

Обмен опытом

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-2-62-69>

УДК 616.36-008.51:616-056.7

С.А. Алексеев¹, А.С. Колтунов¹, С.С. Колтунов²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПЕРАММОНИЕМии У БОЛЬНОГО СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96;

²Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровск»,
680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-40-83-46, г. Хабаровск

Резюме

Синдром Жильбера лидирует по частоте встречаемости и является наиболее мягким клиническим вариантом среди наследственных гипербилирубинемий. Считается, что в основе астенического синдрома при этой патологии лежит нейротоксический эффект неконъюгированного билирубина. Однако астению можно объяснить и сопутствующей заболеванию гипергаммониемией. В представленном клиническом случае демонстрируется потенциально новый патогенетический аспект астенического синдрома при этом заболевании и, возможно, новая цель для лечения.

Ключевые слова: астенический синдром, гипергаммониемия, синдром Жильбера.

S.A. Alekseenko¹, A.S. Koltunov¹, S.S. Koltunov²

A CASE REPORT OF HYPERAMMONEMIA IN A PATIENT WITH GILBERT SYNDROME

*Far Eastern State Medical University;
Far Eastern Railway Hospital, Khabarovsk*

Abstract

Gilbert's syndrome is a leader in frequency and is the most harmless clinical option among hereditary hyperbilirubinemia. It is believed that the neurotoxic effect of unconjugated bilirubin is based on the asthenic syndrome in this pathology. However, asthenia can be explained by concomitant hyperammonemia. In the presented clinical case, a potentially new pathogenetic aspect of the asthenic syndrome in this disease and, possibly, a new goal for the treatment are demonstrated.

Key words: asthenic syndrome, hyperammonemia, Gilbert syndrome.

Синдром Жильбера (СЖ) — наследственное ауто-сомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, которое характеризуется перемежающейся неконъюгированной гипербилирубинемией при отсутствии гепатоцеллюлярного повреждения печени [6].

Заболевание лидирует по частоте и является наиболее мягким клиническим вариантом среди наследственных неконъюгированных гипербилирубинемий [4, 5, 7].

Основным клиническим проявлением СЖ является умеренная или слабая желтуха, нередко сочетающаяся с астеническим синдромом. Симптомы, как правило, усиливаются при физическом и эмоциональном утомлении, приеме ряда медикаментов, голодании, инфекциях. В основе развития астенического синдрома

лежит нейротоксический эффект неконъюгированного билирубина, что обосновывает ситуативное лечение с применением индукторов конъюгации билирубина. Но астенический синдром также может развиваться и при гипергаммониемией [2]. Ранее у больных с синдромом Жильбера не определяли уровень аммиака в крови. Надеемся, что представленный ниже случай будет интересен как с практической, так и с научной точки зрения.

Клинический случай

Больной Б., 26 лет, обратился в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровск» с жалобами на усиление слабости, снижение работоспособности, иктеричность склер и кожных покровов. Из анамнеза жизни известно, что с 18-летнего возраста наблюдается по поводу повышения уровня общего



билирубина до 36-52 мкмоль/л за счет не прямой фракции. Трансаминазы стабильно находятся в пределах нормальных значений. Маркеры вирусных гепатитов В и С – отрицательные. Уровни ферритина, церулоплазмينا в норме. В 2013 году выявлена гетерозиготная мутация (6ТА*7ТА) гена UGT1A1. На фоне периодического приема корвалола уровень общего билирубина снижался до 29,2 мкмоль/л. В 2015 году на фоне очередного усугубления астенического синдрома и гипербилирубинемии у пациента впервые выявлено повышение уровня аммиака в крови до 282 мкг/дл (норма 16-60 мкг/дл). Дальнейшая динамика уровней билирубина и аммиака в крови представлена на рисунке. Алкоголь употребляет 1 раз в 2-3 месяца, преимущественно 1 бокал вина. Не курит.

