

УДК 616.366-003.7-053.2

## ФОРМИРОВАНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА И АНОМАЛИЕЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Т. А. Клёпикова<sup>1\*</sup>,  
О. И. Вотякова<sup>1</sup>,  
А. А. Чекалова<sup>1</sup>,  
Е. В. Шеманаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

<sup>2</sup> ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

**РЕЗЮМЕ** Описан клинический случай формирования желчнокаменной болезни у девочки с синдромом Жильбера и аномалией желчного пузыря. Особенностью данного случая является его течение с признаками «скрытого» гемолиза, что отсрочило верификацию диагноза; наличие у ребенка аномалии желчного пузыря, являющейся, наряду с синдромом Жильбера, фактором, способствующим холелитиазу. Сочетание указанных факторов стало причиной развития желчнокаменной болезни в ранние сроки.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, синдром Жильбера, холелитиаз, аномалии желчного пузыря.

\* Ответственный за переписку (*corresponding author*): [tatka\\_kmn@mail.ru](mailto:tatka_kmn@mail.ru).

В последние десятилетия частота встречаемости желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди детского населения увеличилась с 0,1 до 1,0% [3–6]. К числу причин холелитиаза относят наследственную предрасположенность, дисфункцию желчного пузыря, аномалии его развития, а в последние годы стало известно, что серьезную лепту в увеличение частоты ЖКБ вносит синдром Жильбера [1, 4, 8].

Синдром Жильбера (доброкачественная семейная негемолитическая гипербилирубинемия, конституциональная гипербилирубинемия) – это наследственное нарушение обмена билирубина в результате недостаточности его глюкуронирования с развитием неконъюгированной гипербилирубинемии, встречающееся в 4 раза чаще у лиц мужского пола по сравнению с женским. В последние годы появилась возможность объективного подтверждения диагноза с использованием молекулярно-генетических методов исследования, при котором выявляется мутация в промоторной

области гена *UGT 1A1*. Следствием данной мутации является снижение функциональной активности фермента печени уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Внедрение генетического обследования в клиническую практику позволило выявить высокую частоту синдрома в популяции, он имеет место у 7–10% жителей земного шара. Клинически синдром Жильбера может проявляться болями в животе, тяжестью в правом подреберье, расстройствами пищеварения (тошнота, отрыжка, запоры, диарея), усталостью, общим недомоганием, тревожностью. Основным симптомом является желтуха разной степени выраженности – от субэктеричности склер до желтушного окрашивания кожных покровов с незначительным увеличением печени в ряде случаев и повышением в 2–5 раз уровня непрямого билирубина. Ряд авторов указывает на возможность «скрытого» гемолиза у отдельных больных с синдромом Жильбера, генез которого в настоящее время остается нераскрытым [5].

T. A. Klyopikova, O. I. Votyakova, A. A. Chekalova, E. V. Shemanaeva

### DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS IN A CHILD WITH GILBERT SYNDROME AND GALLBLADDER ANOMALY

**ABSTRACT** The clinical case of cholelithiasis development in a girl with Gilbert syndrome and gallbladder anomaly was presented in the report. This case was particular for its course with some signs of “latent” hemolysis and this fact delayed the diagnosis verification, also the presence of gallbladder anomaly along with Gilbert syndrome was the factor which was conducive to cholelithiasis development. The combination of the indicated factors was proved to be the cause of cholelithiasis development in early terms.

**Key words:** cholelithiasis, Gilbert syndrome, gallbladder anomaly.

Проявления синдрома Жильбера могут возникать в любом возрасте, но чаще появляются в препубертатном и пубертатном. Провоцируется их появление физическими нагрузками, стрессовыми ситуациями, погрешностями в диете (консервированные, жареные, острые, копченые продукты, газированные напитки), голоданием, вирусными инфекциями, приемом лекарственных препаратов, являющихся аглюконами, вытесняющими билирубин из связи с глюкуроновой кислотой (салицилаты, глюкокортикоиды, парацетамол, циметидин, левомицетин, сульфаниламиды, кофеин и др.). Возможно бессимптомное течение, при котором синдром Жильбера обнаруживается при случайно выявленных отклонениях в биохимическом анализе крови. В результате отсутствия фиброзования и исхода в цирроз печени в прошлом синдром Жильбера рассматривался как безобидное заболевание, но в настоящее время он считается предвестником ЖКБ, формирование которой чаще встречается у мужчин [2, 9]. В связи с этим синдром Жильбера требует своевременной диагностики и лечения с целью предупреждения ЖКБ. Для снижения уровня непрямого билирубина применяется фенобарбитал, способствующий повышению активности уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Для предотвращения поражения билиарного тракта рекомендуется назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк).

