

УДК 616.36-008.5-053.31

**М.Є. Фесенко¹, С.М. Цвіренко¹,
О.А. Щербань², В.К. Козакевич¹, Т.М. Лебедева³**

Синдром Жильбера в новонародженій дитини (клінічний випадок)

¹Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна
²КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Україна
³КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.3(115): 79-82. doi 10.15574/SP.2021.115.79

For citation: Fesenko MYe, Tsvirenko SM, Scherban OA, Kozakevych VK, Liebedieva TM. (2021). Gilbert's syndrome in a newborn (a clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 3(115): 79-82. doi 10.15574/SP.2021.115.79

Мета — показати особливості перебігу та лікування синдрому Жильбера в новонародженій дитини.

Матеріали та методи. Наведено клінічний випадок власного спостереження за новонародженою дитиною з синдромом Жильбера. Розглянуто особливості перебігу та лікування цього захворювання.

Результати. Важливо, що труднощі діагностики синдрому Жильбера в новонароджених пов'язані передусім з актуальними проблемами в неонатології, зокрема, з діагностикою пігментних порушень, що виникають при обміні білірубину. Поліморфізм симптомів синдрому Жильбера та відсутність чіткого зв'язку з рівнем білірубину в плазмі крові ускладнюють діагностику зазначеного захворювання, особливо це стосується новонароджених дітей. Особливість перебігу синдрому Жильбера в обстеженого нами хлопчика: ранній початок захворювання (від дня народження), висока гіпербілірубінемія (загальний білірубін — 189,2 мкмол/л, прямий — 24,3 мкмол/л, непрямий — 164,9 мкмол/л), інтермітуючі напади жовтяниці. Тяжкість захворювання обумовлена також транзиторним станом новонародженого: гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, транзиторною дисфункцією кори наднирників, відкритим овальним вікном і недотриманням матір'ю чітких принципів лікування синдрому Жильбера в новонародженого, який перебуває на грудному вигодовуванні.

Висновки. Особливість синдрому Жильбера полягає в тому, що мати знаходиться в групі ризику щодо народження хворої дитини у зв'язку з обтяженим спадковим анамнезом по лінії батька (синдром Жильбера). Тому необхідно проводити медико-генетичне консультування при плануванні народження дитини з визначенням ступеня ризику її народження з таким захворюванням.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Жильбера, гіпербілірубінемія, новонароджена дитина.

Gilbert's syndrome in a newborn (a clinical case)

M.Ye. Fesenko¹, S.M. Tsvirenko¹, O.A. Scherban², V.K. Kozakevych¹, T.M. Liebedieva³

¹ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

² ME «Children's City Clinical Hospital of Poltava City Council», Ukraine

³ MNE «Chernihiv Regional Children's Hospital», Ukraine

Purpose — to demonstrate the features of the course and treatment of Gilbert's syndrome in a newborn.

Materials and methods. We present A clinical case of follow-up of a newborn with Gilbert's syndrome. The paper examines the features of the course and treatment of this disease.

Results. Important is the fact that the difficulties in diagnosing Gilbert's syndrome in newborns are primarily due to current problems in neonatology, namely the diagnostics of pigmentary disorders that occur during bilirubin metabolism. The polymorphism of Gilbert's syndrome symptoms and the lack of a clear association with plasma bilirubin levels make it difficult to diagnose the disease, especially in newborns. The peculiarity of the course of Gilbert's syndrome in the given case is as follows: early onset of the disease (from the day of birth), the presence of high hyperbilirubinemia (total bilirubin — 189.2 $\mu\text{mol/l}$, direct bilirubin — 24.3 $\mu\text{mol/l}$, indirect bilirubin — 164.9 $\mu\text{mol/l}$), intermittent attacks of jaundice. The severity of the disease is also due to the transient condition of the newborn: hypoxic and ischemic lesions of the CNS, transient dysfunction of the adrenal cortex, open oval window, and the mother's failure to follow clear principles of treatment of Gilbert's syndrome in breastfed infants.

Conclusions. The peculiarity of this disease is the fact that the mother is at risk of giving birth to a sick child due to a burdened hereditary history of the paternal line (Gilbert's syndrome). Therefore, it is necessary to provide medical and genetic counseling when planning the birth of a child to determine the degree of risk of birth with this disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, a newborn.

