



Синдром Жильбера: клініка, діагностика, диференціальна діагностика та лікування (частина 2)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:40-48. doi: 10.22141/2224-0551.12.1.2017.95025

Резюме. Проведений огляд наукової літератури за ключовими словами «синдром Жильбера», «клініка», «діагностика», «лікування» з використанням як пошукової системи PubMed. Беручи до уваги дослідження, що проведені за останні 10 років, проаналізовано тези 123 статей. Критерій відбору статей для дослідження був заснований на актуальності їх теми. Більш детально вивчено результати дослідження, що висвітлені в 50 статтях. Клінічні прояви синдрому Жильбера (СЖ) можливі як при гомозиготному статусі за геном UGT1A1, так і при гетерозиготному. У осіб із гетерозиготним статусом переважає латентний варіант перебігу захворювання. У 30 % гомозиготних осіб за дефектним геном СЖ хвороба також перебігає безсимптомно. Клінічні варіанти перебігу СЖ: диспептичний — 43,2 %, астеновегетативний — 15,9 %, жовтяничний — 14,8 %, безсимптомний — 26,1 %. Провокаючими факторами є погрішності в харчуванні, розумова перевтома, стрес, травми, гострі інфекції, зокрема вірусний гепатит, прийом деяких препаратів. У 86,4 % дітей із СЖ виявлена патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту: дуоденіт — у 58 %, гастрит — у 56,8 %, езофагіт — у 12,5 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки — у 2,3 %, у 39,7 % хворих зареєстровані сфінктерні порушення (гастроєзофагеальний, дуоденогастральний рефлюкси). Для пацієнтів із СЖ характерно зниження детоксикаційної функції печінки, зокрема у 2/3 хворих відзначається порушення поглинальної здатності гепатоцитів, у половини — страждає екскреторна функція печінкових клітин, у 88 % спостерігаються дисфункція жовчовивідних шляхів, підвищений ризик утворення жовчних каменів. В окремих пацієнтів із СЖ відзначають особливості психіки, зокрема наявність тривожності. Діагностичні критерії СЖ: 1) своєрідний світло-жовтуватий колір шкіри (teinte bilieuse), особливо обличчя, кистей і стоп, без вираженої жовтяниці склер. Іноді розвиваються повторно інтермітуючі напади жовтяниці з високою білірубінемією (непрямий білірубін) без ознак гемолізу (диференціально-діагностична ознака); 2) схильність до розвитку пігментних і судинних невусів і ксантелазм у ділянці повік, а також гіперпігментації навколо очей, до брадикардії, гіпотермії, мігрени, ортостатичної, переміжної альбумінурії або аліментарної глюкозурії; 3) посилена тенденція до пігментоутворення під впливом світла та тепла, а також хімічних і механічних подразників; 4) нейром'язова гіперзбудливість; 5) підвищена чутливість до холоду; 6) диспептичні скарги (біль, нудота, відчуття повноти шлунка, пронос або запор); 7) відсутність ознак підвищеного гемолізу (диференціально-діагностична ознака) при збільшенні вмісту в сироватці непрямого білірубину (диференціально-діагностична ознака); 8) у більшості хворих функціональні проби печінки

нормальні (диференціально-діагностична ознака), проба з виділенням бромсульфалену також завжди нормальна (диференціально-діагностична ознака); 9) біохімічна аномалія не виявляється гістологічними методами (диференціально-діагностична ознака); 10) часто виявляють сімейну захворюваність печінки. Диференціальну діагностику СЖ проводять з усіма типами гіпербілірубінемій, гемолітичними анеміями, уродженим цирозом печінки, гепатитами, холецистопатіями, атрезією жовчних ходів або тонкої кишки. Медикаментозні препарати застосовують виключно при вираженій гіпербілірубінемії та як супутню терапію за наявності в клінічній картині симптомів гіповітамінозу, порушень моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту, для запобігання ускладненням (жовчнокам'яна хвороба).

Ключові слова: синдром Жильбера; клініка; діагностика; лікування; огляд

Клінічні прояви синдрому Жильбера (СЖ) можливі як при гомозиготному статусі по UGT1A1, так і при гетерозиготному статусі по UGT1A1. У осіб із гетерозиготним статусом переважає латентний варіант перебігу захворювання. У до 30 % гомозиготних осіб за дефектним геном СЖ хвороба перебігає безсимптомно [1]. У інших вона проявляється жовтяницею, ступінь якої буває різним. Звертає на себе увагу те, що загальний стан таких хворих практично не порушується. Недаремно за старих часів лікарі говорили про таких хворих, що вони «більше жовтяничні, ніж хворі». Незважаючи на жовтяницю, більшість хворих почувають себе здоровими.

На підставі аналізу клінічних проявів І.С. Шулятьєвим у 2005 році була запропонована класифікація СЖ за варіантами перебігу: диспептичний, астеновегетативний, жовтяничний, латентний [2].

При диспептичному варіанті хворі скаржаться на біль у правому підребер'ї, епігастральній ділянці, нудоту, печію, порушення апетиту, тяжкість у животі після їжі, хронічний запор, діарею. Непрямий білірубін помірно підвищений, однак жовтяниця не виражена.

Астеновегетативний варіант характеризується нездужанням, головним болем, погіршенням настрою, зниженням концентрації уваги, швидкою втомлюваністю, слабкістю, пітливістю, безсонням, неприємними відчуттями в ділянці серця. Незважаючи на те, що рівень білірубіну підвищений, астеновегетативні скарги виходять на перший план.

При жовтяничному варіанті, окрім жовтяниці, жодних інших скарг немає. Жовтяниця проявляється іктеричністю склер, слизових оболонок, шкіри. Колір сечі найчастіше не змінений, калові маси забарвлені [3, 4]. Перший епізод жовтяниці й інші симптоми захворювання з'являються нерідко після голодування, перевтоми, надмірного фізичного навантаження, лихоманки, гострої респіраторної вірусної інфекції, гострого апендициту, перенесення гострого вірусного гепатиту [5, 6, 36].

За результатами дослідження [7], у групі хворих із вмістом білірубіну менше 40 мкмоль/л більше ніж у половині випадків мав місце диспептичний варіант перебігу захворювання, майже у чверті пацієнтів — безсимптомний, у 11,4 % — жовтяничний, у 5,6 % — астеновегетативний. У групі хворих на СЖ виявлена більш висока поширеність есенціального тремору, ніж у популяції [8].

