

УДК 616.36-002.12

**Синдром Жильбера****И.А. Шамов**

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Махачкала

**Резюме**

Синдром Жильбера – наследственно обусловленная доброкачественная гипербилирубинемия (желтуха). Слабая осведомленность врачей по синдрому Жильбера часто приводит к некорректному обследованию и лечению больного, возникновению ятрогенных симптомов болезни печени. В настоящее время диагноз синдрома верифицируется молекулярно-генетическим исследованием. Лечение включает в себя щадящий режим питания, физические нагрузки и проведение симптоматической терапии в период усиления желтухи.

**Ключевые слова:** синдром Жильбера, диагностика, лечение.

**Gilbert syndrome****I.A. Shamov**

Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

**Summary**

Gilbert syndrome is a hereditary benign jaundice. The lack of prudence doctors on Gilbert's syndrome often leads to incorrect diagnosis and treatment of the patient, the occurrence of iatrogenic symptoms of liver disease. Currently, a diagnosis of the syndrome is verified molecular-genetic study, which cost quite accessible to patients. Treatment - sparing mode power supply and load, symptomatic in the period of strengthening of jaundice

**Key words:** Gilbert syndrome, diagnostics, treatment.

**Определение.** Синдром Жильбера – доброкачественно протекающее наследственное нарушение обезвреживания в печени непрямого билирубина [4].

**Этиология.** По характеру болезни клиницисты еще давно определили, что это наследственная патология [1]. Подтверждение этому предположению было получено в 1995 году [2]. При секвенировании генов выяснилось, что на 2-й хромосоме имеется точечная мутация, которая и ведет к развитию синдрома [8].

**Распространение.** Данная патология встречается у всех этносов мира, хотя и имеются различия в распространенности. Так, в Европе и США заболевание встречается у 3-7 % популяции, а на Африканском континенте – у 26 %. Распространенность в Дагестане неизвестна, поскольку эпидемиологические исследования по данной патологии не проводились. Встречается болезнь достаточно часто, поскольку под нашим наблюдением находятся 23 больных, выявленных по обращаемости. Мужчины болеют в несколько раз чаще женщин.

**Наследственность.** Показано, что у здоровых людей участок гена, локализованного на 2-й аутоosome и связанного с синдромом Жильбера, имеет

следующую последовательность: а(та)бтаа/а(та)7таа. У больных же имеет место мутация, приводящая к такой ее последовательности: а(та)7таа/а(та)7таа.

В результате этой мутации в ДНК, кодирующей синтез одного из ферментов печени – uridine-diphosphate-glucuronosyltransferase isoform 1A1 (сокращенно UDP-glucuronosyltransferase 1A1 или с аббревиатурой UGT1A1) (более доступное обозначение фермента – глюкуронилтрансфераза), появляется 2 лишних элемента, приводящих к выключению гена. Однако в организме человека, больного синдромом Жильбера, синтез фермента продолжается, что поначалу казалось непонятным. В последующем было установлено, что имеется очень большое количество вариантов (аллелей) гена UGT1A1 и что дефективность части из них снижает синтез фермента, но не прекращает его полностью.

Этот дефект передается по наследству. Передача идет по аутосомно-рецессивному типу. А это означает, что у носителей одного патологического гена (гетерозигот) заболевание не развивается. Но если оба родителя оказываются носителями патологического гена и передают по одному дефектному гену своему ребенку – тот становится гомозиготой и заболевает синдромом Жильбера. Ниже приводится схема наследуемости синдрома (рис. 1).

Есть старая поговорка: «чем дальше в лес, тем больше дров». В последние годы, по мере расшифровки генетических деталей синдрома Жильбера показано, что не все так прямолинейно [2, 8, 9, 11]. Имеются и другие варианты механизмов наследственных нарушений, например, называемых heterozygote missense mutations, при которых могут болеть и гетерозиготы.