Синдром Жильбера у новорожденного ребенка (клинический случай)

М.Е. Фесенко¹, С.Н. Цвиренко¹, Е.А. Щербань², В.К. Козакевич¹, Т.Н. Лебедева³

¹Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

²КП «Детская городская клиническая больница Полтавского областного совета», Украина

³КНП «Черниговская областная детская больница», Украина

Цель — показать особенности течения и лечения синдрома Жильбера у новорожденного ребенка.

Материалы и методы. Приведен клинический случай собственного наблюдения за новорожденным ребенком с синдромом Жильбера. Рассмотрены особенности течения и лечения данного заболевания.

Результаты. Важным является то, что трудности диагностики синдрома Жильбера у новорожденных связаны в первую очередь с актуальными проблемами в неонатологии, а именно, с диагностикой пигментных нарушений, возникающих при обмене билирубина. Поліморфізм симптомів синдрому Жильбера и отсутствие четкой связи с уровнем билирубина в плазме крови осложняют диагностику данного заболевания, особенно это касается новорожденных детей. Особенность течения синдрома Жильбера у обследованного нами мальчика: раннее начало заболевания (с дня рождения), высокая гипербилирубинемия (общий билирубин — 189,2 мкмол/л, прямой — 24,3 мкмол/л, непрямой — 164,9 мкмол/л), интермиттирующие приступы желтухи. Тяжесть заболевания обусловлена также транзиторным состоянием новорожденного: гипоксическо-ишемическим поражением центральной нервной системы, транзиторной дисфункцией коры надпочечников, открытым овальным окном и несоблюдением матерью четких принципов лечения синдрома Жильбера у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Выводы. Особенность синдрома Жильбера заключается в том, что мать находится в группе риска по рождению больного ребенка в связи с отягощенным наследственным анамнезом по линии отца (синдром Жильбера). Поэтому необходимо проводить медико-генетическое консультувание при планировании рождения ребенка с определением степени риска его рождения с данным заболеванием.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: синдром Жильбера, гипербилирубинемия, новорожденный ребенок.

Вступ

Відомо, що синдром Жильбера (сімейна негемолітична жовтяниця, спадкова негемолітична білірубінемія, пігментні гепатози) вперше описаний понад 100 років тому французькими лікарями Августіном Ніколя Жильбером та П'єром Леребулле як проста сімейна холемія [4]. Причина захворювання — генетичний дефект ферменту уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ1) у печінці, при якому порушується обмін білірубину. Клінічно синдром Жильбера (СЖ) проявляється переміжною або хронічною жовтяницею без виражених первинних змін структури та функції печінки і без наявних ознак гемолізу й холестазу. Захворювання не має етнічної залежності і більш поширене серед чоловічого населення [1].

Розрізняють вроджений варіант СЖ, за якого клінічні прояви розвиваються частіше у віці 12–30 років без попереднього гострого вірусного гепатиту та СЖ, клінічні симптоми якого маніфестують після перенесеного гострого вірусного гепатиту [9]. Згідно з існуючою класифікацією, виділяють такі клінічні варіанти: диспептичний (43,2%), астено-вегетативний (15,9%), жовтушний (14,8%) і безсимптомний (26,1%) [6,7]. У дітей старшого віку з безсимптомним перебігом хвороби зустрічаються неспецифічні симптоми, такі як спазми нижніх відділів кишечника, втомлюваність, слабкість. Спостерігається підвищена реактивна та особиста тривожність, погане самопочуття та зниження активності, порушення біоритму, розвивається астеничний синдром. У деяких випадках при цьому захворюванні може відмічатися помірне збільшення печінки, холецистит, у тому числі калькульозний, холангіт. Майже у всіх хворих виявляються зміни біохімічного складу жовчі. Тому пацієнти із СЖ входять до групи підвищеного ризику розвитку холелітіазу.

Актуально, що труднощі діагностики СЖ у новонароджених пов'язані передусім з актуальними проблемами в неонатології, зокрема, з діагностикою пігментних порушень, які виникають при обміні білірубину, коли жовтяниця спостерігається у 60% доношених та у 80% недоношених немовлят. Поліморфізм симптомів СЖ і відсутність чіткого зв'язку з рівнем білірубину в плазмі крові ускладнюють діагно-

стику цього захворювання, особливо це стосується новонароджених дітей [2,5,8].