Характерним є те, що в дівчаток захворювання проявлялося практично з однаковою частотою у всіх вікових періодах, а в хлопчиків — набагато частіше в пубертатному віці (співвідношення хлопчиків і дівчаток віком 12–15 років — 2,3 : 1). Це пов'язано, очевидно, з підвищенням рівня статевих гормонів у сироватці крові хлопчиків пубертатного періоду, а також із статевими відмінностями в захопленні печінкою органічних аніонів. Тільки в 17 сім'ях із 112 удалося встановити гіпербілірубінемію в родичів дітей із СЖ [9]. Разом із тим потрібно враховувати, що жовтяниця при сімейних гіпербілірубінеміях нерідко має інтермітуючий характер і найбільш часто спостерігається у віці 15–30 років. Однак нормальний рівень сироваткового білірубіну в членів сім'ї хворого ще не дозволяє не враховувати спадковий характер хвороби. З іншого боку, звертає на себе увагу висока спадкова схильність до захворювань шлунково-кишкового тракту (55,3 %) у дітей із доброякісною гіпербілірубінемією.

Відомо, що для СЖ характерна певна сезонність. За даними [6], діти надходили до стаціонару найбільш часто в період із лютого по червень. Зростання числа загострень у лютому — березні може бути пов'язане зі збільшенням числа гострих респіраторних вірусних інфекцій та загостренням супутньої гастроудоденальної патології, у травні — червні головну роль, можливо, відіграє посилена інсоляція, оскільки під впливом світла та тепла відмічається тенденція до підвищення пігментоутворення [10]. Серед факторів, що призводять до посилення жовтяниці шкіри і склер у дітей із СЖ, автор виділяє також погіршеність в харчуванні, розумову перевтому, травми, гострі кишкові інфекції, прийом сульфаміламідних препаратів, перенесений вірусний гепатит.

Той факт, що в п'ятій частині дітей на зміну забарвлення шкіри та слизових оболонок вперше було звернуто увагу тільки в стаціонарі, а деякі діти надходили в клініку з різними помилковими діагнозами (вірусний гепатит, хронічний гепатит, гострий холецистит, гемолітична анемія), свідчить про недостатню діагностику СЖ на догоспітальному етапі та труднощі диференціальної діагностики даного захворювання.

Клінічна вираженість ознак СЖ варіабельна. Так, за даними дослідження [11], жовтушність склер була постійною та більш інтенсивною по периферії

очних яблук. Жовтяничне забарвлення шкіри виявлялося тільки в 45 (40,2 %) дітей, головним чином долонь, підошов, носогубного трикутника, вушних раковин.

Описані ще О. Жильбером ксантелазми, пігментні плями на шкірі за даними дослідження [12] не виявлялися. Шкірний свербіж також був відсутній. У 13,4 % дітей іктеричність шкіри та склер стала єдиним симптомом захворювання.

У 72 % дітей в анамнезі і при надходженні в стаціонар був абдомінальний синдром. Біль у животі за своїм характером був як раннім (44,6 %), так і пізнім (27,7 %). Дещо частіше він був нападаподібним (40,2 %), ніж тупим (32,1 %). При безпосередньому дослідженні ділянки живота максимальна болючість однаково часто виявлялася в епігастральній ділянці (у 25,9 %) і правому підребер'ї (25,9 %), дещо рідше — у пілородуоденальній ділянці (13,4 %). У третини дітей живіт при пальпації був безболісний.

У 45,5 % дітей відзначалися диспептичні розлади. Найчастіше діти скаржилися на нудоту, блювання, нестійкі випорожнення, рідше — на відрижку, запори, печію.

За повідомленням С.Д. Подимової [3], у 1/3 хворих на СЖ виявлено підвищення кислотності шлункового соку, що, як правило, поєднувалося з підвищенням рівня гемоглобіну до 160 г/л.

При обстеженні дітей із СЖ у 86,4 % була виявлена патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту: дуоденіт — у 58 % осіб, гастрит — у 56,8 %, езофагіт — у 12,5 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки — у 2,3 %, у 39,7 % хворих зареєстровані сфінктерні порушення (гастроезофагеальний, дуоденогастральний рефлюкси) [13]. В іншому дослідженні відзначається більш часте поєднання в дітей СЖ і лужного рефлюксу [14].

Описано клінічний випадок поєднання гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, ускладненої стравоходом Баррета, у пацієнта із СЖ. При проведенні детального ендоскопічного дослідження в стравоході виявлено ерозії та кишкову метаплазію епітелію, ознаки хронічного неактивного гелікобактерасоційованого пангастриту, шлункової метаплазії епітелію дванадцятипалої кишки, дуоденогастрального рефлюксу [15].

За даними [16, 17], жовтяниця, асоційована з гіпертрофічним пілоростенозом у новонароджених, є ранньою ознакою маніфестації СЖ.

Для пацієнтів із СЖ характерно зниження детоксикаційної функції печінки, зокрема у 2/3 осіб визначається порушення поглинальної здатності гепатоцитів, у половини — страждає екскреторна функція печінкових клітин [13, 18].

На сьогодні встановлено, що СЖ розвивається в 1–3 % дітей упродовж першого року після гострого періоду вірусного гепатиту [19]. При цьому СЖ не є протипоказанням до донорства печінки. У літературі є повідомлення про успішні трансплантації лівої частки печінки від живих донорів із СЖ. Функція трансплантата в реципієнтів була задовільною [20].

Однак, за даними [21], у 106 випадках трансплантації печінки в дітей після операцій у реципієнтів відзначалося підвищення вмісту білірубину до 34 ммоль/л, переважно за рахунок непрямого. У досліджених ДНК біоптатів печінки була виявлена мутація, характерна для СЖ.

