - соответственно.

Гармоничность физического развития. Среди детей из 1 группы было меньше детей с избыточной массой тела (10,8%), чем в группе сравнения (23,6%) и во 2й группе (26,7%) ($p < 0,05$). Дефицит массы тела отмечен у 7,5% детей с СЖ из 1 группы, у 9,5% с СЖ из 2 группы и лишь у 3,0% детей без СЖ.

У детей с СЖ в постнатальном периоде, как и в случае с новорожденными, имело место увеличение длины тела в большей степени, чем массы. Повышенный уровень непрямого билирубина указывает на снижение активности фермента УГТ1А1, что ведет к нарушению метаболизма и к включению регуляторных механизмов организма. Согласно теории функциональных систем П.К.Анохина, это должно приводить к активации гипоталамо-гипофизарной системы [Анохин П.К., 1980]. С чем можно связать то, что дети с СЖ в различных возрастах были значимо выше детей без нарушения билирубинового обмена. Возможно, при активации гипоталамо-гипофизарной системы происходит усиление синтеза тропных гормонов. В свою очередь, увеличение длины тела больше связывают с действием соматотропного гормона [Дедов И.И. с соавт., 2016].

Системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани (СНДСТ). У детей с СЖ в подростковом возрасте мы чаще, чем в группе сравнения, находили признаки дисплазии соединительной ткани. Признаки СНДСТ у подростков с СЖ были наиболее выражены при «высоком» значении общего (более 35 мкмоль/л) и непрямого билирубина. В нашем исследовании СНДСТ встречалась с одинаковой частотой в трех группах у детей до подросткового возраста. Различия значимы между детьми 12-17 лет из 1 группы и группы сравнения: 28,4% и 9,7%, соответственно ($p < 0,05$). 2 группа детей является промежуточной - 14,3% детей имели СНДСТ.

Генетический дефект, вызывающий развитие СЖ находится на 2й хромосоме, также как и некоторые формы наследственной дисплазии соединительной ткани (с-м Элерса-Данлоса), а малые его проявления могут быть в виде СНДСТ. Возможно, формируется генотип, при котором сочетается несколько мутаций, наследуемых сцеплено. Это приводит к формированию особого фенотипа: сочетания «доброкачественной» желтухи и признаков дисплазии соединительной ткани. Также нельзя исключить влияния самого непрямого билирубина на соединительнотканые волокна.

Частота синдрома вегетативной дисфункции (СВД) у детей с СЖ. Дети с СЖ предъявляли большое количество жалоб на головную боль, боли в животе, нарушение самочувствия. У детей с СЖ часто встречались мнительность, ипохондрия, тревожность. Дети с СЖ имеют особенности вегетативного статуса. У детей с СЖ и «высоким» билирубином (1 группа) чаще встречался СВД по ваготоническому типу - у 16% детей, с СЖ и «низким» билирубином (2 группа) у 11,4 % детей, в группе сравнения у 7,1% детей ($p<0,05$).

СВД по смешанному типу встречался с одинаковой частотой в трех группах: у детей из 1 группы - в 31,0% случаев, из 2 группы - в 17,1% и группе сравнения - в 30%. СВД по симпатикотоническому типу выявлен только у одного ребенка из второй группы.

У детей с СЖ из 1 группы чаще встречалась дисфункция синусового узла вегетативного характера с развитием брадикардии и брадиаритмии у 20% детей, тогда как у детей из группы сравнения - 5,7% детей ($p<0,05$); 2 группу можно считать промежуточной по частоте встречаемости данных состояний - 13,3% .

Гемограмма. Средний уровень гемоглобина среди мальчиков старше 12 лет был достоверно выше, чем гемоглобин у мальчиков без гипербилирубинемии, и составил в первой группе - $153,42 \pm 1,28$ г/л, во второй группе $155,30 \pm 2,22$ г/л, в группе сравнения $144,86 \pm 1,30$ г/л ($p<0,05$). Уровень гемоглобина у мальчиков до 12 лет и у девочек вне зависимости от возраста не различался между детьми с СЖ и из группы сравнения. Стимуляция гемопоэза у мальчиков с СЖ может быть связана как с конституциональными особенностями (высокий рост), так и с прямым действием билирубина на гемопоэз.