Принципово важливе значення мають особливості лікування СЖ у новонароджених на грудному вигодовуванні. Лікування таких дітей ускладнюється тим, що ефект залежить не тільки від методики лікування дитини, але й передусім від способу життя матері, яка має дотримуватися чітких принципів лікування СЖ: уникати погрішностей у харчуванні; виключити патологічний вплив деяких медикаментів (саліцилати, пероральні контрацептиви — малюки можуть їх отримувати з грудним молоком матері); запобігати дії провокативних факторів, які можуть спричинити часті рецидиви захворювання новонародженого (інфекції, стреси) [3,10].

Профілактика СЖ полягає в медико-генетичному консультуванні в сім'ї з обтяженим спадковим анамнезом щодо цього захворювання на етапі планування народження дитини.

Мета дослідження — показати особливості перебігу та лікування синдрому Жильбера в новонародженій дитині.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Наведено випадок захворювання на СЖ, клінічні прояви якого спостерігалися від народження, а також описано особливості його перебігу. Зокрема, після лікування в стаціонарі (фототерапія, урсодеокихолева кислота) у віці 1 місяця інтермітуючий напад жовтяниці з високою гіпербілірубінемією (білірубін без ознак гемолізу) розвинувся у хлопчика на 6-ту добу перебування вдома. Крім того, у ході спостереження виникли питання діагностики, лікування, профілактики рецидивів клінічних проявів захворювання та тактики ведення дитини.

Хлопчик Б., віком 1 місяць, госпіталізований до відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави в ургентному порядку за направленням педіатра з діагнозом «Неонатальна жовтяниця», затяжний перебіг зі скаргами матері на жовтушне з бронзовим відтінком забарвлення шкірних покривів, субіктеричність склер, зригування, кишкові коліки. Хво-

ріє від народження, лікування амбулаторне (урсодеоксихолева кислота) — без ефекту.

З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності у жінки віком 30 років на тлі дисфункції плаценти, загрози переривання в II триместрі вагітності, II вчасних пологів, що відбулися природнім шляхом. Маса тіла при народженні — 2650 г, довжина — 48 см, оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині — 7 балів, на 5-й хвилині — 8 балів. Щеплений у пологовому відділенні відповідно до віку. З народження перебуває на вільному грудному вигодовуванні. Спадковий анамнез зі слів матері не обтяжений.

Під час обстеження загальний стан дитини середньої тяжкості. Тяжкість стану обумовлена наявністю жовтяниці I–II ступеня за шкалою Крамера, субіктеричність склер. Слизові оболонки вологі, м'язовий тонус дистонічний, рефлексі періоду новонародженості жваві, велике тім'ячко не напружене. Виражені прояви кон'юнктивіту. З боку внутрішніх органів патології не виявлено. Діурез достатній. Випорожнення перетравлені, жовті.

Під час перебування у відділенні проведено загальноклінічне, біохімічне та інструментальне обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 172 г/л, еритроцити — $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити — $6,9 \times 10^9$ /л, кольоровий показник (КП) — 1,0, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 3 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, сегментоядерні — 17%, еозинофіли — 4%, лімфоцити — 68%, моноцити — 10%.

Група крові дитини — В (III), резус-негативна; матері — А (II), резус-позитивна.

Загальний аналіз сечі: без патологічних змін.

Білірубін загальний — 189,2 мкмол/л, прямий — 24,3 мкмол/л, непрямий — 164,9 мкмол/л.

Електроліти крові: калій — 4,7 ммоль/л, натрій — 132 ммоль/л, кальцій — 2,9 ммоль/л, хлор — 95 ммоль/л.

Результати інструментальних методів обстеження

Нейросонографія: внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) I ступеня праворуч.

Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, частота серцевих скорочень (ЧСС) 143–171–194 за хв, виражена аритмія, тахікардія. Низькоамплітудна ЕКГ у відведеннях від кінцівок.

Ехокардіографія (ЕхоКГ): відкрите овальне вікно (ВОВ) — 2 мм, міжшлуночкова перегородка ехогенно ціла.

Дитина оглянута спеціалістами: неврологом (гіпоксично-ішемічне ураження центральної нер-

вової системи (ЦНС), ВШК I ст. праворуч, гострий період, синдром м'язової дистонії), окулістом (очне дно не змінене; кон'юнктивіт обох очей).

