

ВЛИЯНИЕ АНТИГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЛЮКУРОНИЛТРАНСФЕРАЗНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

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

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991 Москва

Биотрансформация билирубина происходит при участии глюкуронилтрансферазной (ГТФ) системы печени и мембран гепатоцитов. Поломки этих систем могут приводить к повышению уровня билирубина в крови, а также к нарушению соотношения фракций прямого и непрямого билирубина, что клинически может проявляться желтухой. Синдром Жильбера (СЖ) является генетически обусловленным заболеванием, при котором в связи с недостаточностью ГТФ-системы печени происходит повышение уровня непрямого билирубина.

Материал и методы. В исследование включены подростки с СЖ в сочетании с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (средний возраст $13,4 \pm 0,42$ года). Больные были разделены на 2 группы в зависимости от назначения им антигеликобактерной терапии (АГБТ). Определяли уровень непрямого и прямого билирубина в крови, анализировали коэффициенты соотношения прямого и непрямого билирубина, а также процент прямого билирубина от общего при поступлении больных и при выписке, рассчитывали коэффициент повышения уровня прямого и непрямого билирубина в сутки.

Результаты. Детальный анализ выявил отрицательное влияние антигеликобактерной терапии (АГБТ) на ГТФ-систему печени у больных с СЖ. Это может быть объяснено пониженной устойчивостью ГТФ-системы печени с аномальным генотипом.

У больных с СЖ был повышен уровень непрямого билирубина, а также значительно увеличено содержание прямого билирубина.

Выводы. Назначение АГБТ больным с СЖ требует тщательного подбора препаратов и контроля за возможностью отрицательного воздействия на ГТФ-систему печени пациентов.

Ключевые слова: синдром Жильбера; глюкуронилтрансферазная система печени, антигеликобактерная терапия.

Для цитирования: Клини. мед. 2014; 12: 55—58.

EFFECT OF ANTI-HELICOBACTER THERAPY ON THE HEPATIC GLUCURONYL TRANSFERASE SYSTEM OF ADOLESCENTS WITH GILBERT'S SYNDROME

Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I., Turina I.E., Dubrovina G.M.

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

Bilirubin biotransformation occurs with the participation of the glucuronyl transferase (GTF) system of the liver and hepatocyte membranes. Disturbances in these systems may result in a rise of blood bilirubin levels and disbalance between direct and indirect bilirubin leading to jaundice. Gilbert's syndrome (GS) is a genetic disorder associated with the enhanced level of indirect bilirubin due to GTF insufficiency.

Materials and methods. The study included adolescents aged 13.4 ± 0.42 yr divided into 2 groups depending on anti-Helicobacter therapy (AHBT). We measured levels of direct and indirect bilirubins, their ratio, and direct bilirubin content as percentage of total bilirubin at admission to and discharge from the hospital. The daily incremental growth of both bilirubin fractions was calculated.

Results. Detailed analysis revealed negative effect of AHBT on the GTF system attributable to its impaired stability in patients with abnormal genotype.

Conclusion. Prescription of AHBT to children with Gilbert's syndrome requires the thorough choice of medications and monitoring of their potential effect on the GTF system.

Key words: Gilbert's syndrome; hepatic glucuronyl transferase system; anti-Helicobacter therapy.

Citation: Klin. med. 2014; 12: 55—58. (In Russian)

В процессе биотрансформации гема эритроцитов происходит образование билирубина. В комплексе с альбумином билирубин поступает в печень. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляют белки-переносчики, одним из которых является транспортный белок органических анионов, расположенный на базолатеральной мембране гепатоцита. Затем при участии глюкуронилтрансферазной (ГТФ) системы печени происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой. В итоге образуется диглюкуронид билирубина. Далее прямой билирубин экскре-

тируется из гепатоцита также при участии белков-переносчиков, а затем поступает в желчные капилляры и выводится вместе с желчью в просвет кишечника [1, 2].