Особенности поражения пищевода у детей с СЖ. Частота патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ПГЭР) в группе исследования и группе сравнения статистически не различалась. Прослеживается нарастание частоты ПГЭР с возрастом у детей вне зависимости от наличия СЖ ($p < 0,05$). Различий между детьми от 3 до 11 лет выявлено не было. Среди больных в возрасте от 3 до 11 лет с СЖ из 1 группы ПГЭР выявлен у 33,3% детей, из 2й группы - у 28,6% детей, в группе сравнения – у 27,3%. Тогда как у детей старше 11 лет ПГЭР обнаружен в 1 группе у 60,6% детей, во 2 группе в 58,5% и в группе сравнения – у 48,9% детей.

Эрозии же слизистой пищевода при ПГЭР у больных с СЖ развивались чаще, особенно четко это прослеживается среди детей старше 11 лет. Частота возникновения эрозий при СЖ не зависела от возраста. Эрозии при ПГЭР были выявлены у 37,5% детей старше 11 лет из 1 группы, у 29,2% детей с СЖ из 2 группы, в группе сравнения – 15,6% ($p < 0,05$). Среди детей с 3 до 11 лет эрозии в 1 группе были у 2х из пяти детей с ПГЭР, во 2 группе - у 3х из 8 больных, в группе сравнения у 3х из 17 ($p = 0,06$).

Поражение слизистой желудка у детей с СЖ. Язвенная болезнь желудка не была выявлена ни у детей с СЖ, ни в группе сравнения. Частота эрозивного поражения желудка при хроническом гастрите у детей с СЖ (вне зависимости от степени повышения билирубина) и в группе сравнения не различалась. Среди детей старше 12 лет эрозии желудка обнаружены в 1 группе у 4,5% детей, во 2й группе - 4,9%, в группе сравнения - 5,4%. До 12 лет эрозии обнаружены у 4х из 109 детей (3,7%) суммарно.

Характеристика поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с СЖ. При данном дизайне исследования не выявлено зависимости степени тяжести поражения двенадцатиперстной кишки от наличия у детей СЖ.

Эрозии двенадцатиперстной кишки не были обнаружены у детей младше 7 лет ни в группе исследования, ни в группе сравнения. Эрозии двенадцатиперстной кишки в средней возрастной группе (от 7 до 11 лет) не выявлены у детей из 1 группы, выявлены у 10% детей из 2 группы; в группе сравнения у 9,8% детей. Статистически достоверной разницы нет.

Эрозии двенадцатиперстной кишки в подростковом возрасте выявлены у 10,6% детей из 1 группы, у 17,1% детей из 2 группы и у 10,9% пациентов без СЖ. Достоверной разницы не выявлено.

Не было выявлено повышения частоты язвенной болезни у детей с СЖ. Однако вероятность развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки увеличивается с возрастом в группах исследования и сравнения. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки до 7 лет диагностирована только у 2х из 24 детей (8,3%). У детей 7-11 лет из 1 группы - в 28,6% случаев, из второй – у 30,0% детей, из группы сравнения 17,6%. Тогда как дети старше 12 лет чаще страдали язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: в 1 группе – 42,4% детей, во 2 группе 43,9%, в группе сравнения – 39,1%.

Частота обнаружения *H.pylori* (Hp) у детей с СЖ. В нашем исследовании, частота обнаружения антигена Hp в кале не различалась у детей из трех групп. Инфицированность Hp не зависела от концентрации билирубина, но значимо повышалась с возрастом детей.

Состояние печени. У детей с СЖ не было выявлено клинических и биохимических признаков нарушения функции печени, а также признаков цитолиза. Размеры печени при осмотре, перкуссии, пальпации, ультразвуковом исследовании были в норме почти у всех детей с СЖ.

Частота выявления билиарного сладжа и ЖКБ у детей с СЖ. Зависимости частоты обнаружения осадка в желчном пузыре от наличия СЖ и уровня билирубина не выявлено. У детей с «высоким» билирубином частота обнаружения билиарного сладжа составила 28,3%, у детей с СЖ и «низким» билирубином – 31,7 %, в группе сравнения - 37,4%. Статистически значимой разницы между группами не выявлено.

