

Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера

О.К. Ботвиньев, Г.М. Дубровина, А.И. Колотилина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва

Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome

O.K. Botvinyev, G.M. Dubrovina, A.I. Kolotilina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Синдром Жильбера — распространенное генетическое заболевание, обусловленное недостаточностью фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы в печени. Цель исследования: изучить патологию различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера. Обследованы 182 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с синдромом Жильбера, поступивших в клинику с признаками желтухи и различными гастроэнтерологическими жалобами и симптомами. Согласно результатам проведенного комплексного обследования среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов преобладали поражения двенадцатиперстной кишки (41,5% от всех диагнозов), реже встречалось поражение желудка (23,7%) и пищевода (20%), еще реже — толстой кишки (14,8%). Выявлена возрастная зависимость частоты эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: эрозии и язвы встречались значительно чаще у детей старше 10 лет, преимущественно в возрасте 14–17 лет. Таким образом, установлено, что при синдроме Жильбера у детей чаще всего поражается двенадцатиперстная кишка. Дети с данным синдромом относятся к группе повышенного риска формирования заболеваний желудочно-кишечного тракта. Важно как можно раньше начать мероприятия по предупреждению поражения желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

Ключевые слова: дети, синдром Жильбера, желудочно-кишечный тракт, двенадцатиперстная кишка, диета, молочные продукты.

Gilbert's syndrome is a common genetic disease caused by deficiency of the liver enzyme UDP-glucuronyl transferase. The objective of the investigation is to study pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. A total of 182 children aged 3 to 17 years with Gilbert's syndrome, who had been admitted to the clinic with the signs of jaundice and different gastroenterological complaints and symptoms, were examined. According to comprehensive examination results, among the gastrointestinal diseases in the patients, there was a preponderance duodenal injuries (41,5% of all diagnoses), there were less common injuries of the stomach (23,7%), esophagus (20%), and large bowel (14,8%). There was an age-specific relationship of the rate of erosive-ulcerative lesion of the upper gastrointestinal tract: erosions and ulcers were much more frequently encountered in children older than 10 years, predominantly in 14–17-year olds. Thus, the duodenum has been established to be most commonly affected in children with Gilbert's syndrome. The children with this syndrome belong to a group at increased risk for gastrointestinal tract diseases. It is important to initiate measures as early as possible to prevent gastrointestinal tract diseases in children with Gilbert's syndrome.

Key words: children, Gilbert's syndrome, gastrointestinal tract, duodenum, diet, dairy products.

Синдром Жильбера — распространенное генетическое заболевание, обусловленное недостаточностью фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы в печени. Вследствие этого имеет место повышение уровня билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, что проявляется желтушностью склер, слизистых и кожи, поэтому заболевание относят к пигментным гепатозам [1, 2]. При синдроме Жильбера выявлены нарушения состава и реологических свойств желчи, повышен риск образования желчных камней [3, 4].

Заболевание, как правило, проявляется кризами. Провоцирующими факторами служит голодание, нарушение диеты (жирная, острая, жареная пища, неправильный режим питания), интеркуррентные

заболевания, оперативное вмешательство, вирусный гепатит, физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, прием некоторых лекарственных препаратов, контакт с токсичными веществами. Иногда пусковой фактор выявить не удастся [5, 6].

Синдром Жильбера дебютирует преимущественно у мальчиков в пубертатном возрасте [2]. Пациенты часто страдают от болей в правом подреберье, эпигастриальной области, тошноты, изжоги, нарушения аппетита, тяжести в животе после еды, хронического запора, диареи. Л.Ю. Ильченко и соавт. [7] выделили отдельную клиническую форму заболевания: диспепсическую. Ряд авторов указывают на ассоциацию между синдромом Жильбера и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [3, 5, 7–9]. С этих позиций представляет интерес характеристика поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

Характеристика детей и методы исследования

В отделении гастроэнтерологии 9-й Детской городской клинической больницы им. Г.Н. Сперанского (Москва) обследованы 182 ребенка (128 мальчиков

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:104–107

Адрес для корреспонденции: Ботвиньев Олег Константинович — д.м.н., проф., почетный зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Дубровина Галина Михайловна — асп. той же кафедры
Колотилина Анастасия Игоревна — асс. той же кафедры
119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

и 54 девочки) в возрасте 3–17 лет с синдромом Жильбера. Дети поступали в клинику по поводу различных гастроэнтерологических жалоб и симптомов. Также у этих детей была выявлена желтушность слизистых, склер, реже кожи различной степени выраженности.