**Для корреспонденции:**

Шамов Ибрагим Ахмедханович – лауреат Государственной премии СССР и РД, заслуженный деятель науки Российской Федерации и РД, народный врач РД, эксперт ЮНЕСКО по биоэтике, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: 367029, Махачкала, ул. Ш. Руставели, 53а.

Тел.: (88722) 550331; моб.: 8 988 920303;

E-mail: ibragim\_shamov@mail.ru

Статья поступила 13.04.2015 г., принята к печати 22.05.2015 г.

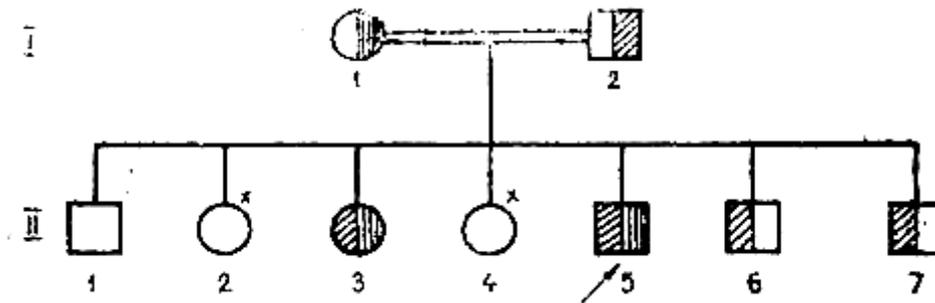


Рис. 1. Схема наследуемости синдрома Жильбера: I. 1 – мать, 2 – отец – оба гетерозиготы, не имеющие симптомов болезни; II. 6 и 7 – дети, унаследовавшие по одному гену (гетерозиготы) – также не имеют симптомов болезни; II. 3 и 5 – дети, унаследовавшие по 2 дефективных гена (гомозиготы) – пациенты с синдромом Жильбера; II. 1, 2, 4 – здоровые дети

#### Фенотипические последствия (патогенез).

При любом наследственном механизме результатом мутации оказывается снижение концентрации вышеуказанного фермента (в тяжелых случаях до 70-80 %).

Этот фермент в здоровом организме превращает образовавшийся при распаде эритроцитов непрямой билирубин в прямой, присоединяя его к глюкуроновой кислоте. Образовавшийся таким образом прямой билирубин попадает в желчь и используется или выводится из организма.

При низком уровне фермента возникают трудности в нормальном течении этого процесса. Большая часть непрямого билирубина не переводится в прямой, не выводится из организма и накапливается в крови в большом количестве. А такое явление чревато для организма последствиями.

В развитии болезни какую-то еще неясную роль играют половые гормоны, ибо болезнь до наступления пубертатного периода не проявляется.

В последние годы установлено интересное явление, объясняющее течение этой болезни, – в виде чередования желтушных периодов с периодами без желтухи. Оказалось, что даже сниженного количества фермента глюкуронилтрансферазы хватает для достаточного связывания и выведения билирубина. Но если организм попадает в неблагоприятные условия, или на него воздействуют неблагоприятные факторы – лекарства, стрессы и т.д., – фермент не справляется со своими функциями и тогда билирубин накапливается в крови и ведет к проявлению желтухи.

**Симптоматика болезни.** У многих людей (до 30 %), гомозиготных по дефектному гену синдрома Жильбера, болезнь протекает бессимптомно. У остальных она проявляется желтухой, степень которой бывает различной. Обращает на себя внимание то, что общее состояние таких больных практически не нарушается. Не зря в старину врачи говорили про таких больных, что «они больше желтушны, чем больны». Несмотря на желтуху, большинство больных чувствуют себя здоровыми. К сожалению, здесь таится одна неприятная для пациентов и врачей особенность.

Дело в том, что врачи, нередко не зная о существовании такого состояния, как синдром Жильбера, выставляют пациентам диагноз гепатита и гоняют по больницам. Такую же роль могут играть и родители или родственники пробандов. Видя, что у больного периодически возникает желтуха, они «поднимают шум», водят такого субъекта по врачам и больницам, пичкают его многочисленными и ненужными лекарствами. В результате действия этих факторов носители синдрома Жильбера становятся больными. Возникает целый ряд симптомов – боли в правом подреберье, плохое общее самочувствие, вздутие живота, тошноты и т.д.