Виявлений зв'язок між СЖ і захворюваннями жовчовивідних шляхів. При вивченні функціонального стану жовчного міхура та сфінктера Одді у 88 % обстежених із СЖ мала місце дисфункція жовчовивідних шляхів із переважанням гіпомоторної функції жовчного міхура [22]. Спостерігається підвищений ризик утворення жовчних каменів у пацієнтів у поєднанні із СЖ і захворюваннями, що проявляються хронічним гемолізом, — уродженням сфероцитозом, β -таласемією, серпоподібноклітинною анемією. Поєднання жовчокам'яної хвороби, СЖ і компенсованого еліпсоцитозу з нормальним гемоглобіном у 15-річного підлітка описали N. Radlović і співавт. [23]. Підвищений ризик утворення жовчних каменів встановлено і для пацієнтів, хворих на муківісцидоз.

У літературі описано 4 випадки поєднання Епштейна — Барр-вірусної інфекції з гострим некалькульозним холециститом у дітей, із них принаймні два поєднувалися із СЖ [24].

В окремих пацієнтів із СЖ відзначають особливості психіки, зокрема наявність тривожності. Це можна пояснити наслідком впливу на гіпоталамус підвищеного рівня непрямого білірубину. Відомо, що для синдрому діареї, описаного при СЖ, не знайдено морфологічного субстрату. Очевидно, він також може бути наслідком підвищеної тривожності і трактуватися як синдром подразненого кишечника [25].

На розвиток поєднаної патології шлунково-кишкового тракту може впливати і знижена активність уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УГТ) 1A1 в кишечнику, де цей фермент також був знайдений. Можливо, у хворих на СЖ знижений метаболізм нейромедіаторів, що відповідають за моторику кишечника [26]. При СЖ описані супутні дефекти інших ізоферментів УГТ 1A, що теж може робити внесок у розвиток поєднаної патології [27, 39].

Зменшення активності ферментів і порушення транспорту органічних аніонів призводять до зниження детоксикаційних властивостей печінки щодо різних ендогенних і екзогенних речовин, у тому числі лікарських засобів. У хворих на СЖ є ризик розвитку небажаних побічних ефектів при прийомі різних препаратів — гемфіброзилу, іринотекану, симвостатину, бупренорфіну, кетотифену, парацетамолу, сульфаніламідів, атазанавіру [27]. Одні лікарські засоби, такі як гемфіброзил та інгібітори вірусних протеаз (атазанавір і індинавір), можуть бути провокаторами епізодів жовтяниці, оскільки гальмують активність ферментів [27]. Інші, зокрема парацетамол (ацетамінофен), піддаються метаболізму альтернативними шляхами з утворенням токсичних метаболітів. За результатами [28], при зниженому метаболізмі парацетамолу серед частини пацієнтів

із СЖ не виявлено випадків його токсичності після застосування терапевтичних доз.

У хворих на СЖ при прийомі статинів у комбінації з гемфіброзілом існує підвищений ризик виникнення міозиту [29].

Іринотекан використовується для лікування деяких солідних пухлин. Препарат має вузьке терапевтичне вікно і викликає різні побічні ефекти у 29–44 % пацієнтів (лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея). Часто ці побічні ефекти вимагають припинення лікування або зниження дози [30]. Токсична дія іринотекану часто проявляється у хворих на СЖ.

Для пацієнтів із СЖ характерний генетичний поліморфізм. Повідомляється, що серед дітей із гіпертрофічним пілоростенозом без жовтяниці 10,7 % мають генотип (ТА)7/(ТА)7, тоді як у поєднанні з жовтяницею — 43,8 %. Також у носіїв поліморфізму (ТА)7 підвищена ймовірність утворення жовчних каменів, особливо серед осіб чоловічої статі [31]. Автори [32] на вибірці з 30 дітей із холелітіазом показали значне збільшення серед них кількості носіїв генотипу (ТА)7/(ТА)7 — 36,7 %. У хворих на муковісцидоз і одночасно носіїв мутації (ТА)7 також був виявлений підвищений ризик утворення жовчних каменів [33]. Найбільш висока ймовірність небажаних реакцій при супутньому дефекті в гені спорідненого ферменту УГТ 1А7, що знижує його експресію. Гомозиготність по (ТА)7 зменшує ймовірність розвитку хвороби Крона. Найбільша ймовірність, що це відбувається через антиоксидантну активність помірно підвищеного рівня непрямого білірубину [34].

Цікаво відзначити протективну роль непрямого білірубину, зокрема при цукровому діабеті, щодо розвитку мікроангіопатій [35], у хворих на СЖ знижується ризик розвитку склеротичного ураження серця. Це явище пояснюється тим, що помірні дози однієї з фракцій непрямого білірубину можуть діяти як антиоксидант [36, 37].

Дослідження останніх 10 років показали, що в пацієнтів із СЖ серцево-судинна захворюваність нижча, ніж у популяції [38]. Щоправда, механізм цього феномена точно не вивчений. Виявлено, що в крові хворих на СЖ значимо знижені рівні деяких факторів ризику розвитку атеросклерозу.

Діагностика СЖ базується на клінічно-анамнестичних даних, даних лабораторно-інструментального та генетичного дослідження.

В анамнезі відзначаються:

- стресові ситуації (емоційний стрес, важка фізична праця, порушення в дієті, голодування, медикаментозні навантаження — левомецитин, преднізолон, вітамін К, саліцилати, парацетамол);

- інтеркурентні захворювання;

- наявність родичів із періодичною гіпербілірубінемією.

Хворі скаржаться на неінтенсивний біль у правому підребер'ї, нудоту, гіркоту в роті, зниження апетиту, відрижку.

При фізикальному обстеженні виявляються жовтяниця (пожовтіння склер, жовтяничний колір

шкіри спостерігається тільки в окремих пацієнтів у вигляді матово-жовтушного забарвлення, в основному вушних раковин, твердого піднебіння, пахвових ділянок, долонь, стоп); ксантелазми повік, розсіяні пігментні плями на шкірі.

Оглядати пацієнтів необхідно при денному світлі. При електричному освітленні колір шкіри спотворюється і може бути неправильно витлумачений. Жовтяниця шкіри та видимих слизових оболонок стає добре помітною, коли рівень білірубину в сироватці крові досягає 43–50 мкмоль/л і вище. Холемія може бути і без жовтяниці.

У 20 % дітей печінка виступає з підребер'я на 1,5–3,0 см, консистенція її звичайна, пальпація безболісна, селезінка не пальпується. В окремих хворих реєструються множинні стигми дизембріогенезу.