У всех детей изучен семейный анамнез, проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, в том числе фиброэзофагогастродуоденоскопия. Желтуха была выявлена или накануне поступления, или при первом осмотре в клинике. Определение фракций билирубина в сыворотке крови проводили по методу Иендрассика–Гроффа. Уровень билирубина у детей был повышен преимущественно за счет непрямой фракции. Уровень общего билирубина был от 26 до 123 мкмоль/л. Значения непрямого билирубина находились в пределах 19–114,5 мкмоль/л. Уровень прямого билирубина был в норме или повышался незначительно.

Были исключены гемолитические состояния, обтурационные желтухи, гепатиты. Признаков других наследственных заболеваний печени не выявлено. Дети с кишечной инфекцией, пороками развития желудочно-кишечного тракта в исследование не включались.

При обследовании у больных с синдромом Жильбера был выявлен ряд органических и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (табл. 1), рассчитано процентное соотношение диагнозов, относящихся к определенному отделу желудочно-кишечного тракта, от общего числа диагнозов и от общего количества больных. Изучена частота развития эрозивно-язвенных изменений в зависимости от возраста ребенка. Для обработки полученных данных использовался пакет программ SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Дети с синдромом Жильбера поступали в клинику в разном возрасте. Меньше всего было детей дошкольного возраста – 5,5%, несколько чаще поступали дети в возрасте от 7 до 9 лет – 12,1%. Большая часть детей была в возрасте старше 10 лет с максимумом в 14–17 лет (53,8%; $p < 0,01$). Следовательно, клинические и лабораторные признаки синдрома Жильбера проявляются преимущественно у подростков, но наблюдаются и у детей от 3 до 9 лет.

Анализ полученных данных (см. табл. 1) показал, что при синдроме Жильбера поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта имеет как органический, так и функциональный характер. Чаще встречались функциональные нарушения со стороны двенадцатиперстной кишки (дисфункция сфинктера Одди) – у 68,1% детей и толстой кишки – у 68,7% детей, реже со стороны пищевода (недостаточность кардии) – у 44,5% детей и желудка (дуоденогастральный рефлюкс) – у 29,1%. Органические поражения в первую очередь были выявлены в двенадцатиперстной кишке (дуоденит – у 85,7%, язвенная болезнь – у 41,8%) и желудке (гастрит – у 82,4%), реже в пищеводе (эзофагит – у 50,0% детей). Заболевания толстой кишки в основном были представлены функциональными расстройствами (синдром раздраженного кишечника), колит выявлен лишь у 1,1% пациентов.

Таким образом, для детей с синдромом Жильбера характерны в первую очередь заболевания двенадцатиперстной кишки (41,5% от всех диагнозов), реже – желудка (23,7%), пищевода (20%), толстой кишки (14,8%).

По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии, в изучаемой группе детей в ряде случаев были выявлены

Таблица 1. Поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера

Локализация поражения, диагноз	Количество диагнозов	% от общего числа диагнозов* ($n=858$)	% от общего числа больных ($n=182$)
Пищевод			
Рефлюкс-эзофагит	91	10,6	50,0
Недостаточность кардии	81	9,4 20,0	44,5
Желудок			
Гастрит	150	17,5	82,4
Дуоденогастральный рефлюкс	53	6,2 23,7	29,1
Двенадцатиперстная кишка			
Дуоденит	156	18,2	85,7
Язвенная болезнь	76	8,9	41,8
Спазм сфинктера Одди	99	11,5 41,5	54,4
Недостаточность сфинктера Одди	25	2,9	13,7
Тощая кишка			
Еюнит	0	–	–
Толстая кишка			
Катаральный проктит	2	0,2	1,1
Синдром раздраженного кишечника	125	14,6 14,8	68,7

Примечание. * Различия между количеством диагнозов, относящихся к следующим отделам желудочно-кишечного тракта достоверны: между двенадцатиперстной кишкой – и другими отделами; между толстой кишкой – и другими отделами ($p < 0,01$). Различия между количеством диагнозов, относящихся к желудку и пищеводу, незначимы.

катаральные и эрозивно-язвенные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 2). Эрозивно-язвенные процессы чаще встречались в двенадцатиперстной кишке (в 50% случаев), реже — в пищеводе (в 17,6%), реже всего — в желудке (в 2,7%; $p<0,01$).

Выявлена связь между частотой развития эрозий и язв и возрастом ребенка. Риск формирования язв и эрозий в возрасте до 9 лет ниже, чем у детей старше 10 лет с пиком в возрасте от 14 до 17 лет, когда эти поражения были выявлены почти у 70% больных с синдромом Жильбера ($p<0,01$). Особенно обращает на себя внимание частота развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей старше 10 лет.