Таким образом, нарушения в каждой из систем, участвующих в обмене билирубина, могут приводить к повышению его уровня в крови, а также к нарушению соотношения фракций прямого и непрямого билирубина, что клинически может проявляться желтухой [2].

Снижение активности ГТФ-системы печени имеет место при наследственно обусловленном заболевании — синдроме Жильбера — СЖ (доброкачествен-

ной семейной негемолитической гипербилирубинемии). При этом состоянии в крови возрастает уровень непрямого билирубина [3—5].

Нарушение процесса выведения билирубина из клетки приводит к повышению уровня прямого билирубина в крови, что мы наблюдаем при синдроме Дабина—Джонсона и синдроме Ротора. При этом резко возрастает процент прямого билирубина от общего — более 50% [1—3].

Клинические наблюдения показали, что некоторые лекарственные препараты отрицательно влияют на активность ГТФ-системы печени, что приводит к повышению уровня непрямого билирубина в крови [6—8].

Метаболизм ряда антибиотиков в печени проходит 2 фазы. Первая фаза — реакция биотрансформации с участием цитохрома P450, вторая — реакция конъюгации с различными эндогенными веществами, в том числе с глюкуроновой кислотой при участии ГТФ-системы печени [6].

В то же время есть антибиотики, которые не метаболизируются в печени и выводятся почками в неизменном виде [7].

В связи с этим актуален вопрос, как влияют указанные антибиотики на ГТФ-систему печени. Целью нашего исследования стала оценка влияния антигеликобактерной терапии (АГБТ) на динамику непрямого и прямого билирубина сыворотки крови у подростков с СЖ.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе гастроэнтерологического отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Москвы. У всех больных проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Были исключены инфекционный гепатит, гемолитическая и обтурационная желтуха.

В исследование вошло 56 подростков с СЖ (средний возраст $13,4 \pm 0,42$ года), поступивших в отделение по поводу обострения хронического гастродуоденального заболевания (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит). При проведении комплексного обследования был диагностирован также и СЖ. У 39 больных 1-й группы не выявлено хеликобактерной инфекции, в связи с чем антибиотики им не назначали. Эти больные получали антацидные препараты, прокинетики, ферменты, де-нол. У 17 больных 2-й группы выявлена хеликобактерная инфекция, и с целью эрадикации им была назначена АГБТ по тройной схеме — амоксициллин, фуразолидон в сочетании с омепразолом. Как известно, все три препарата подвергаются метаболизму в печени.

Проанализированы показатели прямого и непрямого билирубина и оценено содержание эритроцитов и гемоглобина при поступлении больных и при выписке. Фракции билирубина были определены по методу Ендрассика—Грофа.

Все полученные данные сравнивали с возрастной нормой [9, 10].

У всех больных рассчитывали коэффициент соотношения прямого и непрямого билирубина, а также процент прямого билирубина от общего как при поступлении, так и при выписке. Эти показатели косвенно указывают на активность ферментных систем печени.

Также рассчитывали коэффициент повышения уровня прямого и непрямого билирубина, который вычисляли по формуле:

Коэффициент повышения уровня билирубина, $\text{мкмоль/сут} = \text{уровень билирубина при выписке} - \text{уровень билирубина при поступлении} / \text{возраст при выписке} - \text{возраст при поступлении}$.

Этот показатель отражает динамику содержания каждой фракции билирубина в крови за время госпитализации.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Полученные данные приведены в табл. 1 и 2.

Детальный анализ полученных данных указывает на различия содержания и динамики фракций билирубина у больных с СЖ.

У больных с СЖ преобладал непрямо билирубин, однако уровень прямого билирубина относительно уровня непрямого у них был также высоким: коэффициент соотношения составил 30,7—35,2, а процент прямого билирубина от общего — 22,7—29,5 (табл. 2). При выписке уровень обеих фракций билирубина снижается, однако содержание прямой фракции увеличивается: коэффициент соотношения составляет 47,2, также повышается процент прямой фракции от общей — 28,8 ($p < 0,05$).

