

Клінічний випадок

М.Б. Щербина, д.м.н., профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепрпетровск

Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения

В 1900 г. Николая Огюст Жильбер описал врожденную доброкачественную желтуху, названную впоследствии его именем – болезнь или синдром Жильбера (СЖ). Это один из наиболее часто встречающихся вариантов функциональных (негемолитических) гипербилирубинемий. СЖ сопровождает человека всю его жизнь, попадая в поле зрения врачей самых разных специальностей. Тактика ведения таких больных обычно вызывает много вопросов. Раньше предполагалось, что СЖ не имеет неблагоприятных последствий для здоровья и не нуждается в лечении. Однако за последние годы в представлениях о заболевании появилось много нового. Нам хотелось бы рассмотреть это на примерах клинического разбора пациентов.



М.Б. Щербина

Клинический случай № 1

Женщина, 23 лет, обратилась с жалобами на появление желтухи на фоне ОРВИ и приема в течение 2 дней комбинированного препарата, применяемого для лечения простуды. В препарат входит парацетамол, доза которого суммарно составила 4 г/сут.

До этого эпизоды желтухи пациентка не отмечала. Считала себя здоровой.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Из наследственного анамнеза удалось выяснить, что у деда по линии отца периодически возникала желтуха, о которой в семье говорили как о «незаразной желтухе».

Телосложение нормостеническое. Индекс массы тела (ИМТ) 22,4 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени – ниже реберной дуги на 1 см по срединно-ключичной линии, безболезненный, эластичный. Селезенка не пальпируется.

В результатах исследований повышение общего (78,2 мкмоль/л) и непрямого билирубина (61,6 мкмоль/л), АЛТ (54 МЕ). Другие показатели общего анализа крови и печеночного комплекса не изменены.

Клинический случай № 2

Мужчина, 27 лет, обратился с жалобами на появление тяжести, периодические боли в правом подреберье после приема алкоголя, жирной и/или жареной пищи, повышенную утомляемость.

Считает себя больным в течение 10 лет, когда после интенсивных спортивных тренировок стал отмечать потемнение склер, сонливость, выраженную слабость. СЖ впервые установлен в 2004 г.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен. Астенизирован. Телосложение гипостеническое. ИМТ 20,6 кг/м². Кожные покровы, склеры и слизистая оболочка полости рта с легкой желтушностью.

При пальпации живота – болевые ощущения в правом подреберье. Границы печени в норме. Селезенка не пальпируется.

В результатах исследований отмечается повышение общего (52,4 мкмоль/л) и непрямого билирубина (41,3 мкмоль/л). Другие показатели общего анализа крови и печеночного комплекса не изменены.

Клинический случай № 3

Мужчина, 31 год, обратился по поводу тупой, практически постоянной боли в правом подреберье, усиливающейся после еды, ощущения горечи во рту, выраженной слабости.

Страдает гемолитической анемией. Диагноз установлен в возрасте 18 лет на основании результатов стерильной пункции, положительной реакции Кумбса, увеличения в периферической крови уровня ретикулоцитов. Периодически назначались курсы гормонотерапии. Ухудшение самочувствия отмечается после сильного стресса. Гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина не поддавалась достаточной коррекции кортикостероидами.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Наследственный анамнез не отягощен.

Телосложение нормостеническое, ИМТ 23,8 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье, край печени ниже реберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии, болезненный, уплотненный. Пальпируется увеличенная селезенка.

Эзофагогастродуоденоскопия: признаки анемии слизистой оболочки желудка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Размеры печени – правая доля 150 мм, левая доля 96 мм, структура неоднородная; портальная вена – 13 мм. Размеры селезенки 148×61 мм, селезеночная вена – 10 мм. Размеры желчного пузыря 100×38 мм, стенка утолщена до 3,5 мм, в просвете пузыря густая желчь, хлопья, пристеночная взвесь, конкрементов нет. Заключение: гепатоспленомегалия с начальными признаками портальной гипертензии, хронического холецистита.