ЖКБ была выявлена у 2х детей с СЖ и высоким билирубином и у 2х детей из группы сравнения. В данном исследовании не выявлено повышенной частоты холелитиаза у детей с СЖ. Однако наличие СЖ и, как следствие, снижение реологических свойств желчи могло повлиять на возникновение желчных камней у детей из 1й группы.

Признаки нарушения функции поджелудочной железы у детей с СЖ. Частота выявления признаков нарушения работы поджелудочной железы не

различалась в группах исследования и сравнения. Данные по возрастам суммированы: у детей из 1 группы нарушения выявлены у 15,9% детей, из 2й группы у 21,0% детей, 13,9% детей из группы сравнения.

Функциональные нарушения толстого кишечника у детей с СЖ. При исследовании функционального состояния толстого кишечника статистически значимых различий между детьми с СЖ и группой сравнения выявлено не было, также не выявлено разницы в зависимости от степени повышения билирубина у детей с СЖ.

Сочетание патологии мочевыделительной системы с СЖ у детей

В отделении нефрологии мы не выявили статистически значимых различий по частоте встречаемости инфекции мочевой системы, острого гломерулонефрита с нефритическим синдромом, тубулоинтерстициального нефрита, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, аномалий развития мочевых путей у детей с СЖ и в группе сравнения.

Экскреция оксалатов. Однако у детей старше 7 лет с СЖ выявлено повышение экскреции оксалатов, по сравнению с детьми без СЖ. Степень оксалурии зависела от степени повышения общего и непрямого билирубина. Средний уровень оксалатов у детей с СЖ от 7 до 11 лет составил 270,0 (200,0^{25пр}; 434,0^{75пр}) мкмоль/сут., тогда как в группе сравнения - 175,5 (139,5²⁵; 234,0⁷⁵) мкмоль/сут. У подростков (12-17 лет) степень экскреции оксалатов различалась между детьми из 1 группы - 336,0 (212,0; 434,0) мкмоль/сут. и группой сравнения - 210,0 (156,5; 309,5) мкмоль/сут. 2 группа детей с СЖ является промежуточной по данному признаку – 294,0 (180,0; 391,0) мкмоль/сут. ($p < 0,05$).

Говоря о фенотипе детей с СЖ (клинические, параклинические признаки, риски развития той или иной патологии), мы выявили, что это чаще мальчики или девочки-подростки с ростом выше среднего, нормальным весом или дефицитом массы тела, признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, повышенным гемоглобином (у мальчиков). Для таких детей чаще характерна ваготония, тревожность, мнительность. Дети с СЖ имеют повышенный риск развития эрозий пищевода при ПГЭР. Со стороны почек:

экскреция оксалатов с мочой повышена. Дополняя это данными других авторов, пациенты с СЖ имеют повышенный риск развития холелитиаза.

Исходя из результатов настоящего исследования, а также из накопленных данных о СЖ, нами сформулированы подходы к ведению детей с СЖ. Основной задачей врача является сохранение здоровья детей с СЖ в широком смысле этого слова, что включает в себя не только лечебные мероприятия, но стремление к сохранению психологического ощущения здоровья у детей СЖ. В настоящее время из-за отсутствия алгоритма ведения детей с СЖ большой объем лекарственных препаратов, постоянный контроль биохимического анализа крови и других показателей создает ауру «нездоровья» вокруг этих пациентов. В связи с этим дети не должны чувствовать себя «больными» только из-за наличия СЖ. Ограничения должны быть минимальными. Строгие запреты могут вызвать у подростка протест и обратный эффект.

Нет необходимости значительно ограничивать физические нагрузки всем пациентам с СЖ, а только в том случае, если данный вид физических нагрузок вызывает ухудшение самочувствия и нарастание желтухи. Регулярность питания играет важную роль в ведении детей с СЖ, т.к. голодание провоцирует желтуху и нарушение самочувствия (криз).

У детей с СЖ выявлена склонность к эрозивному поражению пищевода при ГЭР, что следует учитывать при составлении плана обследования и ведения. При упорных жалобах на отрыжку и изжогу, боли в животе следует прибегать к эндоскопическому методу обследования. Необходим контроль УЗИ желчного пузыря для своевременной диагностики ЖКБ.

