

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» ноября 2015 года
Протокол №18

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Синдром Жильбера

2. Код протокола:

3. Код (ы) по МКБ-10:

E 80.4 – синдром Жильбера

4. Сокращения, используемые в протоколе

АлТ –	аланинаминотрансфераза
АсТ –	аспартатаминотрансфераза
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА –	иммуноферментный анализ
ЛОР –	оториноларинголог
МНО –	международное нормализованное отношение
ОАК –	общий анализ крови
ПТИ –	протромбиновый индекс
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
РФМК –	растворимые фибринмономерные комплексы
УДФ –	уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза
УЗИ –	ультразвуковое исследование
ФЭГДС –	фиброэзофагогастродуоденоскопия
Ig G –	иммуноглобулин G
HBcAg –	сердцевинный антиген вируса гепатита В

5. Дата разработки протокола: 2014 год.

Дата пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети с диагнозом «Синдром Жильбера» в возрасте до 18 лет.

7. Пользователи протокола: детские гастроэнтерологи, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи, фельдшеры.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение: Синдром Жильбера (непрямая гипербилирубинемия) – наследственное заболевание, связанное с преимущественным нарушением захвата и конъюгации билирубина, проявляющееся умеренной желтухой с периодическим ухудшением на фоне физического напряжения, фебрильных заболеваний, погрешностей в диете, психических стрессов, голодания.

Данное состояние обусловлено мутацией в гене UGT1A1, который кодирует фермент – уридиндифосфат (УДФ) – глюкуронилтрансферазу.

9. Классификация синдрома Жильбера:

Выделяется один основной диагноз [6]

10. Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- неинтенсивная боль и чувство тяжести в правом подреберье;
- диспептические явления (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка);
- вздутие живота;

- нарушение стула (запоры или поносы);
- астено-вегетативные проявления (подавленное настроение, утомляемость, плохой сон, головокружение).

Анамнез:

- стрессовые ситуации (эмоциональный стресс, тяжелая физическая нагрузка, погрешности в диете голодание, медикаментозные нагрузки - левомецитин, преднизолон, витамин К, салицилаты);
- интеркуррентные заболевания;
- наличие родственников с периодической гипербилирубиемией.

Клинические критерии:

- характер боли - неинтенсивная боль в правом подреберье;
- тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка.

10.1 Физикальное обследование [1-3]:

- желтуха (иктеричность склер, желтушное прокрашивание кожи только у отдельных пациентов в виде матово желтушной окраски, в основном лица, ушных раковин, твердом небе, а так же подмышечных областей, ладоней, стоп);
- холемия может быть без желтухи;
- ксантелазмы век, рассеянные пигментные пятна на коже;
- печень выступает из подреберья на 1,5-3,0 см у 20% детей, консистенция ее обычная, пальпация безболезненная;
- селезенка не пальпируется;
- у ряда больных множественные стигмы дисэмбриогенеза.

10.2 Лабораторные исследования [1,4]:

- В **ОАК** у 40% - высокое содержание гемоглобина (140-150,8 г/л), эритроцитов $4,9-5,8 \times 10^{12}$ л. У 15% - ретикулоцитоз;
- В **биохимическом анализе крови** – непрямая гипербилирубинемия (18,81-68,41 мкмоль/л);

10.3 Инструментальные исследования:

УЗИ органов брюшной полости: реактивные или диффузные изменения печени.

11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: (плановая, экстренная) [2]:

Показания для плановой госпитализации:

- отсутствие эффекта от амбулаторной терапии;
- наличие осложнений (желчно-каменная болезнь).

12. Диагностические исследования:

12.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК
- ОАМ
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, тимоловая проба, билирубин);
- Исследование кала на простейшие и гельминты;
- Исследование перианального соскоба.
- УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки

12.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- Коагулограмма (определение протромбинового времени с последующим расчетом ПТИ и МНО, фибриногена, толерантности плазмы к гепарину, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в плазме крови, индекса ретракции кровяного сгустка, РФМК в плазме крови);
- Подсчет ретикулоцитов в крови;
- Определение Ig G к НВсAg вируса гепатита В в сыворотке крови; Определение Ig G к вирусу гепатита С в сыворотке крови;
- Определение Ig G к вирусу гепатита А в сыворотке крови;
- Определение креатинина в моче;
- Общий анализ мочи;
- Исследование кала (копрограмма).