Лабораторні критерії діагностики СЖ включають:

- загальний аналіз крові, підрахунок ретикулоцитів, загальний аналіз сечі, визначення креатиніну в сечі;

- біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, тимолова проба, білірубін);

- коагулограму (визначення протромбінового часу, фібриногену, толерантності плазми до гепарину, активованого часткового тромбoplastинового часу в плазмі крові, індексу ретракції кров'яного згустку, розчинного фібринмономерного комплексу в плазмі крові);

- визначення ІgG до вірусу гепатиту А, ІgG до НВсAg вірусу гепатиту В, ІgG до вірусу гепатиту С у сироватці крові;

- пряму ДНК-діагностику — дослідження промоторної ділянки гена UGT1A1 (UGT1A1 (ТА)6/(ТА)6 — генотип, не пов'язаний із розвитком СЖ; UGT1A1 (ТА)6/(ТА)7 — генотип, що характеризується збільшенням ТА-повторів у гені в гетерозиготному стані, пов'язаний із ризиком розвитку СЖ; UGT1A1 (ТА)7/(ТА)7 — генотип, що характеризується збільшенням ТА-повторів у гені в гомозиготному стані, пов'язаний із ризиком розвитку СЖ);

- дослідження калу на найпростіші та гельмінти;

- дослідження періанального зскрібка.

За допомогою ультразвукової діагностики органів черевної порожнини визначають розміри і стан паренхіми печінки, розміри, форму, товщину стінок, можливі конкременти в жовчному міхурі та жовчних протоках.

За наявності показань для виключення хронічного гепатиту, цирозу печінки проводять пункційну біопсію печінки з морфологічною оцінкою біоптату.

За потреби призначається консультація оториноларинголога та стоматолога з метою виявлення хронічних вогнищ інфекції та їх санації; інфекціоніста-гепатолога — з метою виключення інфекційного ураження печінки.

Спеціальні методи діагностики:

- проба з бромсульфаленом (Caroli): після внутрішньовенного введення 5% розчину бромсульфалену (із розрахунку 5 нг/кг маси тіла) визначають

час його появи в дуоденальному вмісті. Для цього кожні 30 хв поміщають краплю вмісту дванадцятипалої кишки в 10% розчин їдкою натрію — на наявність бромсульфалену вказує фіолетове забарвлення (хромодіагностика). При СЖ відзначається затримка елімінації індикатора до 20–40 хв (у нормі 5–15 хв). Можна також визначати елімінацію бромсульфалену РЕМ печінки. З цією метою до і через 45 хв після внутрішньовенного вливання бромсульфалену визначають вміст індикатора в крові. При СЖ у кров'яному руслі залишається > 10 % введеного барвника (у нормі < 6 %);

— проба з ніотиновою кислотою: ніотинову кислоту вводять внутрішньовенно в дозі 50 мг або приймають усередину 170 мг вранці натщесерце. До її введення і через 3 години після «навантаження» ніотиновою кислотою визначають рівень вільного білірубину. При СЖ він зростає у 2 рази і більше, в основному за рахунок білірубінмоноглюкуроніду (у нормі переважає білірубіндіглюкуронід);

— проба з гіпокалорійною дієтою (Petrelga) (400 ккал/добу; якщо можливо, обмежується рідина): через 24–48 год вміст вільного білірубину в крові збільшується в 1,5–2 рази (до 30–50 мкмоль/л);

— проба з рифампіцином (Vesilla): прийом 900 мг рифампіцину викликає підвищення рівня некон'югованого білірубину в крові в 1,5 рази (аналогічний ефект отримано також при введенні анаболічних стероїдів);

— проба з фенобарбіталом: прийом препарату, що є індуктором (активатором) мікосомального ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази, у дозі 3 мг/кг маси тіла на добу протягом 5 днів істотно знижує вміст вільного білірубину в крові (діагноз *ex juvantibus*).

Якщо згрупувати діагностичні критерії СЖ, то їх можна подати так:

1. Своєрідний світло-жовтуватий колір шкіри (*teinte bilieuse*), особливо обличчя, кистей і стоп, без вираженої жовтяниці склер. Іноді спостерігаються повторні інтермітуючі випадки жовтяниці з високою білірубінемією (непрямий білірубін) без ознак гемолізу (диференціально-діагностична ознака).

2. Схильність до розвитку пігментних і судинних невосів і ксантелазм у ділянці повік, а також гіперпігментації навколо очей.

3. Посилена тенденція до пігментоутворення під впливом світла та тепла, а також хімічних і механічних подразників.

4. Схильність до брадикардії та гіпотермії.

5. Нейром'язова гіперзбудливість.

6. Схильність до мігрені.

7. Підвищена чутливість до холоду.

8. Диспептичні скарги (біль, нудота, відчуття повноти шлунка, пронос або запор).

9. Схильність до ортостатичної, переміжної альбумінурії або до аліментарної глюкозурії.

10. Відсутність ознак підвищеного гемолізу (диференціально-діагностична ознака) при збільшенні вмісту в сироватці непрямих білірубину (диферен-

ціально-діагностична ознака). У більшості хворих функціональні проби печінки нормальні (диференціально-діагностична ознака), проба з виділенням бромсульфалену також зазвичай нормальна (диференціально-діагностична ознака).

11. Біохімічна аномалія не виявляється гістологічними методами (диференціально-діагностична ознака).

12. Часто виявляють сімейну захворюваність печінки.

Диференціальну діагностику СЖ проводять з усіма типами гіпербілірубінемій (табл. 1), гемолітичними анеміями, уродженим цирозом печінки, гепатитами, холецистопатіями, атрезією жовчних ходів або тонкої кишки, іншими патологічними станами [39–50].

Ефективність терапії при СЖ залежить від рівня гіпербілірубінемії. Мета лікування СЖ — досягнення компенсації та профілактика ускладнень. Тактика лікування: при оцінці мікросоціальних умов як задовільних, поза загостренням і/або при нетяжкому перебігу захворювання рекомендується переважно амбулаторне лікування. У разі ускладненої клінічної картини і/або неефективності втручання на амбулаторному етапі вирішується питання про стаціонарне лікування.

Немедикаментозне лікування включає режим, дієту та достатню кількість добової рідини. Забороняються фізичні перевантаження.