Достаточно часты и могут быть упорными астенические явления: раздражительность, подавленное настроение, депрессия.

Все это – настоящие ятрогении и психосоматическая патология, в возникновении которой есть и вина неквалифицированных врачей.

Как уже отмечалось выше, появлению желтухи способствуют различные факторы. В том числе: простудные и вирусные заболевания, плохое питание, голодание, обезвоживание, прием ряда лекарственных препаратов.

Интересно отметить, что у больных синдромом Жильбера снижается риск развития атеросклеротического поражения сердца [7, 10, 12]. Это явление объясняется тем, что умеренные дозы одной из фракций непрямого билирубина могут действовать как антиоксидант, а это при длительном периодическом воздействии и приводит к вышеуказанному эффекту.

Из отрицательных последствий синдрома Жильбера следует отметить повышение частоты желчнокаменной болезни [5].

**Диагностика.** Диагностика синдрома Жильбера опирается на клинику – наличие умеренно выраженной, доброкачественно протекающей желтухи и выявление при этом повышения непрямого билирубина. Все же одних этих данных недостаточно для верификации диагноза. С этой целью применяют несколько тестов.

1. Тест Petrella. Тест заключается в следующем: утром натощак берут кровь на билирубин, затем пациент голодает и по возможности воз-

держивается от приема жидкости в течение 36 часов [6]. (Мы выше говорили, что и голодание и обезвоживание приводят к обострению этой болезни). В результате, если пациент страдает синдромом Жильбера, в пробе крови, взятой после голодания, уровень непрямого билирубина повышается на 25-35 и выше процентов по отношению к уровню до голодания. Этот тест широко применяется в нашей практике и является достаточно чувствительным.

2. Тест с фенобарбиталом. Натощак берется кровь на билирубин. Назначается фенобарбитал в дозе 3 мг/кг/м.т./сутки в течение 5 дней и повторно берется кровь на билирубин. Фенобарбитал относится к лекарствам, связывающим непрямо билирубин. В результате при этой пробе билирубин в крови снижается, что и подтверждает диагноз [3]. Тест с фенобарбиталом в практике, в том числе и в нашей, применяется редко, из-за сложностей получения фенобарбитала.

В последнее время в практику был внедрен тест с никотиновой кислотой: натощак берется кровь на билирубин, затем пациенту внутривенно вводят от 3 до 5 мл (по массе тела) 1% раствора никотиновой кислоты и через 5 часов повторно берут кровь на билирубин. При наличии синдрома Жильбера билирубин в крови также повышается.

Данный тест также успешно был внедрен в практику нашей кафедры и клиники.

В самые последние годы диагностика опирается уже на молекулярно-генетические исследования. В настоящее время имеется значительное число лабораторий, овладевших молекулярно-генетическим определением маркеров синдрома Жильбера. Этот тест можно считать абсолютно верифицирующим синдром Жильбера. Данным тестом диагноз подтвержден у 15 человек наших больных.

Синдром Жильбера необходимо дифференцировать с рядом болезней, протекающих с желтухой.

Приобретенная гемолитическая анемия легко исключается выявлением у больных синдромом Жильбера нормального количества гемоглобина, отсутствием ретикулоцитоза, нормальной осмотической резистентностью эритроцитов, отрицательной пробой Кумбса.

Вирусные гепатиты исключаются определением соответствующих вирусов или антител к ним. Другие виды гепатитов исключаются на основании легкого течения болезни при синдроме Жильбера, отсутствия увеличения печени и селезенки, а также показателя прямого билирубина, АСТ, АЛТ и альбумина.

Холестаз можно исключить на основе отсутствия повышения щелочной фосфатазы, прямого билирубина и данных УЗИ внутривисцеральных путей.

Синдром Дубина-Джонсона исключается тем, что при нем повышен прямой билирубин.