В результатах исследований отмечается снижение гемоглобина (89 г/л), повышение общего (104 мкмоль/л) и непрямого билирубина (87,7 мкмоль/л). После включения в терапию фенобарбитала в дозе 3 мг/кг/сут отмечена позитивная динамика уровня показателей билирубина. Через 5 дней терапии общий билирубин составил 40,9 мкмоль/л, непрямого билирубин – 30,6 мкмоль/л.

Клинический случай № 4

Мужчина, 24 лет, беспокоит периодически усиливающаяся желтушность кожи и склер, общая слабость, эмоциональная лабильность.

Страдает абдоминальной формой болезни Вильсона-Коновалова. Постоянно принимает пеницилламин в дозе 0,75 г/сут, витамин В₆ 100 мг/сут, метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут.

Алкоголем не злоупотребляет. Не курит. Отец пациента умер в возрасте 36 лет от цирроза печени неясной этиологии, вредных привычек не имел.

Астенизирован. Телосложение гипостеническое. ИМТ 19,6 кг/м². Кожные покровы – субиктеричны, склеры и слизистая оболочка полости рта – иктеричны.

Живот мягкий, болезненный в правом подреберье, край печени ниже реберной дуги на 2 см по срединно-ключичной линии, болезненный, уплотненный. Пальпируется увеличенная селезенка.

В результатах исследований снижение гемоглобина (108 г/л), повышение общего (76,1 мкмоль/л) и непрямого билирубина (53,3 мкмоль/л), АЛТ (48 МЕ).

УЗИ. Размеры печени – правая доля 154 мм, левая доля 98 мм, структура неоднородная; портальная вена – 14 мм. Размеры селезенки 148×63 мм, селезеночная вена – 10 мм. Размеры желчного пузыря 110×41 мм, стенка утолщена до 3,5 мм, в просвете пузыря – густая желчь, пристеночная взвесь, конкрементов нет. Заключение: гепатоспленомегалия, признаки хронического гепатита с трансформацией в цирроз печени, хронического холецистита.

Итак, у всех пациентов имеются проявления желтухи за счет увеличения содержания в крови непрямого фракции билирубина. Каждому больному были проведены лабораторные исследования для исключения сифилиса, ВИЧ, вирусных, в том числе острого гепатита в 1-м случае, первично холестатических и наследственных (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз) заболеваний печени. При этом были получены отрицательные результаты по всем маркерам в первых 3 случаях и характерные изменения для болезни Вильсона-Коновалова в 4-м – церулоплазмин крови 146 мг/л (норма 281–334 мг/л), суточная экскреция меди с мочой 382 мкг/сут (норма менее 50 мкг/сут). Исследования, касающиеся гемолитической анемии, подтвердили этот диагноз в 3-м случае.

Таким образом, в 1-м клиническом случае желтуха возникла впервые и требует уточнения. У остальных пациентов диагнозы установлены. Однако по пациенту с СЖ возникает вопрос о возможном присоединении сопутствующей гастроэнтерологической патологии. В двух последних клинических случаях следует проанализировать, почему лечение, назначенное по поводу основной патологии, не позволяет полностью купировать проявления желтухи. Возможно ли наличие СЖ у этих пациентов?

СЖ имеет высокую распространенность

До появления генетического диагноза полагали, что СЖ является редким заболеванием. В настоящее время по оценкам эпидемиологических исследований СЖ встречается от 5 до 10% в мировой популяции. Это каждый десятый житель Земного шара. По некоторым данным, количество гетерозиготных носителей может достигать 40%. Установлена высокая частота обнаружения СЖ среди населения стран Африки (до 36%), Германии (11%), Шотландии (10–13%), Испании (9%), низкая – среди азиатов (около 3%).

Среди больных СЖ преобладают мужчины (10:1).

Типичные клинические проявления и изменения лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с СЖ

В большинстве случаев СЖ выявляется у пациентов в возрасте 12–30 лет в виде постоянной или периодически появляющейся желтушности склер и кожных покровов. В этой связи при подозрении на СЖ рекомендуется проводить осмотр больного при дневном освещении. Желтушность кожного покрова и видимых слизистых оболочек становится хорошо заметной, когда уровень билирубина в сыворотке крови достигает 43–50 мкмоль/л и выше. Как правило, интенсивность желтухи при СЖ небольшая. Максимум – иктеричность склер, слизистой оболочки рта и субиктеричность кожи. Особое внимание следует уделить выявлению окрашивания стоп, ладоней, носогубного треугольника, подмышечных впадин.