Із раціону харчування виключаються: жирна їжа, свіжі хлібобулочні вироби, вироби із здобного тіста (торти, млинці, оладки, смажені пиріжки тощо); супи на м'ясних, рибних, грибних бульйонах, жирні сорти яловичини, баранини, свинини, гуска, качка, кури, жирні сорти риби (севрюга, осетрина, білуга, сом); гриби, шпинат, шавель, редис, редька, цибуля зелена, мариновані овочі; консерви, копченості, ікра; морозиво, вироби з кремом, шоколад; гірчиця, перець, хрін; чорна кава, какао, холодні напої; кулінарні жири, сало; журавлина, кислі фрукти і ягоди, яйця круто і смажені. Дозволяється вживати хліб вчорашньої випічки або підсушений пшеничний, житній, печиво; страви з борошна, крупи, бобових і макаронних виробів — розсипчасті каші, пудинги, запіканки, особливо рекомендуються блюда з вівсянки, гречаної каші; супи з овочів, круп, макаронних виробів на овочевому відварі або молочні, фруктові супи; страви з нежирної яловичини, птиці у відвареному вигляді або запечені після відварювання, шматком або рубані, сосиски молочні; нежирні сорти риби (тріска, судак, шука, сазан) у відвареному або паровому вигляді; некісла квашена капуста, консервованій зелений горошок, стиглі томати; яйця — не більше одного на день у вигляді додавання в блюда, білковий омлет; фрукти і ягоди, окрім дуже кислих, фруктові консерви, компоти, киселі, лимон (із чаєм), цукор, варення, мед; молоко з чаєм, згущене, сухе молоко, сир знежирений, сметана в невеликій кількості, сири негострі, масло вершкове, олія (до 50 г на день); вимочений

оселедець, паюсна ікра, салати та вінегрети, заливна риба; чай і неміцна кава з молоком, некіслі фруктово-ягідні соки, томатний сік, відвар шипшини.

Медикаментозні препарати застосовуються виключно при вираженій гіпербілірубінемії та як супутня терапія за наявності в клінічній картині симптомів гіповітамінозу, порушень моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту, для запобігання ускладненням (жовчнокам'яна хвороба).

До медикаментозних засобів включають:

— фенобарбітал — похідний барбітурової кислоти, індукує фермент глюкуронілтрансферазу, що регулює кон'югацію білірубину та призводить до зниження концентрації вільного білірубину в сироватці;

— лактулозу — дисахарид, у товстому кишечнику під впливом лактулози змінюється осмотичний тиск, що призводить до перерозподілу води з організму в просвіт кишечника. Це призводить до збільшення обсягу калових мас, розм'якшення випорожнень і стимулює перистальтику кишечника. У результаті лактулоза надає послаблюючий ефект і нормалізує роботу кишечника, очищає кишечник завдяки низькому показнику рН. Сприяє виведенню кон'югованого білірубину й адсорбує білірубін у кишечнику;

— урсодезоксихолеву кислоту — зменшує утворення каменів у жовчному міхурі і знижує вміст холестерину, стабілізує печінкові клітини. Молекули здатні вбудовуватися в склад мембран гепатоцитів і робити їх більш стійкими до пошкодження агресивними середниками. За рахунок утворення безпечних комплексів із токсичними жовчаними кислотами урсодезоксихолева кислота нейтралізує їх, запобігаючи шкідливій дії на мембрани клітин;

— тіаміну бромід — вітамін В₁, в організмі в результаті процесів фосфорилування перетворюється в кокарбоксілазу, що є коензимом багатьох ферментних реакцій. Відіграє важливу роль у вуглеводному, білковому та жировому обміні, а також у процесах проведення нервового збудження в синапсах. Захищає мембрани клітин від токсичного впливу продуктів перекисного окислення;

— піридоксину гідрохлорид — вітамін В₆, бере участь в обміні речовин; необхідний для нормального функціонування центральної та периферичної нервової системи. Фосфорилується, перетворюється в піридоксаль-5-фосфат і входить до складу ферментів, що здійснюють декарбоксілювання та переамінування амінокислот. Бере участь в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової та інших амінокислот;

— альфа-токоферолу ацетат — вітамін Е, антиоксидант. Оберігає клітинні мембрани тканин організму від окисних змін; стимулює синтез гема та гемвісних ферментів — гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів, каталази, пероксидази. Гальмує окислення ненасичених жирних кислот і селену. Пригнічує синтез холестерину;

— ретинолу пальмітат — активує окислювально-відновні процеси, стимулює синтез пуринових і піримідинових основ, бере участь в енергозабезпеченні метаболізму, створюючи сприятливі умови для синтезу аденозинтрифосфату. Контролює швидкість ланцюгових реакцій у ліпідній фазі біомембран і підтримує антиокислювальний потенціал різних тканин на постійному рівні. Регулює біосинтез глікопротеїдів поверхневих мембран клітин, що визначають рівень процесів клітинної диференціації;

Таблиця 1. Диференціальна діагностика доброякісних гіпербілірубінемій

Ознака	Синдром			
	Жильбера	Кріглера — Найяра	Дабіна — Джонсона	Ротора
Вік маніфестації	3–13 років, юнацький	Новонароджені, 1-й рік	Юнацький, молодий вік	У будь-якому віці
Тип успадкування	Автосомно-рецесивний	Автосомно-домінантний	Автосомно-домінантний	Автосомно-домінантний
Іктеричність склер і шкіри	Помірна, інтермітуюча	Виразена	Помірна, інтермітуюча	Різного ступеня інтенсивності
Загальноневрологічні, вегетативні синдроми	Мінімально виражені	Різко виражені, відставання в психомоторному розвитку	Помірно виражені	Помірно виражені, нечасті
Верхня диспепсія	Рідко	Можлива	Як правило	Рідко
Збільшення печінки	Рідко	Помірне	Не спостерігається	Не спостерігається
Високі показники еритроцитів і гемоглобіну	Часто	Не спостерігаються	Не спостерігаються	Не спостерігаються
Анемія	Немає	Немає	Немає	Немає
Некон'югована гіпербілірубінемія	Помірна	Виразена	Переважає зв'язаний білірубін	Переважає зв'язаний білірубін
Функціональні печінкові проби	Не змінені			

— фолієву кислоту — групу вітамінів В, в організмі відновлюється до коензиму (тетрагідрофолієвої кислоти). Цей коензим необхідний для багатьох важливих метаболічних процесів: бере участь в утворенні пуринів, піримідинів, нуклеїнових і амінокислот; для обміну холіну;

— домперідон — антагоніст рецепторів допаміну, поліпшує антродуоденальну рухливість, чинить гастрокінетичну дію.