Полученные данные позволяют утверждать, что существует связь между заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в первую очередь двенадцатиперстной кишки) и синдромом Жильбера. Дети поступали в клинику с нарушениями желудочно-кишечного тракта, что по времени совпадало с появлением или усилением желтухи. Очевидно, поражение желудочно-кишечного тракта вызывает снижение активности глюкуро-нитрансферазной системы печени.

В процессе эмбриогенеза печень формируется как производное кишечной трубки. По отношению к двенадцатиперстной кишке печень является эволюционно более молодым образованием, между ними имеется эмбриогенетическое родство [10, 11]. Поэтому патологические процессы в двенадцатиперстной кишке, которые мы наблюдали у детей с синдромом Жильбера, могут ухудшать функцию глюкуро-нитрансферазной системы печени. А так как при синдроме Жильбера имеются генетически детерминированные нарушения указанной системы, то это может проявляться в виде криза с повышением уровня билирубина.

Была выявлена определенная закономерность: развитие органических, наиболее тяжелых поражений (эрозий и язв) желудочно-кишечного тракта при синдроме Жильбера характерно для детей старше 10 лет, особенно в возрасте от 14 до 17 лет (см. табл. 2).

Кризисы при синдроме Жильбера и патология желудочно-кишечного тракта взаимосвязаны, это дает возможность предположить, что дети с данным синдромом входят в группу повышенного риска по формированию заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эти пациенты нуждаются в пристальном обследовании, проведении мероприятий, направленных на предотвращение поражения желудочно-кишечного тракта, что также служит профилактикой кризов гипербилирубинемии.

Основой (фундаментом) профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта является режим питания и диета. В диетическом рационе важное место отводится молочным продуктам, которые не только сбалансированны по составу, но и обладают антацидными свойствами [10, 12].

Особенно это значимо для детей с синдромом Жильбера, так как одним из основных провоцирующих факторов криза при указанном заболевании является голодание или нерегулярное питание. Поэтому диета и правильный режим приема пищи особенно важны как для профилактики криза, так и для предупреждения поражения желудочно-кишечного тракта. В связи с этим поиск полезных продуктов становится одной из приоритетных задач.

Анализ возрастных особенностей выявил, что пик поражения желудочно-кишечного тракта, а также частота возникновения желтухи при синдроме Жильбера приходится на возраст детей старше 10 лет, особенно 14–17 лет. В современной жизни именно в указанном возрасте подростки чаще нарушают диету, нерегулярно питаются; основными причинами нарушений остаются социальные факторы: повышение учебных нагрузок, большое количество дополнительных занятий, уменьшение родительского контроля и т.п.

С этих позиций привлекают внимание молочные коктейли с ванилью и какао под торговой маркой «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС»). Данные «Фруто-

Таблица 2. Частота встречаемости эрозивно-язвенных процессов в желудочно-кишечном тракте у детей разного возраста с синдромом Жильбера, абс. (%)

Локализация поражения	Возраст детей				Σ (n=182)
	3–6 лет (n=10)	7–9 лет (n=22)	10–13 лет (n=52)	14–17 лет (n=98)	
Эрозии пищевода	1 (10)	1 (4,5)	8 (15,4)	22 (22,4)	32 (17,6)
Эрозии желудка	1 (10)	0	1 (1,9)	3 (3,1)	5 (2,7)
Эрозии ДПК	0	1 (4,5)	3 (5,8)	16 (16,3)	20 (11,0)
Язвенная болезнь ДПК	0	4 (18,2)	18 (34,6)	49 (50,0)	71 (39,0)
Всего детей с эрозивно-язвенными поражениями	1 (10,0)	5 (22,7)	23 (44,2)	68 (69,4)	97 (53,3)

Примечание. Количество детей в строке «Всего детей с эрозивно-язвенными поражениями» не совпадает с суммой детей в столбцах, так как были больные, у которых имело место сочетанное эрозивно-язвенное поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта. ДПК — двенадцатиперстная кишка. Различия между частотой эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка и ДПК достоверны ($p<0,01$). Различия достоверны в зависимости от возраста ребенка: между детьми 3–9, 10–13 и 14–17 лет ($p<0,01$).

Няня» (7,7–10 г в 100 г) представлена как простыми углеводами — сахаром, что придает приятный вкус и быстро пополняет запасы энергии в организме, так и сложными углеводами — кукурузным крахмалом (входит в состав молочного коктейля с ванилью) или каррагином — натуральным загустителем растительного происхождения [12, 13]. Эти компоненты не только способствуют быстрому насыщению и длительному чувству сытости ребенка, что обеспечивается высокой пищевой ценностью продукта, но и служат профилактике различного вида рефлюксов. В то же время в данных продуктах углеводов меньше, чем в кондитерских изделиях, которые так любят дети. Калорийность составляет 60,5 ккал/100 г у ванильного коктейля, 76,4 ккал/100 г — у коктейля с какао; содержание белков — 2,7 г на 100 г ванильного коктейля и 5,5 г на 100 г коктейля с какао, жиров — 2,1 г и 2,8 в 100 г соответственно. То есть данные молочные коктейли являются не просто лакомством, а полноценным продуктом питания. Хотя многие дети не любят пить молоко, приятные на вкус молочные коктейли,