Появление или усиление желтухи провоцируется физическим или психоэмоциональным перенапряжением, голоданием, пищевыми погрешностями, интеркуррентными заболеваниями, приемом

некоторых медикаментов (сульфамидов, салицилатов и др.), гиперинсоляциями. Эти эпизоды сопровождаются слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, диспепсией (дискомфорт и невыраженные боли в области правого подреберья, подложечной области). Возможно также отсутствие вообще каких-либо жалоб и/или визуальных проявлений болезни.

Размеры печени чаще всего остаются в пределах нормы либо увеличены незначительно. В лабораторных тестах повышенные билирубина в 2–5 раз (редко более) со значительным преобладанием непрямого фракции, остальные биохимические показатели крови и печеночные пробы не изменены.

При СЖ в 30% случаев повышен гемоглобин более 160 г/л, у 15% пациентов выявляется легкий ретикулоцитоз, у 12% – снижение осмотической стойкости эритроцитов. Увеличение содержания гемоглобина в крови связывают с его избыточным синтезом при повышенном уровне билирубина в крови и тканях. Вопрос о наличии скрытого гемолиза при СЖ (ретикулоцитоз, снижение осмотической стойкости эритроцитов) является темой многолетнего обсуждения.

Для диагностики СЖ применяется большое количество функциональных тестов (гипокалорийный, рифампициновый, с никотиновой кислотой и фенобарбиталом). Как пример приведем гипокалорийный тест. Ограничение пищевого рациона до 400 ккал в течение 72 ч вызывает увеличение уровня билирубина у всех людей. В случае отсутствия дефекта гена уровень билирубина редко повышается более чем на 9,6 мкмоль/л у мужчин и 4,1 мкмоль/л у женщин. Данный эффект более выражен у лиц с СЖ, при этом тест обладает большей чувствительностью у мужчин, чем у женщин.

Современные представления о патогенезе СЖ

В течение суток от 200 до 450 мг билирубина. В крови билирубин присутствует в двух фракциях – непрямого билирубин (образуется при распаде гемоглобина и ферментных систем с участием гема, не растворим в воде, но хорошо растворим в жирах, токсичен, выводится из организма с желчью). Прямой билирубин образуется в печени после связывания с глюкуроновой кислотой, поэтому его также называют связанным или конъюгированным. Ключевым в этом процессе является фермент уридиндифосфатглюкурозилтрансфераза (УДФГТ). В условиях недостатка УДФГТ непрямого билирубин не может быть связан в печени, что приводит к его повышению в крови и развитию желтухи.

Недостаток УДФГТ является отличительным признаком СЖ и связан с мутациями находящегося на 2-й паре хромосом (2q37) гена UGT1A1, кодирующего фермент. У пациентов с СЖ последовательность тимидин-аденин (ТА) повторов,

Продолжение на стр. 50.

Клінічний випадок

М.Б. Щербина, д.м.н., профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепропетровск

Пациенты с синдромом Жильбера: новая тактика ведения

Продолжение. Начало на стр. 49.

которая служит сайтом присоединения ДНК-зависимой РНК-полимеразы, содержит один лишний повтор ТА (7 вместо 6). В результате — экспрессия гена понижена. В гомозиготном состоянии это приводит к снижению функциональной активности фермента примерно на 30%, у гетерозиготных носителей — на 14%.

СЖ может развиваться при трансплантации печени реципиенту от донора с генетическим дефектом. У этих больных после операции выявляется изолированное повышение билирубина за счет не прямой фракции, что свидетельствует о доминирующей роли печеночной УДФГТ в метаболизме билирубина.