Висновок

Клінічні прояви синдрому Жильбера можливі як при гомозиготному статусі за геном UGT1A1, так і при гетерозиготному. У хворих із гетерозиготним статусом переважає латентний варіант перебігу захворювання, що виявляється при проведенні навантажувальних проб.

Від лікарів різних спеціальностей вимагається більша увага щодо захворювань органів шлунково-кишкового тракту при СЖ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Moyer AM, Skierka JM, Kotzer KE, Kluge ML, Black JL, Baudhuin LM. Clinical UGT1A1 Genetic Analysis in Pediatric Patients: Experience of a Reference Laboratory. *Mol Diagn Ther.* 2017 Feb 17. doi: 10.1007/s40291-017-0265-0. [Epub ahead of print].
2. Shulyat'ev YS. *Syndrom Zhyl'bera: klynyka, dyahnostyka, funktsional'noe sostoyanye pecheny (klynyko-henetycheskoe yssledovanye). Dokt dyss [Gilbert's syndrome: clinical presentation, diagnostics, functional liver state (clinical and genetic study). Doct diss]. Moscow; 2005. 20p. (in Russian).*
3. Podimova SD, autor; Komarov FI, Grebenev AL, editors. *Pyhmentnye hepatozy: Rukovodstvo po gastrojenterologii [Pigmentary hepatoses: Manual in gastroenterology]. Moscow: Medicine; 1995. 528p. (in Russian).*
4. Shorbagi AI, Hascelik G, Haznedaroglu IC. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci.* 2008;335:115-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318142be0d.
5. Reyzys AR. Gilbert's syndrome. Modern views, and therapy outcomes. Available from: http://internist.ru/publications/detail/6566/?sphrase_id=100374. Accessed: 13.09.2012.
6. Botvyn'eva VV, Namazova-Baranova LS, Hayvoronskaya AG, Fylyanskaya EG, Dzhharkava IZ. Clinical course, remote consequences and outcomes of hepatitis A in children. *Pediatricskaia farmakologiya.* 2009;6(3):7-12. (in Russian).
7. Brahyn AI. *Sostoyanye verkhnnykh otdelov pyshchevarytel'noho trakta u hepatobylyarnoy systemy u detey s dobrokachestvennoy hyperbylyrubynemey (syndrom Zhyl'bera). Dokt dyss [State of the upper gut and hepatobiliary system in children with benign hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). Doct diss]. Moscow; 1993. 20p. (in Russian).*
8. Shatykhyn AI, Kulykovskyy VV. Psychophysiological disorders in patients with unconjugated hyperbilirubinemia syndrome. *Rossiiskii zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii.* 1997;7(5):303-4. (in Russian).
9. Kartyshev VB. Gilbert's syndrome: Clinical features in adolescents. *Zhurnal nauchnykh issledovaniy.* 2016;2:156-9. (in Russian).

10. Cobelli C, Ruggeri A, Toffolo G, autor; Okolicsanyi L, editor. *BSP vs bilirubin kinetics in Gilbert's syndrome. In: Familial Hyperbilirubinemia. New York: Wiley; 1981. 121p.*
11. Dubynyn PI, Ermolova OV. *Clinical variability Gilbert's syndrome in children. In: Conference on Actual problems of hepatology. 2016 Oct 10–12; Vitebsk, Republic of Belarus.*
12. Gilbert A, Lereboullet P. *La chol mie simple familial [A simple family cholehemia]. Semaine m dicale.* 1901;21:241-243. (in French).
13. Botvinyev OK, Dubrovina GM, Kolotilina AI. *Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. Rossiyskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2015;60(3):104-107. (in Russian).
14. Yvanova II, Hnusaev SF, Apchenko YS. *Clinical and pathogenetic characteristics of gastroesophageal reflux in children. Rossiyskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2006;51(3):25-9. (in Russian).
15. Solov'eva GA, Yakovenko VA, Kuryk EG. *Gastroesophageal reflux disease and Barret's esophagus in clinical practice. Suchasna Gastroenterologiya.* 2009;46:88-95. (in Russian).
16. Liu Hua, Dongping Shi, Bishop PR, Gosche J, May WL, Nowicki MJ. *The role of UGT1A1*28 mutation in jaundiced infants with hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr Res.* 2005;58:881-4.
17. Shorykov AA. *Congenital hypertrophic pyloric stenosis and prolonged hyperbilirubinemia. In: Proceedings of the XIV Scientific Conference Actual problems of abdominal pathology in children. 2016 Oct 24; Moscow, Russian Federation. Moscow; 2016. (in Russian).*
18. Yl'chenko LYu, Drozdov VN Shulyat'ev IS. *Gilbert's syndrome: clinical and genetic research. Terapevticheskii arkhiv.* 2006;2:48-52. (in Russian).
19. Varlamova OS. *Viral hepatitis A and Gilbert's syndrome. In: Conference on Hepatitis: modern views on the issue. 2016 Nov 12–13; Kiev, Ukraine. Kiev; 2016. (in Ukrainian).*
20. Demirbas T, Piskin T, Dayangac M, Yaprak O, Akyildiz M, Tokat Y, Yuzer Y. *Right-lobe liver trans-plant from donors with Gilbert syndrome. Exp Clin Transplant.* 2012;10(1):39-42. PMID: 22309418.
21. Kathemann S, Lainka E, Baba HA, Hoyer PF, Gerner P. *Gilbert's syndrome — a frequent cause of unconjugated hyperbilirubinemia in children after orthotopic liver transplantation. Pediatr Transplant.* 2012;16(2):201-4. doi: 10.1111/j.1399-3046.2012.01662.x.
22. Marusyak OD. *Condition biliary system in patients with Gilbert's syndrome. In: Conference Actual questions of gastroenterology. 2016 Apr 12–13; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk: Editus; 2016. (in Russian).*
23. Radlovi N, Risti D, Brdar R. *Association of hereditary ellipcytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2011;139(5–6):386-9.
24. Atilakos A, Prassouli A, Hadjigeorgiou G, et al. *Acute acalculous cholecystitis in children with Epstein-Barr virus infection: a role for Gilbert's syndrome? Int J Infect Dis.* 2009;13(4):161-4. doi:10.1016/j.ijid.2008.08.009.
25. Ambrosova KP. *Causes and effects of bowel irritation syndrome in children. In: Conference Intestinal pathology in children. 2016 Apr 11–12; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: Metallika. (in Ukrainian).*
26. Strassburg CP, Nguyen N, Mannss MP, Tukey RH. *UDP-glucuronosyltransferase activity in human liver and colon. Gastroenterology.* 1999;116:149-60. PMID: 9869613.
27. Strassburg CP. *Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? Drug Metabolism Reviews.* 2010;42(1):168-81.
28. Esteban A, Prez-Mateo M. *Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24(1):9-13. PMID: 10412886.
29. Strassburg CP. *Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. Pharmacogenomics.* 2008;9(6):703-15. doi: 10.2217/14622416.9.6.703.
30. Sticova E, Jirsa M. *New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6398-407. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398.