Самым близким по патогенезу является синдромом Криглер-Нияра, но и он легко дифференцируется тем, что при 1 типе достаточно часто и рано поражается мозг, а при 2 типе – сердце, чего никогда не бывает при синдроме Жильбера.

**Течение.** Как уже упоминалось выше, основным проявлением болезни является желтуха, которая возникает периодически под влиянием различных неблагоприятных, хотя и не всегда видимых, факторов. Характерно, что желтуха обычно держится 10-14 дней, затем сходит на нет до очередного обострения, время наступления которого, к сожалению, невозможно предсказать.

В целом же, даже при наличии диагностических погрешностей и ятрогенных проявлений, длительность жизни таких пациентов не отличается от популяционной.

**Лечение.** Как следует из всего вышесказанного, при своевременной и правильной оценке синдрома желтухи, составляющего главную симптоматику синдрома Жильбера, в проведении особого лечения нет необходимости. Главным лечебным фактором для таких пациентов является ведение здорового образа жизни (ЗОЖ).

Пациентам желательнее категорически избегать вредных привычек – курения и злоупотребления алкоголем, которые могут усугубить течение синдрома.

Нужно соблюдать простые общие правила диеты: кушать все, как и здоровые люди, малыми порциями, не менее 4 раз в сутки, несколько ограничивать жиры, мясные продукты, соль.

Медикаментозное лечение показано не всем пациентам. Там, где желтушность умеренная и билирубин повышен незначительно, можно обойтись вышеуказанными мерами. Все же у ряда больных приходится прибегать к медикаментозным назначениям.

Предлагается следующая схема лечения:

1. Периодически – с 1-го по 10-е (обострения длятся 10-14 дней!) число каждого месяца или в периоды усиления желтухи принимать кордиамин по 30 капель 3 раза в день за 15-20 минут до еды. Кордиамин является одним из нейтральных веществ, который связывает непрямо билирубин, способствует снижению его уровня в крови и выведению из организма.

Таковыми же свойствами обладает, как об этом уже говорилось выше, и фенобарбитал. В литературе этот препарат также рекомендуется при синдроме Жильбера, однако во избежание привыкания к его приему лучше ограничиться кордиамином.

2. Поливитамин аэровит – 1 драже и антиоксидант аевит – 1 капсулу сразу после обеда 1 раз в день – 20 дней приема, 20 дней перерыва – 2-3 курса в год.

3. Лив 52 – по 1 таблетке 3 раза в день, можно до еды – 2 месяца приема, также 2 раза в год. Вместо лив-52 может быть применен урсосан – 3 капсулы по 250 мг сразу после ужина, также 2 ме-

сыца / или: эссенциале, эссливер – по 2 капсулы 2 раза в день во время еды / или: гептрал (адemetионин) – по 800 мг в день.

5. Слепые зондирования: утром натощак выпить 2 стакана горячей (40°C – как горячий чай) минеральной воды и лежать с теплой грелкой на правом боку 2 часа. Процедуру делать 2 раза в неделю периодически.

**СОВЕТЫ:** избегать тяжелых физических нагрузок, по возможности ограничивать прием лекарств, пищу принимать регулярно, 3-4 раза в день, не переедать, не употреблять жирные сорта мяса, вообще несколько ограничивать мясо в пище. Соки, фрукты разрешаются. Нежелательно загорать. Категорически запрещается употребление алкоголя!

