

«Темная и светлая стороны» синдрома Жильбера



Проф. Плотникова Е.Ю.

Материал, представленный в презентации, отражен в обзорной статье:

Плотникова Е.Ю. Может ли синдром Жильбера защитить от болезней сердца и ожирения – что скрывается за доброкачественной гипербилирубинемией.

**Практикующий терапевт. 2024; 1
<https://e.gp-practice.ru/1065450>**

La cholemie simple familiale

- С 1900 года для этого клинического состояния было предложено множество названий:
 - ❖ перемежающаяся желтуха юношей
 - ❖ наследственная негемолитическая билирубинемия
 - ❖ семейная негемолитическая желтуха
 - ❖ конституциональная дисфункция печени
- От всех этих названий сегодня уже отказались, а **синдром Жильбера** (или **доброкачественная гипербилирубинемия**) – единственное название, которое используется для этого состояния.

Физиологические пределы сывороточного билирубина

- **Общий билирубин (bilT) в плазме крови составляет 8,6-20,4 мкмоль/л**

Он состоит из

- **непрямого, или свободного, билирубина (норма до 15,5 мкмоль/л или до 75% от количества общего билирубина)**
- **прямого или связанного (до 5 мкмоль/л, что составляет не более 25%)**

Синдром Жильбера

- Синдром Жильбера в популяции диагностируется у 2,5%-10% человек
- Молекулярная основа синдрома Жильбера – **нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, которая опосредуется печеночным ферментом – билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1**
- В результате образуется **диглюкуронид билирубина**

Синдром Жильбера

- **специфические мутации в гене UGT1A1 ответственны за проявление легкой неконъюгированной хронической гипербилирубинемии**
- **у большинства европеоидов связан с полиморфизмом UGT1A1*28, существенно снижающим глюкуронозилирование билирубина**
- **частота генотипа UGT1A1*28 сопоставима у мужчин и женщин**
- **является фенотипическим диагнозом, а гомозиготность UGT1A1*28 является лишь предрасполагающим фактором**

Диагностика синдрома Жильбера

- У лиц с изолированной бессимптомной неконъюгированной гипербилирубинемией (обычно 17–70 мкмоль/л [1–4 мг/дл]) необходимо тщательно собрать анамнез, включая анализ предыдущих лабораторных записей (часто показывающих периодическую неконъюгированную гипербилирубинемию), применение ксенобиотиков и семейный анамнез (синдром Жильбера часто встречается у членов семьи)
- Исследование общего анализа крови (явный гемолиз исключается при количестве ретикулоцитов $< 1,5\%$ и отрицательном тесте Кумбса), активности ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза)
- Лучевое исследование печени в отдельных случаях, когда сосуществуют структурные заболевания печени или спленомегалия (возможная причина гемолиза)

Диагностика синдрома Жильбера

- При нормальных результатах обследования, следует повторно обследовать пациента через 6–12 месяцев, если не появляются ни симптомы поражения печени, ни новые гематологические или биохимические отклонения, ставят диагноз синдрома Жильбера
- Тесты, используемые в прошлом для диагностики синдрома Жильбера, такие как тощачовые, применение никотиновой кислоты, фенобарбитала, рифампицина в настоящее время считаются устаревшими
- Биопсия печени не требуется
- Генетическое тестирование предназначено для дифференциальной диагностики синдрома Жильбера с синдромом Криглера-Найяра 2 типа (более тяжелая наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия [>100 мкмоль/л/6 мг/дл]), что важно для семейного консультирования или при рассмотрении возможности лечения

«Темная сторона» синдрома Жильбера

- Усталость, астения и различные нечетко определенные диспептические жалобы, приписываемые синдрому Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, в этих случаях необходима правильная оценка возможных причин**
- Наряду с увеличением распространенности пигментной желчнокаменной болезни при синдроме Жильбера, также повышается риск токсичности некоторых медикаментов**

Ксенобиотики, усиливающие гипербилирубинемию при синдроме Жильбера

факторы, которые подавляют экспрессию гена UGT1A1 или действуют как субстраты, конкурирующие с билирубином за фермент билирубин-УДФ- глюкуронозилтрансфераза 1A1 :

- противораковые препараты (иринотекан), противовирусные средства (атазанавир, индинавир), ингибиторы тирозинкиназы (рагорафениб, сорафениб, лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб, пазопаниб), НПВП (диклофенак, кеторолак), статины (симвастатин, аторвастатин, церивастатин), другие гиполипидемические средства (эзетимиб), ацетаминофен, оксазепам, лоразепам, этинилэстрадиол, циклоспорин А, рифампицин, бупренорфин, тоцилизумаб, траниласт, ламотриджин, парацетамол, толбутамид, урсодезоксихолевая кислота**
- природные соединения, такие как, силимариновые флавонолигнаны, кверцетин, галлат эпигаллокатехина, эхинацея, пальметто сереноя, японские и китайские травы (кампо, дайо, канзо, кайхи или огон), валериана, экстракты хмеля**

«Светлая сторона» синдрома Жильбера

небольшое повышение уровня билирубина в сыворотке,
гораздо шире и коморбидно с большинством «болезней
цивилизации»

❑ **метаболические**

- избыточный вес и ожирение,
- метаболический синдром,
- неалкогольная жировая болезнь печени,
- диабет
- онкологические

❑ **воспалительные, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания**

- воспалительные заболевания кишечника,
- системная красная волчанка,
- ревматоидный артрит,
- псориаз,
- шизофрения,
- рассеянный склероз,
- остеопороз
- преэклампсия



«Светлая сторона» синдрома Жильбера

- **Лица с синдромом Жильбера в более молодой возрастной группе имеют более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с контрольной группой (22,5 против 23,5 кг/м²), разница в старшей возрастной группе намного выше (23,8 против 27,2 кг/м²)**
- **Отмечается снижение общей смертности и увеличение продолжительности жизни людей с синдромом Жильбера**
- **Люди с синдромом Жильбера имеют более высокий уровень гемоглобина и более низкие маркеры активации иммунной системы, такие как лейкоциты и тромбоциты; все факторы, которые могут способствовать лучшей переносимости напряженных физических упражнений**
- **Синдром Жильбера чаще встречается среди элитных спортсменов, которые обычно имеют более высокие концентрации билирубина в сыворотке крови по сравнению с населением в целом, предрасполагая их к лучшей физической работоспособности**

Лечение и прогноз

- Полноценное, калорийное питание с достаточным содержанием жиров.
- Запрещается употребление алкоголя, следует избегать эмоциональных и физических перегрузок, а также приема лекарственных препаратов, способных индуцировать желтуху.
- При частых эпизодах гипербилирубинемии для лечения больных с синдромом Жильбера применяют фенобарбитал, который назначают по 0,05-0,1 г 2-3 раза в день в течение 1-2 недели.
- Фенобарбитал входит в состав комбинированных препаратов Корвалола и Валокордина, их можно применять по 20-25 капель 3 раза в сутки до снижения уровня непрямого билирубина. Обычно через 7-10 дней уровень билирубина в крови снижается до нормы
- Кордиамин по 30-40 капель 2-3 в сутки на протяжении недели.

Желтуха при синдроме Жильбера не повреждает печень и не вызывает осложнений, поэтому специального лечения не существует. Большинство людей справляются с этим заболеванием, проявляя особую заботу о себе во время болезни или стресса, чтобы их организм мог быстрее восстановиться. Эпизоды желтухи обычно кратковременны и не увеличивают риск других серьезных заболеваний.