Представляем клинический случай. Девочка 14 лет поступила в детское гастроэнтерологическое отделение ИвОКБ с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, выраженную слабость. Из анамнеза выяснено, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне герпетической инфекции, анемии, хронического пиелонефрита. Вес при рождении 3800 кг, рост 54 см. Закричала сразу, к груди приложена в первые сутки. С первого месяца жизни ребенка перевели на искусственное вскармливание вследствие гипогалактии у матери. Нервно-психическое развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: пневмония, диплококковый перитонит, ОРВИ 4–5 раз в год. В возрасте 3 лет выявлена дисфункция желчного пузыря на фоне аномалии развития (перегиб в теле), в 7 лет зарегистрирован эпизод нарушения гликемии натощак, в 13 лет диагностирован респираторный аллергос. Наследственностьотягощена по патологии эндокринной системы (у отца сахарный диабет 1 типа) и желудочно-кишечного тракта (у мамы синдром Жильбера, желчнокаменная болезнь).

Впервые жалобы на желтушность кожных покровов появились в 7 лет. Помимо желтухи отмечалось повышение температуры тела до фе-

брильных цифр, рвота и боль в животе. Девочка была госпитализирована в инфекционное отделение, где был исключен диагноз вирусного гепатита. При обследовании выявлена анемия: гемоглобин – 112 г/л, ретикулоциты – 51%, а также повышение уровня непрямого билирубина до 35,9 мкмоль/л. Ребенок был направлен к гематологу и для верификации этиологии анемии госпитализирован в детское гематологическое отделение. В последующем в течение двух лет она неоднократно поступала на стационарное лечение в связи с появлением желтушного синдрома. При обследовании в общем анализе крови регистрировался ретикулоцитоз от 140 до 45% без снижения уровня гемоглобина и эритроцитов. В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение содержания непрямой фракции билирубина от 35,7 до 52,5 мкмоль/л. При этом морфологических изменений эритроцитов и снижения их осмотической резистентности не выявлено, проба Кумбса была отрицательной, спленомегалия отсутствовала, что позволило исключить наличие гемолитической анемии. При ультразвуковом исследовании помимо перегиба в теле желчного пузыря, выявленного ранее, зарегистрированы изменения в виде эхогенной взвеси по задней стенке. В ходе контрольного ультразвукового исследования через полгода обнаружены гиперэхогенные образования до 3–4 мм в диаметре без акустической тени, а в последующем 3 эхопозитивных структуры с нечеткой акустической тенью прежних размеров. Ребенок был направлен на консультацию к гастроэнтерологу.

Повторяющиеся эпизоды желтухи с повышением уровня непрямого билирубина у ребенка с отягощенной наследственностью по доброкачественной семейной гипербилирубинемии позволили заподозрить у девочки синдром Жильбера. Было рекомендовано пройти молекулярно-генетическое обследование. При исследовании ДНК, выделенной из крови пациента, в промоторной области гена UG T1A1 выявлен гомозиготный генотип: A(TA)<sup>7</sup>TAA/A(TA)<sup>7</sup>TAA, характерный для синдрома Жильбера.

Ретикулоцитоз, сохраняющийся у девочки на протяжении длительного времени без сопутствующего снижения количества эритроцитов, по видимому, в данном случае следует рассматривать как проявление «скрытого» гемолиза.