Генетический анализ при СЖ

В настоящее время ученые имеют возможность объективного генетического анализа, который подтверждает или не подтверждает диагноз СЖ. Материал для исследования — плазма крови. Обнаружение мутантного гена проводится путем прямой ДНК-диагностики посредством анализа промоторной области гена UGT1A1 на количество ТА-повторов. В норме (ТА)6/(ТА)6 — 6 ТА-повторов, соответствует нормальному генотипу; (ТА)6/(ТА)7 — динуклеотидная вставка (7 ТА-повторов) в гетерозиготной форме; (ТА)7/(ТА)7 — динуклеотидная вставка (7 ТА-повторов) в гомозиготной форме. 7 ТА-повторов в промоторной области гена UGT1A1 свидетельствует о снижении функциональной активности фермента УДФГТ и указывает на наличие СЖ.

Данное заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Ниже приведены некоторые варианты передачи СЖ потомству. Если оба родителя страдают СЖ, то все их дети будут больны. Если один из родителей является носителем аномального гена, а другой болен, то вероятность заболевания у ребенка будет равняться 50%. Если один из родителей — носитель, а другой здоров, то 50% детей будут являться носителями, а 50% будут здоровы. Если оба родителя являются носителями этого синдрома, то вероятность рождения больных детей будет составлять 25%, носителями будут 50%, а остальные 25% окажутся здоровыми.

СЖ в аспекте фармакогенетики

В целом группа ферментов УДФГТ участвует в метаболизме большого количества веществ: гормонов (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы), катехоламинов, эндогенных метаболитов (желчные кислоты, билирубин), лекарств и их метаболитов, а также токсинов, включая канцерогены. В этой связи у лиц с наличием инсерции в промоторе гена UGT1A1 при приеме многих лекарственных препаратов, так называемых аглюконов, возможна манифестация СЖ. Для выведения из организма они должны, как и билирубин, соединиться с глюкуроновой кислотой, нагружая тот же самый фермент — УДФГТ, и, соответственно, вытесняя билирубин. В результате этого появляется желтуха. К слову, ингибированием процессов глюкуронизации собственными стероидными гормонами объясняют и высокую частоту распространенности СЖ среди мужчин с манифестацией заболевания в период полового созревания.

Что касается клинических исследований препаратов, для фармакологов важно различать истинную гепатотоксичность препарата и реакцию отдельных пациентов с СЖ. Так, при испытании тоцилизумаба, перспективного препарата для лечения ревматоидного артрита, у 2 из 1187 участников был высокий подъем уровня билирубина. Впоследствии оказалось, что оба пациента страдали СЖ (Lee J.S., Wang G., Martin N. et al., 2011). Это вывело препарат из под подозрения в истинной

гепатотоксичности. Другой пример — противовирусная терапия хронического гепатита С интерферонами с рибавирином. В процессе лечения подъем уровня билирубина в 17 раз был отмечен у 2 пациентов с СЖ. Отмена рибавирина привела к нормализации показателей билирубина (Deterling K. et al., 2009).

Сочетание СЖ с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто при СЖ выявляются заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей. Это обусловлено эмбриогенетическим родством и функциональной связью между печенью, билиарным трактом и верхними отделами пищеварительного тракта, нарушением состава и реологических свойств желчи, характерных для СЖ, а также снижением детоксикационной функции печени. Установлено, что СЖ вносит существенный вклад в развитие желчнокаменной болезни (ЖКБ). В частности, исследование 2009 г., в ходе которого 198 пациентов с ЖКБ и 152 человека без таковой были обследованы генетически на СЖ с разделением (ТА)6/(ТА)6 — гомозиготы без патологии; (ТА)6/(ТА)7 — гетерозиготы по СЖ; (ТА)7/(ТА)7 — гомозиготы по СЖ. В первой группе оказалось (ТА)6/(ТА)6 — 30,0%, (ТА)6/(ТА)7 — 46,5%, (ТА)7/(ТА)7 — 23,3%, во второй (ТА)6/(ТА)6 — 48,5%, (ТА)6/(ТА)7 — 33,5%, (ТА)7/(ТА)7 — 17,8%. Таким образом, среди тех, кто имеет СЖ, с высокой достоверностью ($p=0,01$) чаще встречается ЖКБ (Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E., 2009). В 2010 г. был опубликован метаанализ, в который были включены 2816 пациентов с ЖКБ и 1617 человек без нее (Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al., 2010). Выяснилось, что больные с СЖ имеют высокий риск ЖКБ ($p=0,018$). При этом риск ЖКБ у мужчин увеличивается на 21,2% ($p=0,046$).