Проведене лікування: фототерапія, укрлів, агвантар, еспумізан, цитомоксан. Виписаний з відділення через чотири дні з поліпшенням, жовтяниця відсутня, з діагнозом «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, ВШК I ст., праворуч, гострий період, синдром м'язової дистонії. Кон'юнктивіт обох очей».

У зв'язку з погіршенням загального стану дитини, появою жовтяниці шкірних покривів із бронзовим відтінком на 6-ту добу після виписки зі стаціонару хлопчик повторно в ургентному порядку госпіталізований до того самого відділення з діагнозом «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Синдром Жильбера? Жовтяниця грудного молока?». Під час об'єктивного обстеження загальний стан дитини середньої тяжкості за рахунок жовтяниці II–III ступеня за шкалою Крамера. Після поглибленого опитування батьків дитини вдалося з'ясувати обтяжений спадковий анамнез по лінії батька дитини — СЖ, встановлений клінічно в дорослому віці.

Під час повторного обстеження в стаціонарі в загальному аналізі крові і сечі патологія не виявлена. Рівень загального білірубіну — 182,6 мкмоль/л, прямого — 35,3 мкмоль/л, непрямого — 147,3 мкмоль/л, у динаміці — 125,3 мкмоль/л, 51,4 мкмоль/л, 73,9 мкмоль/л відповідно. Електроліти крові: калій — 6,0 ммоль/л, натрій — 129 ммоль/л, кальцій — 2,7 ммоль/л, хлор — 104 ммоль/л; аланінаміно-трансфераза (АЛТ) — 19 МО, аспартатаміно-трансфераза (АСТ) — 48 МО.

Вміст 17-ОН-прогестерону в сироватці крові — 2,1 нг/мл (норма — до 1,7 нг/мл). Рівень лактатдегідрогенази — 533,32 U/I (норма — до 430 U/I). Обстеження на вертикальні інфекції (уреоплазма, віруси герпесу I, II, VI типів, цитомегаловірус) негативні.

У зв'язку з наявністю бронзового відтінку шкіри, диселектролітних порушень у вигляді гіперкаліємії та підвищеного рівня 17-оксипрогестерону для виключення дисфункції кори наднирників, як імовірної причини гіпербілірубінемії, дитина консультована ендокринологом.

Для диференційної діагностики проведена проба з фенобарбіталом як індуктором монооксидазної системи. Позитивний результат проявився на 4-ту добу застосування препарату (1 мг/кг/добу у 2 прийоми) у суттєвому зниженні візуального рівня жовтяниці.

Молекулярно-генетичне обстеження на ген UGT1A1 — ризик розвитку СЖ у легкій або латентній формі.

Згідно з критеріями встановлення діагнозу в обстеженого хлопчика, що базувалися на оцінці клінічних симптомів (некон'югована жовтяниця без ознак гемолізу та цитолітичного синдрому) і результатів додаткових лабораторно-інструментальних досліджень — нейросонографії, ЕхоКГ, біохімічного та генетичного обстеження, встановлено остаточний клінічний діагноз «Неонатальна жовтяниця, затяжний перебіг. Синдром Жильбера. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, синдром м'язової дистонії. Транзиторна дисфункція кори наднирників. ВОВ. Кон'юнктивіт обох очей».

Диференційний діагноз проведено з усіма типами гіпербілірубінемії, гемолітичними анеміями, вродженим цирозом печінки, гепатитами, холецистопатіями, атрезією жовчних ходів або тонкої кишки.

Отже, тяжкість перебігу цього захворювання з інтермітуючими нападами жовтяниці з високою гіпербілірубінемією обумовлена передусім наявністю транзиторного стану в обстеженої дитини: гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, транзиторної дисфункції

кори наднирників, ВОВ і недотриманням матір'ю чітких принципів лікування СЖ у новонародженого на грудному вигодовуванні. Особливість цього захворювання полягає в тому, що мати перебуває в групі ризику щодо народження хворої дитини у зв'язку з обтяженим спадковим анамнезом по лінії батька (синдром Жильбера). Клінічні прояви СЖ можливі як при гомозиготному статусі за геном UGT1A1, так і при гетерозиготному. У хворих із гетерозиготним статусом переважає латентний варіант перебігу захворювання.

Висновки

Під час диференційної діагностики затяжних жовтяниць у новонароджених слід завжди виключати СЖ.