Что касается суточной динамики содержания фракций билирубина в крови, то более интенсивно происходит уменьшение непрямого билирубина ($-2,7 \pm 0,5$ мкмоль/л) по сравнению с суточной динамикой уровня прямого ($-0,2$ мкмоль/л; $p < 0,001$).

Анализ динамики уровня билирубина у больных с СЖ выявил различия между больными, получавшими

Таблица 1. Показатели уровня билирубина (в мкмоль/л) в крови при поступлении и при выписке больных с СЖ ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
При поступлении:		
прямой билирубин	$10,2 \pm 0,5$	$8,5 \pm 0,6$
непрямой билирубин	$45,2 \pm 4,4$	$36,1 \pm 6,6$
При выписке:		
прямой билирубин	$7,9 \pm 0,4^*$	$9,1 \pm 0,7$
непрямой билирубин	$26,3 \pm 3,2^*$	$24,4 \pm 2,9$
Интервал между первым и последующим забором крови, дни	$7,3 \pm 0,4$	$9,1 \pm 0,9$
Число обследованных	39	17

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия между показателями при поступлении и при выписке достоверны: * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика уровня билирубина у больных с СЖ ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Коэффициент соотношения прямого и непрямого билирубина:		
при поступлении	30,7 ± 2,5	35,2 ± 4,7
при выписке	47,2 ± 6,5*	46,1 ± 8,8
Процент прямого билирубина от общего:		
при поступлении	22,7 ± 1,6	29,5 ± 3,9
при выписке	28,8 ± 2,1*	29,0 ± 2,7
Коэффициент повышения уровня:		
непрямого билирубина	-2,7 ± 0,5	-2,0 ± 1,3
прямого билирубина	-0,4 ± 0,08	0,4 ± 0,3
Интервал между первым и последующим забором крови, дни	7,3 ± 0,4	9,1 ± 0,9

и не получавшими АГБТ (см. табл. 1 и 2). У больных, получавших АГБТ, за время пребывания в стационаре не изменились (см. табл. 1) соотношение прямого и непрямого билирубина и процент прямого билирубина от общего. Посуточное изменение непрямого билирубина было таким же, как и у больных, не получавших АГБТ, однако суточное изменение уровня прямого билирубина не уменьшалось, а даже нарастало (без АГБТ — $0,4 \pm 0,08$ мкмоль/л, а у получавших — $+0,4 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$; см. табл. 2).

Таким образом, показатели у больных с СЖ, получавших АГБТ, значительно отличаются от таковых у больных, не получавших АГБТ. Это позволяет говорить об отрицательном влиянии этой группы препаратов на ферментные системы, участвующие в биотрансформации билирубина.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней

Ботвиньев Олег Константинович — д-р мед. наук, проф. кафедры, Почетный зав. кафедрой.

Колотилина Анастасия Игоревна — аспирант кафедры; aikolotilina@yandex.ru

Турина Ирина Евгеньевна — доцент кафедры.

Дубровина Г.М. — аспирант кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таболин В.А. Нарушение билирубинового и пигментного обмена. В кн.: Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. *Наследственные болезни у детей*. М.: Медицина; 1971: 125—34.
2. Sticova E., Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (38): 6398—407.
3. Подымова С.Д. Пигментные гепатозы. В кн. Гребенева А.Л., Комарова Ф.И. *Руководство по гастроэнтерологии*. М.: Медицина; 1995; т. 1: 126—38.
4. Ильченко Л. Ю. Синдром Жильбера: клинко-генетическое исследование. *Терапевтический архив*. 2006; 78 (2): 48—52.
5. Райзис А.Р., Хохлова О.Н., Никитина Т.С. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия. *Доктор ру*. 2012; 3: 42—5.
6. Райд Д.Л., Рубин П.К., Уолтерс М.Р. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М.: Медицинская литература; 2009.
7. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. *Современная антимикробная хи-*

Содержание гемоглобина и эритроцитов у больных всех групп соответствовало возрастным нормам.