### Литература

1. Мамаев С.Н. Генетические аспекты неконъюгированных гипербилирубинемий // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. № 3. С. 28-33.
2. Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C., Gantla S., de Boer A., Oostra B.A., Lindhout D., Tytgat G.N., Jansen P.L., Oude Elferink R.P. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome // *New England Journal of Medicine*. 1995. V. 333, N 18. P. 1171–1175.
3. Carulli N., Ponz de Leon M., Mauro E., Manenti F., Ferrari A. Alteration of drug metabolism in Gilbert's syndrome // *Gut*. 1976. V. 17, N 8. P. 581–587.
4. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale // *Sem. Med.* 1901. N 21. P. 241–243.
5. Del Giudice E.M., Perrotta S., Nobili B., Specchia C., d'Urzo G., Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis // *Blood*. 1999. V. 94, N 7. P. 2259–2262.
6. Gollan J.L., Bateman C., Billing B.H. Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's syndrome // *Gut*. 1976. Vol. 17, N 5. P. 335–340.
7. Harvey S.A., Libor V. Gilbert syndrome, UGT1A1\*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin // *Atherosclerosis*. 2008. V. 198, N 1. P. 1–11.
8. Kohle C., Mohrle B., Munzel P.A., Schwab M., Wernet D., Badary O.A., Bock K.W. Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1\*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6\*2 and UGT1A7\*3) in Caucasians and Egyptians // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 65, N 9. P. 1521–1527.
9. Lin J.P., O'Donnell C.J., Schwaiger J.P. et al. Association between the UGT1A1\*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2006. V. 114, N 14. P. 1476–1481.
10. Novotnic L., Vitek L. Inverse Relationship between Serum Bilirubin and Atherosclerosis in Men: A Meta-Analysis of Published Studies // *Experimental Biology and Medicine*. 2003. V. 228, N 5. P. 568–571.
11. Raijmakers M.T., Jansen P.L., Steegers E.A., Peters W.H. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity, most commonly due to a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene *Journal of Hepatology*. 2000. V. 33, N 3. P. 348–351.
12. Vitek L., Jirsa M., Brodanov M. et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels // *Atherosclerosis*. 2002. V. 160, N 2. P. 449–456.

### References

1. Mamaev S.N. Geneticheskie aspekti necojugirovannich giperbilirubinemii [Genetic aspects of unconjugated hyperbilirubinemia] // *Russian. J. Gastroenterol., hepatol., coloproctol.* 1995. N 3. S. 28-33.
2. Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C., Gantla S., de Boer A., Oostra B.A., Lindhout D., Tytgat G.N., Jansen P.L., Oude Elferink R.P. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome // *New England Journal of Medicine*. 1995. V. 333, N 18. P. 1171–1175.
3. Carulli N., Ponz de Leon M., Mauro E., Manenti F., Ferrari A. Alteration of drug metabolism in Gilbert's syndrome // *Gut*. 1976. V. 17, N 8. p. 581–587.
4. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale // *Sem. Med.* 1901. N 21. P. 241–243.
5. Del Giudice E.M., Perrotta S., Nobili B., Specchia C., d'Urzo G., Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis // *Blood*. 1999. V. 94, N 7. P. 2259–2262.
6. Gollan J.L., Bateman C., Billing B.H. Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's syndrome // *Gut*. 1976. Vol. 17, N 5. P. 335–340.
7. Harvey S.A., Libor V. Gilbert syndrome, UGT1A1\*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin // *Atherosclerosis*. 2008. V. 198, N 1. P. 1–11.
8. Kohle C., Mohrle B., Munzel P.A., Schwab M., Wernet D., Badary O.A., Bock K.W. Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1\*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6\*2 and UGT1A7\*3) in Caucasians and Egyptians // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 65, N 9. P. 1521–1527.
9. Lin J.P., O'Donnell C.J., Schwaiger J.P. et al. Association between the UGT1A1\*28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2006. V. 114, N 14. P. 1476–1481.
10. Novotnic L., Vitek L. Inverse Relationship between Serum Bilirubin and Atherosclerosis in Men: A Meta-Analysis of Published Studies // *Experimental Biology and Medicine*. 2003. V. 228, N 5. P. 568–571.
11. Raijmakers M.T., Jansen P.L., Steegers E.A., Peters W.H. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity, most commonly due to a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene *Journal of Hepatology*. 2000. V. 33, N 3. P. 348–351.
12. Vitek L., Jirsa M., Brodanov M. et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels // *Atherosclerosis*. 2002. V. 160, N 2. P. 449–456.