как правило, пьют с удовольствием. Данные продукты могут стать здоровой альтернативой «фаст-фуду». Их удобно брать с собой (не требуют хранения в холодильнике), что дает возможность не допускать длительных «голодных» промежутков. Благодаря своему сбалансированному составу, обволакивающей структуре и приятному вкусу, молочные коктейли могут быть профилактикой заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

Таким образом, проведенное исследование позволяет говорить о связи патологии желудочно-кишечного тракта (в первую очередь, двенадцатиперстной кишки) и синдрома Жильбера. Имеет место возрастная зависимость: сочетание данного синдрома и патологии желудочно-кишечного тракта может выявляться уже у детей в возрасте моложе 9 лет, однако чаще встречается у детей старше 10 лет с пиком в возрасте от 14 до 17 лет. Важно как можно раньше начать и постоянно проводить мероприятия по предупреждению развития патологии различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wyllie R., Hyams J.* Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. Third edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2006; 1312.
2. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство для врачей. М: Медицина 1998; 704. (Podymova S.D. Liver disease. Guidline for doctors. Moscow: Medicina 1998; 704.)
3. *Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И.* Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2014; 3: 13–21. (Dubrovina G.M., Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 3: 13–21.)
4. *Коновалова М.А., Подымова С.Д.* Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 1999; 5: Прил. 8: 90. (Konovalova M. A. Podymova S.D. Abnormality of bile-excreting system for patients with Gilbert's syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 5: Suppl 8: 90.)
5. *Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 26. (Shuljat'ev I.S. Gilbert's syndrome: clinical picture, diagnostics, liverstate (clinicogenetic trial): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2005; 26.)
6. *Ботвиньев О.К., Колотилина А.И., Турина И.Е. и др.* Влияние антигеликобактерной терапии на глюкуронилтрансферазную систему печени подростков с синдромом Жильбера. Клин мед 2014; 92: 12: 55–58. (Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I., Turina I.E. et al. Effect of anti-helicobacter therapy on the hepatic glucuronyltransferase system of adolescents with Gilbert's syndrome. Klin med 2014; 92:12: 55–58.)
7. *Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. Тер архив 2006; 2: 48–52. (Il'chenko L.Ju., Drozdov V.N., Shuljat'ev I.S. Gilbert's syndrome: acclinicogenetic trial. Ter arhiv 2006; 2: 48–52.)
8. *Брагин А.И.* Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1993; 28. (Bragin A.I. State of overhead part of digestive tract and hepatobiliary system for children with Gilbert's syndrome: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1993; 28.)
9. *Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С.* Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2006; 51: 3: 25–29. (Ivanova I. I., Gnusaev S.F., Apenchenko Ju.S. Clinical and pathogenetic descriptions of children's gastroesophageal reflux. Ros vestn perinatol i pediat 2006;51: 3: 25–29.)
10. *Болезни органов пищеварения у детей (Руководство для врачей).* Под ред. А.В. Мазурина. М: Медицина 1984; 656. (Pediatric gastrointestinal disease (Guidline for doctors) A.V. Mazurin (Ed). Moscow: Medicina 1984; 656.)
11. *Голиченков В.А., Иванов Е.А.* Эмбриология. М: Академия 2004; 224. (Golichenkov V.A., Ivanov E.A. Embryology. Moscow: Akademija 2004; 224.)
12. *Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С.* Питание здорового и больного ребенка. 8-е издание. М: Династия 2014; 270. (Tutel'n V.A., Kon' I.Ja., Kaganov B.S. Healthy and sick child's nutrition. 8-e ed. Moscow: Dinastija 2014; 270.)
13. *Абрамова Т.В., Георгиева О.В.* Новые виды молочных продуктов промышленного производства в питании детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Рос вестн перинатол и педиат 2014; 4: 105–107. (Abramova T.V., Georgieva O.V. New commercial dairy products in the feeding of children aged 1 to 3 years. Ros vestn perinatol i pediat 2014; 4: 105–107.)
14. *Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В.* Научные основы рекомендаций по формированию оптимального пищевого поведения детей раннего возраста. Фарматека 2015; 1: 44–50. (Kon' I.Ja., Gmoshinskaja M.V., Abramova T.V. Scientific bases of recommendations on forming of optimal toddlerfood behavior. Farmateka 2015; 1: 44–50.)

Поступила 24.03.15