Особливу настороженість викликають новонароджені діти з цим синдромом, оскільки при непрямій гіпербілірубінемії виникає ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.

Необхідним є медико-генетичне консультування батьків з обтяженим спадковим анамнезом у плануванні народження дитини з визначенням ступеня ризику її народження із СЖ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B. (2012). Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*. 55 (6): 1912–1921. [Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B. (2012). Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*. 55 (6): 1912–1921].
- Gusev VD, Avdil A, Vladimirova ES, Ajdarova BD, Zhetpisova AZH. (2015). Trudnosti diagnostiki sindroma Zhil'bera u novorozhdennykh. *Medicina i ehkologiya*. 1: 15–22. [Гусев ВД, Авдил А, Владимірова ЕС, Айдарова БД, Жетписова АЖ. (2015). Трудности диагностики синдрома Жильбера у новорожденных. *Медицина и экология*. 1: 15–22].
- Ismail AQ, Gandhi A, El-Shimy N. (2011). Intractable neonatal jaundice due to hereditary spherocytosis and Gilbert's syndrome. *BMJ Case Rep*. 34: 16–25.
- Riabushko OB. (2020). Eponimichni termini v medychnii henetytsi. Aktualni problemy suchasnoi medytyny: visnyk Ukrainoskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 20; 4 (72): 237–240. [Рябушко ОБ. (2020). Епонімічні терміни в медичній генетиці. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. 20; 4 (72): 237–240].
- Saki F, Hemmati F, Haghighat M. (2011). Prevalence of Gilbert syndrome in parents of neonates with pathologic indirect hyperbilirubinemia. *Ann. Saudi. Med*. 31 (2): 140–144.
- Skrypnyk IN, Maslova AS. (2012). Dobrokachestvennyie giperbilirubinemii. *Novosti meditsyni i farmatsii (gastroenterologiyiya)*: 419. [Скрыпник ИН, Маслова АС. (2012). Доброкачественные гипербилирубинемии. *Новости медицины и фармации (гастроэнтерология)*: 419]. URL: <http://www.mif-ua.com/m/archive/article/32971>.
- Sorokman TV, Popeliuk OMB, Makarova OV. (2016). Syndrom Zhylbera: terminolohiia, epidemiolohiia, henetyka, patohenez (chastyina I). *Zdorov'e rebenka*. 8 (76): 82–86. [Сорокман ТВ, Попелюк ОМВ, Макарова ОВ. (2016). Синдром Жильбера: термінологія, епідеміологія, генетика, патогенез (частина I). *Здоровье ребенка*. 8 (76): 82–86].
- Sorokman TV, Popeliuk OMB, Makarova OV. (2017). Syndrom Zhylbera: klinika, diahnozyka, dyferentsiina diahnozyka ta likuvannia. *Zdorov'e rebenka*. 12 (1): 41–48. [Сорокман ТВ, Попелюк ОМВ, Макарова ОВ. (2017). Синдром Жильбера: клініка, діагностика, диференційна діагностика та лікування (частина II). *Здоровье ребенка*. 12 (1): 41–48.].
- Varlamova OS. (2016). Viral hepatitis A and Gilbert's syndrome. Conference on Hepatitis: modern views on the issue: Kiev. [Варламова ОС. (2016). Вірусний гепатит А та синдром Жильбера. Гепатит: сучасні погляди на проблему. Матеріали науково-практичної конференції: Київ].
- Zaja O, Tiljak MK, Stefanovic M. (2014). Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns — early presentation of Gilbert's syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27 (8): 844–850.

Відомості про авторів:

Фесенко Марія Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-9016-509X>.

Цвіренко Світлана Миколаївна — к.мед.н., зав. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0002-2304-9136>.

Козаквич Вероніка Клавдіївна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23. <https://orcid.org/0000-0001-8332-4788>.

Шербань Олена Анатоліївна — зав. відділенням раннього дитинства з неонатальними ліжками Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави.

Адреса: м. Полтава, вул. О. Бідного, 2.

Лебедєва Тетяна Миколаївна — к.мед.н., лікар-алерголог дитячий КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня».

Адреса: м. Чернігів, вул. Пирогова, 16; тел. (0462) 774532.

Стаття надійшла до редакції 23.12.2020 р., прийнята до друку 20.04.2021 р.