12.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

12.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК – 1 раз в 10 дней;
- ОАМ – 1 раз в 10 дней;
- Биохимический анализ крови (определение общего белка, белковых фракций, общего холестерина в сыворотке крови, щелочной фосфатазы, сывороточного железа)
- УЗИ органов брюшной полости
- ФЭГДС

12.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования, не проведенные на амбулаторном уровне):

- Прямая ДНК-диагностика - исследование промоторной области гена UGT1A1

12.6 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация оториноларинголога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
- консультация стоматолога – с целью выявления хронических очагов инфекции и их санации;
- консультация инфекциониста - гепатолога (по показаниям) – с целью исключения инфекционного поражения печени.

12.7 Таблица 1 - Дифференциальный диагноз [1, 3, 4]:

<i>Признак</i>	<i>Синдром</i>			
	<i>Жильбера</i>	<i>Криглера-Найяра</i>	<i>Дабина-Джонсона</i>	<i>Ротора</i>
Возраст манифестации	3-13 лет, юношеский	Новорожденные, 1-й год	Юношеский, молодой возраст	В любом возрасте
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный или доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Иктеричность склер и кожи	Умеренная, интермиттирующая	выраженная	Умеренная, интермиттирующая	Различной выраженности
Общевегетативные синдромы	Минимальной выраженности	Резко выражены, отставание в психомоторном развитии	Умеренно выражены	Умеренно выражены, нечастые
Верхняя диспепсия	редко	возможна	Как правило	Редко
Увеличение печени	редко	Не наблюдается	Умеренное	не наблюдается
Высокие показатели эритроцитов и гемоглобина	часто	Не наблюдаются	Не наблюдаются	Не наблюдаются
анемия	нет	нет	нет	нет
Неконъюгированная гипербилирубинемия	умеренная	выраженная	Не наблюдается, преобладает связанный билирубин	Не наблюдается преобладает связанный билирубин
Функциональные печеночные пробы	Не изменены			

Кроме того, дифференциальный диагноз не прямой гипербилирубинемии проводят:

- с гемолитическими анемиями: ОАК с определением ретикулоцитов; осмотическая резистентность эритроцитов, определение продолжительности жизни эритроцитов, проба Кумбса прямая, не прямая.

- с хроническим гепатитом: биохимический анализ крови (печеночные маркеры), маркеры вирусного гепатита - ИФА, ПЦР диагностика

13. Цели лечения:

- Достижение компенсации
- Профилактика осложнений

14. Тактика лечения [1-4]:

При оценке микросоциальных условий как удовлетворительных, вне обострения и /или нетяжелом уровне заболевания рекомендуется преимущественно амбулаторное лечение. В случае осложненной клинической картины и/или неэффективности вмешательства на амбулаторном этапе решается вопрос о стационарном лечении. Эффективность терапии при синдроме Жильбера зависит от уровня гипербилирубинемии.

14.1 Немедикаментозное лечение:

Диета № 5. Обильно питье. Запрещаются длительные перерывы в еде.

Исключаются:

- жирная пища
- свежие хлебобулочные изделия, изделия из сдобного теста (торты, блины, оладьи, жареные пирожки и т. д.);
- супы на мясных, рыбных, грибных бульонах, жирные сорта говядины, баранины, свинины, гусь, утки, куры, жирные сорта рыбы (севрюга, осетрина, белуга, сом);
- грибы, шпинат, щавель, редис, редька, лук зеленый, маринованные овощи;
- консервы, копчености, икра;
- мороженое, изделия с кремом, шоколад;
- бобовые, горчица, перец, хрен;
- черный кофе, какао, холодные напитки;
- кулинарные жиры, сало;
- клюква, кислые фрукты и ягоды, яйца вкрутую и жареные.
- физические перегрузки (профессиональные занятия спортом);
- инсоляция.