31. Buch S, Schafmayer C, Vlzke H, Seeger M, et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1942-51. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.003.
32. Tsezou A, Tzetis M, Giannatou E, et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2009;13(1):143-6. doi: 10.1089/gtmb.2008.0095.
33. Nambi S, Vakis E. Gilbert's syndrome as a predisposing factor for idiopathic cholelithiasis in children. *Haematologica*. 2015;88:1193-4.
34. De Vries HS, Te Morsche RH, Jenniskens K, Peters WH, de Jong DJ. A functional polymorphism in UGT1A1 related to hyperbilirubinemia is associated with a decreased risk for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(5):597-602. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.010.
35. Singer S, Pilpel N, Pinhas-Hamiel O. Gilbert syndrome in patients with type 1 diabetes—Prevalence, glycemic control, and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes*. 2017 Jan 17. doi: 10.1111/pedi.12488.
36. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation*. 2012 Jul 31;126(5):598-603. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105775. Epub 2012 Jul 6.
37. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis*. 2015 Mar;239(1):73-84. doi: 10.1016/j.athero.2014.11.010.
38. Bakrania B, Du Toit EF, Ashton KJ, et al. Hyperbilirubinemia modulates myocardial function, aortic ejection, and ischemic stress resistance in the Gunn rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Oct 15;307(8):H1142-9. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2014.
39. Li Z, Shen J, Liang J. Scoliosis in a Patient With Gilbert Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):2147. doi: 10.1097/MD.0000000000002147.
40. Vos B, Senterre C, Lagasse R, SurdiScreen Group, Lev que A. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors *BMC Pediatr*. 2015 Oct 16;15:160. doi: 10.1186/s12887-015-0479-4.
41. Tanoglu A, Artis T, Donmez R, et al. Liver transplantation from living donors with Gilbert's syndrome is a safe procedure for both donors and recipients. *Clin Transplant*. 2015 Nov;29(11):965-70. doi: 10.1111/ctr.12615.
42. Flores-Villalba E, Rodriguez-Montalvo C, Bosques-Padilla F, Arredondo-Salda G, Zertuche-Maldonado T, Torre-Flores L. Unusual presentation of Gilbert disease with high levels of unconjugated bilirubin. Report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Apr;108(4):228-30. doi: 10.17235/reed.2015.3719/2015.
43. Yildiz D, Alan S, Kilic A, et al. Crigler-Najjar syndrome type I in a Turkish newborn caused by a novel mutation and Gilbert type genetic defect. *Genet Couns*. 2013;24(3):273-7.
44. Goel A, Aggarwal R. Unconjugated hyperbilirubinemia: a blessing in disguise? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;28(11):1687-9. doi: 10.1111/jgh.12375.
45. Kaga A, Ohkubo Y, Watanabe Y, et al. Development of icterus gravis in a preterm infant with G71R UGT1A1 polymorphism. *BMC Res Notes*. 2013 Feb 6;6:51. doi: 10.1186/1756-0500-6-51.
46. Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res*. 2013 Apr;52(2):193-205. doi: 10.1016/j.plipres.2012.11.001.
47. Rawa K, Adamowicz-Salach A, Matysiak M, Trzemecka A, Burzynska B. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anaemias. *J Clin Pathol*. 2012 Jul;65(7):663-5. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200580.
48. Karpathios T, Moustaki M, Yiallourous P, Sharifi F, Attilakos A, Papadopoulou A, Fretzayas A. Severe jaundice in two children with Kawasaki disease: a possible association with Gilbert syndrome. *J Korean Med Sci*. 2012 Jan;27(1):101-3. doi: 10.3346/jkms.2012.27.1.101.
49. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012 Jan;171(1):11-5. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0.
50. Bartlett MG, Gourley GR. Assessment of UGT polymorphisms and neonatal jaundice. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):127-33. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.006.

Отримано 05.01.2017 ■

Сорокман Т.В., Попелюк А.-М.В., Макарова Е.В.
ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Синдром Жильбера: клиника, диагностика, дифференціальна діагностика і лікування (частина 2)

Резюме. Проведен огляд наукової літератури по ключовим словам «синдром Жильбера», «клиника», «діагностика», «лікування» з використанням в якості пошукової системи PubMed. Приймаючи до уваги дослідження, проведені за останні 10 років, проаналізовано 123 статті. Критерій вибору статей для дослідження був оснований на актуальності їх теми. Більш детально вивчені результати дослідження, опубліковані в 50 статтях. Клинічні прояви синдрому Жильбера (СЖ) можливі як при гомозиготному статусі по гену UGT1A1, так і при гетерозиготному. У осіб з гетерозиготним статусом переважає латентний варіант течії захворювання. У 30 % гомозиготних осіб по дефектному гену СЖ хвороба також протікає бессимптомно. Клинічні варіанти течії СЖ: диспептичний — 43,2 %, астеновегетативний — 15,9 %, жовтушний — 14,8 %, бессимптомний — 26,1 %. Провокуючими факторами є погрішності в харчуванні, умовне перевтоми, стрес, травми, гострі інфекції, в частині вірусний гепатит, прийом деяких препаратів. У 86,4 % дітей з СЖ виявлена патологія верхніх відділів