Выявленная особенность детей к увеличению оксалурии потенциально увеличивает риск развития инфекции мочевой системы, мочекаменной болезни, тубулоинтерстициального нефрита. Поэтому дети нуждаются в контроле работы почек. Исследование мочевого осадка рекомендуется проводить не реже 1-2 р./год. Проводить ультразвуковое исследование не только брюшной полости, но и почек.

Т.к. дети с СЖ часто характеризуются ускоренным ростом, это может привести к нарушению адаптации в виде вегетативной дисфункции, мнестическим

расстройствам. Следовательно, детям с СЖ может понадобиться помощь кардиолога, невролога, психолога, которые должны учитывать особенности таких детей.

Медикаментозное лечение играет второстепенную роль. Лекарственные препараты следует использовать при кризе и при недостаточности коррекции режима дня и питания или при невозможности их соблюдения. А также при возникновении сопутствующей патологии.

Традиционно СЖ относится к нарушениям пигментного обмена печени и ведущим в клинике является прокрашивание кожи и слизистых. Было выявлено, что дети с СЖ представляют особую группу пациентов, для них характерно наличие целого ряда состояний (ускоренный рост, дисплазия соединительной ткани, вегетативные расстройства, особенности психики, изменения со стороны ЖКТ, оксалурия), течение некоторой патологии может присоединяться и ухудшаться с возрастом. Клиника СЖ не ограничивается только желтухой, поэтому таких детей следует активно выявлять, наблюдать за ними определенным образом, проводить профилактику кризов, подбирать лечебные мероприятия.

Особенности детей с СЖ должны учитываться не только педиатрами, но и в дальнейшем терапевтами, врачами других специальностей.

Выводы

1. Дети с СЖ по концентрации общего и непрямого билирубина сыворотки крови являются гетерогенной группой, - уровень общего билирубина колеблется от субнормальных значений до 125 мкмоль/л. Концентрация общего и непрямого билирубина нарастает с возрастом ребенка, а также выше у мальчиков подростков, чем у девочек. Количество мальчиков с СЖ преобладает над девочками только с подросткового возраста.
2. Основной генетический вариант СЖ у детей - увеличение числа повторов (ТА) до 7 в промоторном участке гена UGT1A1; в гомозиготном состоянии – у 90% детей, в гетерозиготном состоянии - у 10%.
3. Для детей с СЖ характерно отклонение массо-ростовых показателей: преобладание роста над массой, начиная с пренатального периода и далее во всех возрастных группах.

4. Дети с СЖ чаще здоровых сверстников имеют признаки системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Особенно это характерно для подростков с более высоким уровнем общего билирубина сыворотки крови (более 35 мкмоль/л) - 28% детей имели системную недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

5. У детей с СЖ и уровнем общего билирубина более 35мкмоль/л чаще, чем в группе сравнения, имеют место проявления ваготонии (мраморность кожи конечностей, плохая переносимость душных помещений, синкопальные состояния, обмороки, брадикардия и брадиаритмия, тревожность, ипохондрия).

6. СЖ у детей часто сочетается с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У детей с СЖ значимо чаще, чем в группе сравнения выявляются эрозии пищевода при ГЭР; у подростков с уровнем общего билирубина более 35мкмоль/л частота эрозий пищевода составила 37,5% от всех случаев патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Однако частота эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы, частоты функциональных нарушений и анатомических особенностей строения толстой кишки сравнима с таковой у детей без СЖ.

7. Особенностью детей с СЖ является увеличение суточной экскреции оксалатов с мочой. Степень оксалурии коррелирует с уровнем непрямого и общего билирубина в плазме крови. Средний уровень оксалатов у детей старше 7 лет с СЖ значимо выше, чем у детей из группы сравнения.