Разрешается:

- хлеб вчерашней выпечки или подсушенный пшеничный, ржаной, печенье из не сдобного теста;
- блюда из муки, крупы, бобовых и макаронных изделий - рассыпчатые полувязкие каши, пудинги, запеканки, особенно рекомендуются блюда из овсянки, гречневой каши;
- супы из овощей, круп, макаронных изделий на овощном отваре или молочные, фруктовые супы;
- блюда из нежирной говядины, птицы в отварном виде или запеченные после отваривания, куском или рубленые, сосиски молочные;
- нежирные сорта рыбы (треска, судак, щука, сазан) в отварном или паровом виде;

- некислая квашеная капуста, консервированный зеленый горошек, спелые томаты;
- яйца - не более одного в день в виде добавления в блюда, белковый омлет;
- фрукты и ягоды кроме очень кислых, фруктовые консервы, компоты, кисели, лимон (с чаем), сахар, варенье, мед;
- молоко с чаем, сгущенное, сухое, творог обезжиренный, сметана в небольшом количестве, сыры неострые (голландский, и др.), творог и творожные изделия;
- масло сливочное, растительное масло (до 50 г в день);
- вымоченная сельдь, паюсная икра, салаты и винегреты, заливная рыба;
- чай и некрепкий кофе с молоком, некислые фруктово-ягодные соки, томатный сок, отвар шиповника.

14.2 Медикаментозное лечение [1,3,4]:

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном и стационарном уровне :

Основные ЛС (таблица 1, 2):

Фенобарбитал – производное барбитуровой кислоты, индуцирует фермент глюкуронилтрансферазу, регулирующего конъюгацию билирубина, что приводит к снижению концентрации свободного билирубина в сыворотке.

Лактулоза – дисахарид, неперевариваемый углевод, в толстом кишечнике под воздействием лактулозы меняется осмотическое давление, что ведет к перераспределению воды из организма в просвет кишечника. Это приводит к увеличению объема каловых масс, размягчению стула и стимулирует перистальтику кишечника. В результате, лактулоза оказывает слабительный эффект и нормализует работу кишечника, очищает кишечник благодаря низкому показателю рН. Способствует выведению конъюгированного билирубина и адсорбирует билирубин в кишечнике.

Урзодезоксихолевая кислота - уменьшает образование камней в желчном пузыре и снижает содержание холестерина, стабилизирует печеночные клетки. Молекулы способны встраиваться в состав мембран гепатоцитов и делать их более устойчивыми к повреждению агрессивными средами. За счет образования безопасных комплексов с токсичными желчными кислотами урзодезоксихолевая кислота нейтрализует их, предотвращая повреждающее действие на мембраны клеток.

Таблица 2 – Основные медикаменты :

<i>МНН</i>	<i>Терапевтический диапазон</i>	<i>Курс лечения</i>
Фенобарбитал	3-5 мг/кг суточная доза	7-10 дней.
Лактулоза	(5,0-20,0 мл) 1-2 раза в сутки	10-14 дней.
Урзодезоксихолевая кислота	(10 – 12 мг/кг сутки)	2-4 недели.

Тиамин бромид - витамин В1, в организме в результате процессов фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, которая является коэнзимом многих ферментных реакций. Играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления.

Пиридоксин гидрохлорид - витамин В6, участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и др. аминокислот.

Альфа-токоферил ацетат - витамин Е является антиоксидантом. Предохраняет клеточные мембраны тканей организма от окислительных изменений; стимулирует синтез гема и гемсодержащих ферментов - гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидазы. Тормозит окисление ненасыщенных жирных кислот и селена. Ингибирует синтез холестерина.

Ретинола пальмитат – активизирует окислительно-восстановительные процессы, стимулирует синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, участвует в энергообеспечении метаболизма, создавая благоприятные условия для синтеза АТФ. Контролирует скорость цепных реакций в липидной фазе биомембран и поддерживает антиокислительный потенциал различных тканей на постоянном уровне. Регулирует биосинтез гликопротеидов поверхностных мембран клеток, определяющих уровень процессов клеточной дифференциации.