желудочно-кишкового тракту: дуоденіт — у 58 % осіб, гастрит — у 56,8 %, езофагіт — у 12,5 %, язвенна хвороба дванадцятипалої кишки — у 2,3 %, у 39,7 % хворих зареєстровані сфинктерні порушення (гастроэзофагеальний, дуоденогастральний рефлюкси). Для пацієнтів з СЖ характерно зниження детоксикаційної функції печінки, в тому числі у 2/3 хворих відзначається порушення поглинаючої здатності гепатоцитів, у половини — страждає екскреторна функція печінкових клітин, у 88 % спостерігаються дисфункції жовчоводячих шляхів, підвищений ризик утворення жовчних каменів. У деяких пацієнтів з СЖ відзначають особливості психіки, в частині наявності тривожності. Діагностичні критерії СЖ: 1) своєрідний світло-жовтий колір шкіри (teinte bilieuse), особливо на обличчі, кистей і стоп, без вираженої жовтушності склер. Іноді повторюються інтермітуючі приступи жовтухи з високою білірубінемією (непрямої білірубіни) без ознак гемолізу (диференціально-діагностичний ознака); 2) схильність до розвитку пігментних і судинних невусів і ксантелазм в області век, а також

гиперпигментации вокруг глаз, к брадикардии, гипотермии, мигрени, ортостатической, перемежающейся альбинурии или алиментарной глюкозурии; 3) усиленная тенденция к пигментообразованию под воздействием света и тепла, а также химических и механических раздражителей; 4) нейромышечная гипервозбудимость; 5) повышенная чувствительность к холоду; 6) диспептические жалобы (боль, тошнота, ощущение полноты желудка, понос или запор); 7) отсутствие признаков повышенного гемолиза (дифференциально-диагностический признак) при увеличении содержания в сыворотке непрямого билирубина (дифференциально-диагностический признак); 8) у большинства больных функциональные пробы печени нормальные (дифференциально-диагностический признак), проба с выделением бромсульфалена также обычно нормальная (дифференциально-диагно-

стический признак); 9) биохимическая аномалия не проявляется гистологическими методами (дифференциально-диагностический признак); 10) часто обнаруживают семейную заболеваемость печени. Дифференциальную диагностику СЖ проводят со всеми типами гипербилирубинемий, гемолитической анемией, врожденным циррозом печени, гепатитами, холецистопатиями, атрезией желчных ходов или тонкой кишки. Медикаментозные препараты применяют исключительно при выраженной гипербилирубинемии и как сопутствующую терапию при наличии в клинической картине симптомов гиповитаминоза, нарушений моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, для предупреждения осложнений (желчнокаменная болезнь).

Ключевые слова: синдром Жильбера; клиника; диагностика; лечение; обзор

T.V. Sorokman, O.-M.V. Popeliuk, O.V. Makarova

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Gilbert's syndrome: clinical features, diagnostics, differential diagnosis and treatment (part 2)

Abstract. We searched for published and unpublished research using PubMed as the search engine by the keywords: "Gilbert's syndrome", "clinical manifestation", "diagnosis", "treatment", taking into consideration studies conducted in the last 10 years, citation review of relevant primary and review articles, conference abstracts, personal files, and contact with expert informants. The criterion for the selection of articles for the study was based on their close relevance to the topic, thus, out of 75 analyzed articles, the findings of the researches covered in 28 articles were crucial. Clinical manifestations of Gilbert's syndrome (GS) are possible both in homozygous for UGT1A1, and in heterozygous status. A latent variant of the disease prevails in individuals with heterozygous status. Up to 30 % of homozygous for the defective gene of GS individuals have an asymptomatic course of the disease. Clinical types of GS: dyspeptic — 43.2 %, asthenovegetative — 15.9 %, icteric — 14.8 % and asymptomatic — 26.1 %. Dietary deviations, mental fatigue, stress, trauma, acute infections, including hepatitis, certain medications intake are the triggers for GS. In 86.4 % of children with GS, the pathology of the upper digestive tract was detected: duodenitis — in 58 % of cases, gastritis — in 56.8 %, esophagitis — in 12.5 %, duodenal ulcer — in 2.3 %, in 39.7 % of patients sphincter disorders were registered (duodenogastric and gastroesophageal bile reflux). The GS is characterized by reduced detoxification function of the liver, in particular in 2/3 of patients decreased hepatocyte metabolic activity was observed, the excretory function of liver cell suffers in another half of patients, the biliary tract disorders and increased risk of gallstones formation are described in 88 % of cases. Some patients with GS have certain psychological disorders, including anxiety. Diagnostic criteria for GS: 1. A peculiar pale yellowish

discoloration of the skin ("teinte bilieuse"), especially on the face, hands, and feet without a distinct scleral icterus. Sometimes the development of repeatedly intermittent episodes of jaundice with high bilirubinemia (indirect bilirubin) without the evidence of hemolysis (differential diagnostic feature) is observed. 2. A tendency to development of pigmented and vascular nevi and xanthelasma of the eyelids, and hyperpigmentation around the eyes; to bradycardia, hypothermia, migraine, postural, intermittent albuminuria or to alimentary glycosuria. 3. An increased tendency to pigmentation under the influence of light, heat, and also chemical and mechanical stimuli. 4. A neuromuscular hyperexcitability. 5. Increased sensitivity to cold. 6. Dyspeptic complaints (pain, nausea, abdominal bloating, diarrhea or constipation). 7. No signs of increased hemolysis (differential diagnostic feature) with increasing content in, bilirubin (differential diagnostic feature). 8. The majority of patients have normal liver function tests (differential diagnostic feature) also normal bromsulphalein test is also normal (differential diagnostic feature). 9. The biochemical abnormality is not detected by histological methods (differential diagnostic feature). 10. Frequently, a family disease of the liver is observed. The differential diagnosis of GS is conducted with all types of hyperbilirubinemias, hemolytic anemias, congenital hepatic cirrhosis, hepatitis, cholecystopathy, atresia of biliary ducts or the small intestine. Medications are used only in severe hyperbilirubinemias and as concomitant therapy in the presence of symptoms of vitamin deficiencies, violations of a motor-evacuation function of the upper digestive tract in the clinical picture and to prevent complications (cholelithiasis).

Keywords: Gilbert's syndrome; clinical features; diagnosis; treatment; review