Практические рекомендации

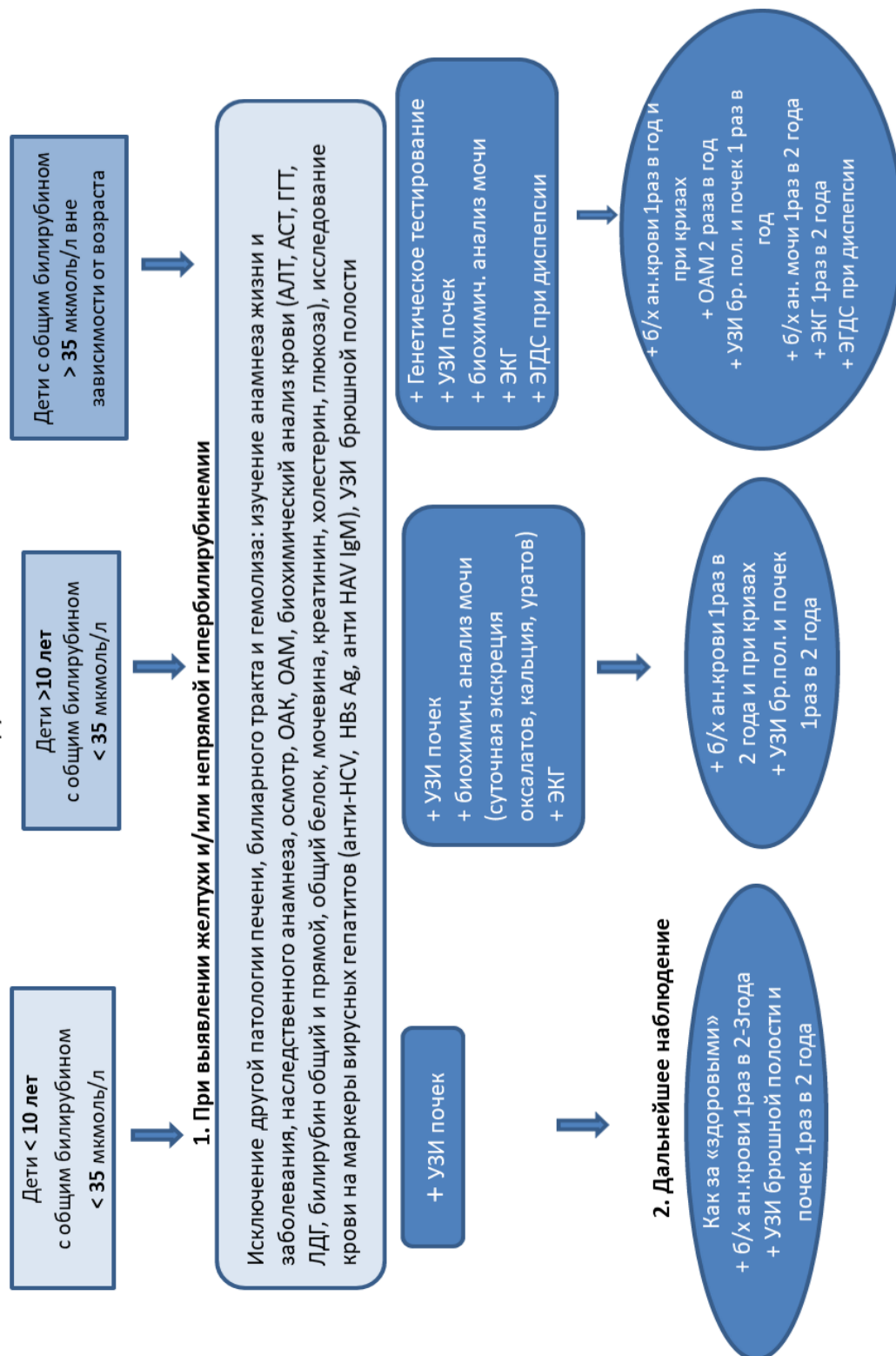
Общие положения

1. Детям с эпизодами желтушности склер, слизистых и кожи или при случайном обнаружении повышенного билирубина крови необходимо комплексное обследование и включение в диагностический поиск синдрома Жильбера.
2. Знание типичного фенотипа СЖ (мальчик-подросток или девочка-подросток, высокого роста, худощавые, с признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, вегетативным расстройством) может помочь поставить правильный диагноз при обнаружении желтухи и диагностических

трудностях.