Нарушения со стороны нижних отделов пищеварительного тракта при СЖ чаще имеют функциональный характер. В литературе появились публикации о более редкой встречаемости среди пациентов с СЖ колоректального рака и болезни Крона.

Результаты диагностического поиска в приведенных клинических случаях

Наши пациенты относятся к представителям европейской популяции, следовательно, имеют высокий риск возникновения СЖ. Все участники — пациенты молодого возраста с невысокой интенсивностью желтухи за счет не прямой фракции билирубина. В каждом случае понятен фактор, провоцирующий появление или усиление желтухи с явлениями общей асцитизации. В 1-м и 4-м случаях прослеживается наследственный анамнез.

Клинический случай № 1

После появления у женщины желтухи противопроостудное средство, содержащее парацетамол, было отменено. Проводилась дезинтоксикационная терапия. При контрольном исследовании печеночного комплекса через 2 нед после выздоровления от ОРВИ показатели билирубина и АЛТ соответствовали норме. УЗИ органов брюшной полости отклонений не выявило.

Учитывая наследственный анамнез, женщина прошла генетическое обследование, которое подтвердило наличие СЖ — (ТА)7/(ТА)7.

Вывод: СЖ манифестировал на фоне ОРВИ и применения высокой дозы парацетамола, одним из основных путей метаболизма которого является конъюгация с глюкуронами в печени.

Клинический случай № 2

Пациенту проведены дополнительные исследования. УЗИ органов брюшной полости. Размеры желчного пузыря 81×28 мм, стенка утолщена до 3 мм,

содержимое — густая желчь, множественные камни, максимальный диаметр 6 мм. **Заключение:** ЖКБ, признаки хронического холецистита.

Вывод: у молодого мужчины с СЖ сформировалась ЖКБ, которая привела к усилению болевых и диспепсических проявлений.

Клинический случай № 3

Прием пациентом фенобарбитала в течение 5 дней позволил достичь снижения уровня непрямого билирубина в крови. Это может быть расценено как позитивный результат, подтверждающий наличие СЖ. Действие фенобарбитала основано на ферментативной индукции и активации фермента УДФГТ. К манифестации СЖ, вероятно, привел сильный стресс, который испытал больной.

Вывод: наличие у пациентов гемолитической анемии не исключает СЖ, а лишь утяжеляет его течение.

Клинический случай № 4

Учитывая сложность диагностического процесса и наследственный анамнез, мужчина прошел генетическое обследование, которое подтвердило наличие и болезни Вильсона-Коновалова, и СЖ — (ТА)7/(ТА)7. В данном случае имеет место постоянно повышенный уровень билирубина за счет не прямой фракции с повышением содержания их в крови и усилением желтухи в ответ на типичные провоцирующие факторы при СЖ.

Вывод: СЖ может сочетаться с другими наследственными заболеваниями. Так, описаны сочетания СЖ с синдромами Марфана, Элерса-Данло.

Особенности тактики ведения пациентов с СЖ

Таким образом, СЖ — это наследственное нарушение обмена билирубина, своевременное распознавание и коррекция которого имеет существенное значение для пациента. В случаях, представленных нами, для постановки диагноза были использованы известные клинические и лабораторные критерии. Современный этап развития медицины, сделавший возможным объективное подтверждение диагноза СЖ генетическими методами, ставит его диагностику на новую ступень. Из приведенных выше примеров видно, что даже у фенотипически (внешне) здоровых родителей может родиться ребенок с СЖ. Поэтому, если в родословной человека имеются случаи данного заболевания, рекомендуется пройти генетическое обследование на предмет мутации генов, отвечающих за развитие СЖ. По результатам анализов врач-генетик может определить, является ли человек носителем и как будет проходить наследование синдрома.