Недостаточность ферментных систем у больных с СЖ обусловлено генетическими факторами и поэтому они (системы) менее устойчивы и в первую очередь повреждаются при воздействии внешних неблагоприятных факторов. Факт пониженной устойчивости различных функциональных систем у детей с заболеваниями, имеющими наследственную предрасположенность, отмечен ранее [11].

Выявленное отрицательное влияние АГБТ на показатели как непрямого, так и прямого билирубина у больных с СЖ дает возможность предположить отрицательное воздействие не только на ГТФ-систему печени, но и на систему транспорта через мембраны гепатоцитов. Это требует дальнейших исследований.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у больных с синдромом Жильбера устойчивость глюкуронилтрансферазной системы печени уменьшена, что приводит к снижению ее активности под влиянием экзогенных и эндогенных факторов, и развивается желтуха. Проведение антигеликобактерной терапии (амоксциллин, фуразолидон, омепразол) оказало отрицательное влияние на конъюгационную систему печени. Назначение лекарственной терапии больным с синдромом Жильбера требует тщательного подбора препаратов и контроля за возможностью отрицательного воздействия на глюкуронилтрансферазную систему печени. В качестве контроля можно использовать динамику показателей, а также соотношение прямого и непрямого билирубина.

миотерапия: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009.

8. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике. *Медицинский совет*. 2012; 9: 37—44.
9. Доскин В.А., Келлер В., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. *Морфо-функциональные константы детского организма*. М.: Медицина; 1997.
10. Камышников В.С. *Норма в лабораторной практике*. М.: Медпресс-информ; 2014.
11. Ботвиньев О.К. *Системный анализ связей между фенотипическими признаками и состоянием здоровья детей*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1985.

REFERENCES

1. Tabolin V.A. Violation of bilirubin and pigment metabolism. In: Badalyan L.O., Tabolin V.A., Vel'tishchev Yu.E. *Hereditary Diseases in Children*. [Nasledstvennye bolezni u detey]. Moscow: Meditsina; 1971: 125—34. (in Russian)

2. Sticova E., Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (38): 6398—407.
3. Podymova S.D. Pigment hepatitis. In: Grebenev A.L., Komarov F.I. Manual of Gastroenterology [Rukovodstvo po gastroenterologii]. Moscow: Meditsina; 1995; vol. 1: 126—38. (in Russian)
4. Il'chenko L.Yu. Gilbert syndrome: clinical and genetic research. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 78 (2): 48—52. (in Russian)
5. Rayzis A.R., Khokhlova O.N., Nikitina T.S. Gilbert syndrome: modern views, outcomes and therapy. *Doctor ru.* 2012; 3: 42—5. (in Russian)
6. Rayd D.L., Rubin P.K., Uolters M.R. *Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. [Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya]*. Moscow: Meditsinskaya literature; 2009. (in Russian)
7. Kozlov S.N., Strachunskiy L.S. *Contemporary antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. [Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». 2009. (in Russian)
8. Kazulin A.N., Pereyaslova E.B. Drug-induced hepatotoxicity in clinical practice. *Meditsinskiy sovet.* 2012; 9: 37—44. (in Russian)
9. Doskin V.A., Keller V., Muraenko N.M., Tonkova-Yampol'skaya R.V. *Child's Body Morpho-functional Constants [Morfo-funktsional'nye konstanty detskogo organizma]*. Moscow: Meditsina; 1997. (in Russian)
10. Kamyshnikov V.S. *Norm in Laboratorial Practice. [Norma v laboratornoy praktike]*. Moscow: Medpress-inform; 2014. (in Russian)
11. Botvin'yev O.K. *Systematic Analysis of the Relationship Between Phenotypic Traits and Health Status of Children. [Sistemnyy analiz svyazey mezhdu fenotipicheskimi priznakami i sostoyaniem zdorov'ya detey]: Dis. Moscow; 1985. (in Russian)*

Поступила 29.05.14
Received 29.05.14