3. Комплексное обследование ребенка с ростом выше среднего, без избыточного веса, с признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, склонным к ваготонии, с тревожностью, мнительностью должно включать тщательный осмотр кожи и слизистых на наличие желтушности, определение фракций билирубина в плазме крови для исключения течения СЖ.
4. Генетическое тестирование на наличие мутации в промоторном участке гена UGT1A1 следует проводить для подтверждения диагноза СЖ после исключения других причин желтухи всем детям с подъемом общего билирубина больше 35 мкмоль/л или при наличии признаков нескольких видов желтух.
5. Учитывая особенности детей с СЖ, им может потребоваться консультация невролога, кардиолога, ортопеда, а также психолога.
6. Дети с СЖ нуждаются в мониторинге состояния желудочно-кишечного тракта: прицельный сбор жалоб на диспепсию, нарушение стула. Детям с СЖ подросткового возраста с жалобами на диспепсию показано проведение ФЭГДС для исключения эрозий пищевода при ГЭР. Дети с СЖ нуждаются в проведении ультразвукового исследования брюшной полости не реже 1 раза в два года.
7. Детям с СЖ показан контроль состояния органов мочевой системы. Проведение общего анализа мочи 1-2 раза в год. Исследование суточной экскреции оксалатов и других пролитогенных ионов 1 раз в 2 года, при УЗИ брюшной полости проводить также УЗИ почек и мочевого пузыря.

Алгоритм наблюдения за детьми с СЖ в зависимости от возраста и степени повышения общего билирубина



3. По показаниям: жалобы, отклонения при осмотре (помимо желтухи), в лабораторных показателях или инструментальных исследованиях - дополнительное обследование и консультация профильных специалистов (гастроэнтеролог, нефролог, кардиолог, ортопед, невролог, психолог).

Список публикация по теме диссертации

1. **Dubrovina G.**, Botvinev O., Kolotilina A., Kondricova E. The frequency of erosive esophagitis as part of gastroesophageal reflux disease in children with Gilbert`s syndrome// Материалы 7 Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Москва 14-16 февраля 2014г. - С. 412.
2. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Эрозивное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера// Материалы VIII Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2014» 12-13 мая 2014 г. – СПб., - С.36.
3. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Увеличение экскреции оксалатов с мочой у детей с синдромом Жильбера// Материалы VI Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» 4-5 сентября 2014 г. – СПб.-С.210.
4. **Г. М. Дубровина**, О. К. Ботвиньев, А. И. Колотилина. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта// Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. - 2014. - Т.24. - №3. - С.13-21.
5. Ботвиньев О. К., **Дубровина Г. М.**, Колотилина А. И. Особенности физического развития детей с синдромом Жильбера// Материалы IX Российского форума «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2014» 7–8 ноября 2014 г. – СПб., 2014. С. – 38.
6. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Синдром Жильбера и болезни, картированные на 2-й хромосоме. **Врач.** – 2015. - №2. – С. 40-42
7. Ботвиньев О. **Дубровина Г.**, Колотилина А. Синдром Жильбера у детей (окончание следует)//Медицинская газета. - 2015. - 30 января, № 6. - С9. Синдром Жильбера у детей (окончание)// Медицинская газета. - 2015. - 4 февраля, № 7. - С9
8. Ботвиньев О.К. Колотилина А.И. Турина И.Е., **Дубровина Г.М.** Влияние антихеликобактерной терапии на глюкуронилтрансферазную систему печени подростков с синдром Жильбера// **Клиническая Медицина**, - 2014. - № 12. С. 55-58.

9. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г. М.**, Колотилина А. И. Концентрация прямого и непрямого билирубина у детей с синдромом Жильбера в зависимости от пола ребенка// Материалы к IX Российского Форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2015» 19-20 мая 2015 г – СПб., 2014. С. – 33.
10. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера// **Российский вестник перинатологии и педиатрии**, 2015. № 3. С. 104-107.
11. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера// **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии**. - 2015. - № 6. С. 52-55.
12. Ботвиньев О.К., **Дубровина Г.М.**, Колотилина А.И. Особенности пренатального и постнатального роста детей с синдромом Жильбера// **Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология**. - 2017. -№1. - С.74-79.

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГЭР	патологический гастроэзофагеальный рефлюкс
ЖКБ	желчекаменная болезнь
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
СНДСТ	системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани
СВД	синдром вегетативной дисфункции
СЖ	синдром Жильбера
УГТ1А1	уридиндифосфоглюкуронилтрансфераза 1А1
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФЭГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
Нр, H.pylori	Helicobacter pylori