Учитывая высокую частоту СЖ в популяции, проведение генетического анализа рекомендуется также перед началом лечения с использованием лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическими эффектами. В частности, это позволяет прогнозировать риск осложнений при терапии иринотеканом у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Немедикаментозное лечение и профилактика осложнений СЖ включают устранение факторов риска: ведение правильного образа жизни (отказ от вредных привычек, правильное питание и т.п.), борьбу со стрессами (аутогенные тренировки), повышение иммунитета. Очень важной для пациента является минимизация лекарственных воздействий. В первую очередь это касается приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левометицина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола, диакарба, ментола, а также целого ряда других препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ.

Эпизоды желтухи, как правило, разрешаются самостоятельно, без применения лекарственных средств. Однако, если уровень билирубина превышает 50 мкмоль/л и сопровождается плохим самочувствием, возможен прием фенобарбитала коротким курсом (1,5-2,0 мг/кг, или 30-200 мг/сут в 2 приема в течение 2-4 нед). Фенобарбитал входит в состав таких препаратов, как корвалол, барбовал, валокордин, поэтому часто применяют эти препараты (20-30-40 кап 3 р/сут в течение 1 нед), хотя эффект из-за низкой дозы фенобарбитала отмечается лишь у части пациентов. К индукторам ферментов монооксидантной системы гепатоцитов, кроме фенобарбитала, относят флумецинол, назначаемый в дозе 0,4-0,6 г (4-6 кап) 1 раз в неделю или по 0,1 г 3 раза в день в течение 2-4 нед (в Украине не зарегистрирован). Под влиянием этих препаратов снижается уровень билирубина в крови, исчезают диспепсические явления, но в процессе лечения возникают вялость, сонливость, атаксия. В таких случаях эти лекарственные средства назначают в минимальных дозах перед сном, что позволяет принимать их длительное время.

Выведение прямого билирубина возможно с помощью усиленного диуреза, применения активированного угля или других сорбентов, адсорбирующих билирубин в кишечнике. Посредством фототерапии достигается разрушение непрямого билирубина, фиксированного в тканях, тем самым высвобождаются периферические рецепторы, которые могут связать новые порции билирубина, предотвращая его проникновение через гематоэнцефальный барьер.

Доброкачественность СЖ, состоящая в отсутствии исхода в цирроз печени, не исключает усугубление явлений дисфункции желчевыводительной системы, развитие хронического холецистита и формирование ЖКБ. Это наглядно подтверждается тремя из приведенных клинических случаев. В этой связи пациентам с СЖ в индивидуальном порядке назначают гепатопротекторы — препараты урсодиолевой кислоты (УДХК), фосфолипиды, силибинин, экстракт плодов расторопши пятнистой, экстракт листьев артишока, а также витаминотерапия, особенно витамины группы В.

На наш взгляд, чтобы предотвратить или уменьшить поражение билиарного тракта на фоне СЖ, наиболее целесообразно применение УДХК. Кроме ее известных позитивных эффектов, в эксперименте на крысах было показано, что УДХК способна уменьшать чувствительность нервных клеток к поражающему действию непрямого билирубина. Так, в работе (Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D.Y., 2001) оценивали апоптоз в культуре нервных клеток (нейроны и астроциты) после инкубации с непрямым билирубином без и в присутствии УДХК. В первом варианте было отмечено повышение апоптоза клеток до 7 раз. Присутствие УДХК обеспечило защиту 60% нервных клеток в культуре, уровень апоптоза повысился чуть более 6%. Это актуальный момент, учитывая, что пациенты с СЖ имеют склонность к психосоматическим расстройствам.

УДХК используют в дозе 10-12 мг/кг в сутки. Возможно ее назначение в виде лечебного курса до разрешения процесса, например, устранения билиарного сладжа, профилактическими курсами по 3 мес 2 раза в год (весна-осень), либо в виде постоянного приема профилактической дозы 250 мг/сут однократно вечером.

В заключение необходимо отметить постепенное увеличение среди населения количества скрытых дефектов обмена, которые рано или поздно могут себя проявить. Перед учеными стоит задача создания условий для разумного и в то же время достаточно безопасного вмешательства в материальную основу наследственности с целью исправления таких дефектов. Это направление для будущих исследований.

3