В детское гастроэнтерологическое отделение девочка была госпитализирована в связи с обострением заболевания в состоянии средней степени тяжести. Тяжесть была обусловлена наличием симптомов интоксикации и выраженной астении. Ухудшение состояния пациентки связывала с перенесенной респираторной инфекцией. При объ-

ективном осмотре: рост – 160 см, масса тела – 47 кг. Кожные покровы желтые, умеренно влажные, чистые, эластичные. Видимые слизистые оболочки влажные, склеры желтые, язык густо обложен желтым налетом. Дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС – 80 ударов в минуту. Живот при пальпации умеренно болезненный в эпигастральной и околопупочной областях. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, край гладкий, эластичный. Физиологические отправления в норме. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в желчном пузыре выявлены перегибы в шейке и теле, содержимое с двумя подвижными гиперэхогенными структурами размером 3,4 мм и 5,5 мм, имеющими четкие акустические тени. В общем анализе крови: гемоглобин 135 г/л, эритроциты  $3,95 \times 10^{12}/л$ , ретикулоциты 25%, в биохимическом анализе крови регистрировалось увеличение уровня общего билирубина до 95,5 мкмоль/л, преимущественно за счет не прямой его фракции (86,4 мкмоль/л), увеличение щелочной фосфатазы до 420 ед. на фоне нормальных значений холестерина (3,1 мкмоль/л) и гамма-глутамилтранспептидазы (10 ед.).

С учетом клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также сведений об особенностях

генотипа поставлен диагноз: «Синдром Жильбера. Желчнокаменная болезнь, 2 стадия, камни в желчном пузыре. Аномалия желчного пузыря».

Лечение больной в гастроэнтерологическом отделении включало проведение инфузионной терапии 5%-ным раствором глюкозы и физиологическим раствором с дезинтоксикационной целью, назначение эссенциале внутривенно, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) и препаратов, содержащих фенобарбитал. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, проявления астении купировались, уменьшилась выраженность желтухи до субэктеричности склер, уровень непрямого билирубина снизился до 31,2 мкмоль/л. Девочка выписана домой с рекомендацией исключить факторы, провоцирующие обострение заболевания, продолжить прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты в течение полугода под контролем уровня трансаминаз и УЗИ желчного пузыря.

Особенностью данного случая является его течение с признаками «скрытого» гемолиза (что отсрочило верификацию диагноза), наличие аномалии желчного пузыря, являющейся, наряду с синдромом Жильбера, фактором, способствующим холелитиазу. Сочетание указанных факторов стало причиной развития желчнокаменной болезни в ранние сроки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурков, С. Г. Факторы риска развития ЖКБ: статистические данные / С. Г. Бурков, А. Л. Гребенев // Клиническая медицина. – 1994. – № 3. – С. 59–62.
2. Гепатомегалии у детей: пособие для врачей педиатров / И. Н. Захарова [и др.]. – М.: Форте принт, 2012. – 136 с.
3. Запруднов, А. М. Критерии диагностики билиарной и гастродуоденальной патологии в детском возрасте / А. М. Запруднов, А. В. Мазурин, В. А. Филин // Вопросы охраны материнства и детства. – 1997. – № 9. – С. 41–48.
4. Запруднов, А. М. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика) / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова. – М., 2002. – 52 с.
5. Кабанец, Н. С. Синдром желтухи в клинической практике [Электронный ресурс] / Н. С. Кабанец, Н. Б. Губергриц // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 264. Гастроэнтерология (тематический номер). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6341>
6. Новый подход к диагностике холестаза по активности мальсодержащих ферментов / В. И. Лупальцев [и др.] // Терапевтический архив. – 1993. – Т. 65, № 8. – С. 34–36.
7. Назаренко, П. Н. Сходство и различия холелитиаза у стариков и детей / П. Н. Назаренко, В. Н. Делягин, Г. Абу-Джабаль // Материалы 33-й конференции межрегиональной ассоциации гастроэнтерологов «Актуальные проблемы гастроэнтерологии и сочетанной патологии в геронтологии». – М., 1995. – С. 106.
8. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): учеб.-метод. пособие / Л. А. Харитонова [и др.]; под ред. Л. А. Харитоновой, А. М. Запруднова. – М., 2010. – 40 с.
9. Рейзис, А. Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия [Электронный ресурс] / А. Р. Рейзис // XXX Всероссийская образовательная интернет-сессия. – 2014. – 13 сент. – Режим доступа: <http://internist.ru/publications/detail/6566/>