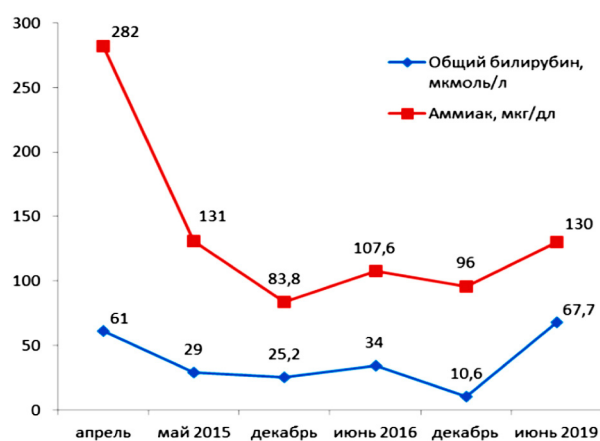


Рис. Динамика уровней билирубина и аммиака в крови

Результаты и обсуждение

Аммоний, наиболее изученный из всех нейротоксинов. Токсическое действие молекулы реализуется через развитие дисфункции мембраны клеток нервной системы. Поскольку NH_4^+ и K^+ сопоставимы во многих аспектах, эти ионы могут конкурировать на множестве трансмембранных транспортерах, вызывая изменение потенциала мембраны [8, 12]. Высокие концентрации аммиака могут деполяризовать нейроны гиппокампа [3], изменять морфологию гематоэнцефалического барьера, нарушая прохождение различных молекул [9, 11] и чрезмерно активировать глутаматные рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) в мозге. Это приводит к истощению запасов АТФ, увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и гибели клеток центральной нервной системы [10].

Степень гипераммониемии коррелирует со стадией энцефалопатии. На стадии минимальной энцефалопатии одним из основных клинических проявлений является астенический синдром [2].

В представленном клиническом случае обращает на себя внимание тот факт, что астенический синдром был связан не столько с гипербилирубинемией, сколько с гипераммониемией. У пациента купирование астенического синдрома произошло на фоне лечения орнитином и нормализации уровня аммиака крови

При осмотре: нормостенического телосложения, удовлетворительного питания, субиктеричность склер и кожных покровов. Печень у края реберной дуги, эластичная, безболезненная, селезенка не пальпируется.

В общем анализе крови и мочи отклонений не найдено. В биохимическом анализе крови: уровень общего билирубина – 67,7 мкмоль/л, прямой фракции билирубина – 5,8 мкмоль/л, не прямой фракции билирубина – 61,9 мкмоль/л, уровень аммиака – 130 мкг/дл, активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, уровень глюкозы и липидный профиль в пределах нормальных значений. Маркеры вирусных гепатитов – отрицательные.

По данным УЗИ органов брюшной полости: эхоскопически размеры печени соответствуют норме (левая доля – 54 мм, правая доля – 135 мм), паренхима нормальной эхогенности, однородная, звукопроводимость сохранена, желчный пузырь не увеличен, в просвете дополнительных образований не выявлено, селезенка нормальных размеров.

Пациенту назначено лечение: L-орнитин-L-аспартат 3 г 3 раза в день перорально 3 месяца. Препараты, содержащие фенобарбитал не назначались. На фоне лечения пациент отметил улучшение самочувствия. Явления астенического синдрома были купированы. Через месяц лечения уровень аммиака вернулся к нормальным значениям, при этом сохранялась гипербилирубинемия 38-51 мкмоль/л. Рекомендовано динамическое определение уровня билирубина и аммиака раз в месяц.

при сохраняющейся гипербилирубинемии. Орнитин представляет собой ключевой субстрат в цепи последовательных ферментативных реакций орнитинового цикла синтеза мочевины (цикл Кребса-Хензелейта), в результате которого аммиак, преобразуется в нетоксическую водорастворимую мочевины – главный конечный продукт белкового обмена, которая в свою очередь выделяется почками. [1].

Является ли гипераммониемия неотъемлемой частью синдрома Жильбера? Возможно, у пациентов с СЖ снижена активность ферментов, участвующих в детоксикации аммония (карбамилфосфатсинтетазы и глутаминсинтетазы), что и приводит к гипераммониемии. Или мы столкнулись с примером синхронной генетической мутации, обуславливающей изменения метаболизма билирубина и аммиака независимо друг от друга? Для ответов на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования.

Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость определения уровня аммиака в крови у больных синдромом Жильбера. При обнаружении гипераммониемии целесообразно использовать в качестве эффективного средства L-орнитин-L-аспартат согласно инструкции по применению препарата.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина и др. – М.: ЛитТерра, 2011. – 848 с.
2. Лазебник Л.Б. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.А. Алексеенко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12. – С. 4-23.
3. Allert N. Ammonia-induced depolarization of cultured rat cortical astrocytes / N. Allert, H. Koller, M. Siebler // Brain Research. – 1998. – Vol. 782, № 1-2. – P. 261-270.
4. Biondi M. L. Contribution of the TATA-Box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population / M.L. Biondi, O. Turri, D. Dillillo et al. // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 897-898.
5. Buyukasik Y. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome / Y. Buyukasik, U. Akman, N.S. Buyukasik, et al. // The American Journal of the Medical Sciences. – 2008. – Vol. 335, № 2. – P. 115-119.
6. Dusheiko G. Sherlock's diseases of the liver and biliary system: Familial non-haemolytic hyperbilirubinaemias / G. Dusheiko; [edited by] J.S. Dooley, A.S.F. Lok, A.K. Burroughs, E.J. Heathcote. – 12th ed. – United States: Wiley-Blackwell, 2011. – P. 250-251.
7. Gwee K.A. The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening programme in Singapore / K.A. Gwee, E.S. Koay, J.Y. Kang // Singapore Medical Journal. – 1992. – Vol. 33. – P. 588-589.
8. Knepper M.A. Ammonium transport in the kidney / M.A. Knepper, R. Packer, D.W. Good // Physiological Reviews. – 1989. – Vol. 69, № 1. – P. 179-249.
9. Laursen H. Morphometric studies of rat glial cell ultrastructure after urease-induced hyperammonemia / H. Laursen, N.H. Diemer // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 1979. – Vol. 5, № 5. – P. 345-362.
10. Marcaida G. Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors / G. Marcaida, V. Felipo, C. Hermenegildo, et al. // FEBS Letters. – 1992. – Vol. 296. – P. 67-68.
11. Skowronska, M. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity / M. Skowronska, J. Albrecht // Neurochemistry International. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 731-737.
12. Weiner, I.D. Molecular mechanisms of renal ammonia transport / I.D. Weiner, L.L. Hamm // Annual Review of Physiology. – 2007. – Vol. 69. – P. 317-340.

Literature

1. Ivashkin V.T. Rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system. A guide for practicing doctors / V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov, T.L. Lapina, et al. – M.: LitTerra, 2011. – 848 p.
2. Lazebnik L.B. Russian consensus «Hyperammonemia in adults» / L.B. Lazebnik, E.V. Golovanova, S.A. Alekseenko, et al. // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2019. – № 12. – P. 4-23.
3. Allert N. Ammonia-induced depolarization of cultured rat cortical astrocytes / N. Allert, H. Koller, M. Siebler // Brain Research. – 1998. – Vol. 782, № 1-2. – P. 261-270.
4. Biondi M.L. Contribution of the TATA-Box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population / M.L. Biondi, O. Turri, D. Dillillo, et al. // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 897-898.
5. Buyukasik Y. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome / Y. Buyukasik, U. Akman, N.S. Buyukasik, et al. // The American Journal of the Medical Sciences. – 2008. – Vol. 335. – № 2. – P. 115-119.
6. Dusheiko G. Sherlock's diseases of the liver and biliary system: Familial non-haemolytic hyperbilirubinaemias / G. Dusheiko; [edited by] J.S. Dooley, A.S.F. Lok, A.K. Burroughs, E.J. Heathcote. – 12th ed. – United States: Wiley-Blackwell, 2011. – P. 250-251.
7. Gwee K.A. The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening programme in Singapore / K.A. Gwee, E.S. Koay, J.Y. Kang // Singapore Medical Journal. – 1992. – Vol. 33. – P. 588-589.
8. Knepper M.A. Ammonium transport in the kidney / M.A. Knepper, R. Packer, D.W. Good // Physiological Reviews. – 1989. – Vol. 69, № 1. – P. 179-249.
9. Laursen H. Morphometric studies of rat glial cell ultrastructure after urease-induced hyperammonemia / H. Laursen, N.H. Diemer // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 1979. – Vol. 5, № 5. – P. 345-362.
10. Marcaida G. Acute ammonia toxicity is mediated by the NMDA type of glutamate receptors / G. Marcaida, V. Felipo, C. Hermenegildo, et al. // FEBS Letters. – 1992. – Vol. 296. – P. 67-68.
11. Skowronska M. Oxidative and nitrosative stress in ammonia neurotoxicity / M. Skowronska, J. Albrecht // Neurochemistry International. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 731-737.
12. Weiner I.D. Molecular mechanisms of renal ammonia transport / I.D. Weiner, L.L. Hamm // Annual Review of Physiology. – 2007. – Vol. 69. – P. 317-340.

Координаты для связи с авторами: Алексеенко Сергей Алексеевич – зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-92-61; Колтунов Андрей Сергеевич – доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ДВГМУ, тел. 8-(4212)-40-99-53, +7-914-405-54-33, e-mail: andreykoltunov@gmail.com; Колтунов Сергей Семенович – зав. терапевтическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Хабаровск», тел. 8-(4212)-40-83-45.