Фолиевая кислота - группа витаминов В. В организме восстанавливается до коэнзима (тетрагидрофолиевой кислоты). Этот коэнзим необходим для многих важных метаболических процессов: участие в образовании пуринов, пиримидинов, нуклеиновых и аминокислот, для обмена холина.

Панкреатин - препарат, улучшающий пищеварение. Восполняет нехватку ферментов поджелудочной железы, оказывает протеолитическое, амилалитическое и липолитическое действие, усиливает расщепление углеводов, белков и жиров в 12-перстной кишке, благодаря чему происходит их более полное и быстрое всасывание. Нормализует процессы пищеварения и улучшает работу желудочно-кишечного тракта.

Алюминия гидроксид, магния гидроксид - антацидное средство. Представляет собой сбалансированную комбинацию гидроокиси магния и гидроокиси алюминия, что обеспечивает его высокую нейтрализующую способность и протективный эффект. Оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие, уменьшает влияние повреждающих факторов на слизистую оболочку.

Домперидон – антагонист рецепторов допамина, улучшает антро-дуоденальную подвижность, оказывает гастрокинетическое действие. Назначается при сопутствующем диспепсическом синдроме.

Таблица 3 – Дополнительные медикаменты.

<i>МНН</i>	<i>Терапевтический диапазон</i>	<i>Курс лечения</i>
Тиамин бромид	1,0 в/м	10 дней
Пиридоксин гидрохлорид	1,0 в/м	10 дней
Альфа-токоферилацетат,	по 1 капсуле х 3 р в день	10 дней
Ретинола пальмитат	для детей – 1000 – 5000 МЕ/сут в зависимости от возраста	10 дней
Фолиевая кислота	0,001 х 3 раза в день	14 дней
Панкреатин	500-700 МЕ/кг/сут. х 3 раза во время приема пищи	10 дней
Алюминия гидроксид, магния гидроксид	5-10 мл (суспензии, геля) или 1 таблетки 3 раза в день, через 1-2 часа после еды.	На период наличия болевого абдоминального синдрома
Домперидон	0,1 мг/кг/сут. х 3 раза в день за 30 минут до еды	7 дней

Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине симптомов гиповитаминоза, нарушений моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта.

14.3 Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика:

- Соблюдение режима и качества питания;
- Профилактика интеркуррентных заболеваний;

Вторичная профилактика:

- диетическое питание с целью предупреждение развития желчнокаменной болезни;
- регулярная физическая активность;
- закаливание;
- рациональное использование медикаментов;
- урзодезоксихолевая кислота 10 – 12 мг/кг в сутки по 1 месяцу (весна-осень) ежегодно.

14.4 Дальнейшее ведение [1]:

После выписки из стационара ребенка осматривают гастроэнтеролог, врач общей практики, педиатр:

- осмотр 1 раза в 6 месяцев в первый год с обязательным определением уровня билирубина;
- 1 раз в год – в последующие годы с проведением ФЭГДС.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование желтушного синдрома;
- улучшение лабораторных показателей

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Разработчики:

1. Мырзабекова Г.Т. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии РГП на ПХВ «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей».
2. Орынбасарова К.К. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
3. Оспанова З.М. – к.м.н., главный внештатный специалист МЗ РК. национальный координатор по стратегии «ИВБДВ» АО «Национальный научный центр материнства и детства»
4. Худайбергенова М.С. – клинический фармаколог АО «национальный научный медицинский центр»

17. Конфликта интересов: отсутствует.

18. Рецензент: Аталыкова Г.Т. - д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики № 2 АО «Медицинский университет Астана».

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Функциональные гипербилирубинемии. Москва, 2013 г. 20 с.
2. Баранов А.А., Володина Н.Н. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Книга 2. Руководство для практикующих врачей. Москва, Изд-во Литерра, 2007. С.187-196.
3. Клинические рекомендации+фармакологический справочник: Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л. Шевченко - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 1184 с.:ил. (серия «Доказательная Медицина»)
4. Рейзис А.Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия. / Internist.ru – Всероссийская Образовательная Интернет-Программа для Врачей: Гепатология: [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html