



Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Лёкий С.В., Яцышина Д.В. Синдром Жильбера — новое об известной болезни. — Текст : электронный // StatusPraesens. Педиатрия. — 2024. — №12 (117). — С. 9–12. — URL: <https://praesens.ru/zhurna/elektronnyy-zhurna/sp-ped/>.



© Kaipungjai / Коллекция/Stock

лечению не подлежит!

Синдром Жильбера — новое об известной болезни



Авторы: Сергей Витальевич Лёкий, StatusPraesens (Екатеринбург), Дарья Владимировна Яцышина, StatusPraesens (Москва)

В 1931 году французский врач Огюстен Николя Жильбер (Augustin Nicolas Gilbert) описал состояние, названное впоследствии в его честь синдромом Жильбера (СЖ). Заболевание сопровождается гипербилирубинемия (ГБЕ) без гемолиза, повреждений печени и жёлчных протоков¹.

Долго полагали, что, помимо незначительного повышения концентрации билирубина (БР) в крови и лёгкой иктеричности, другие симптомы отсутствуют и СЖ в целом **не ухудшает самочувствие**. Однако результаты недавних научных работ демонстрируют, что у СЖ есть некая двуликость: с одной стороны, он, как и любое другое заболевание, «бьёт» по здоровью, а с другой — может даже принести определённую пользу обладателю².

Синтез БР происходит при **катаболизме** гемоглобина и других железосодержащих белков, поэтому его исторически считали «**токсичным отходом**»³. В высоких концентрациях БР чрезвычайно опасен, поскольку служит причиной тяжёлых повреждений головного мозга. Однако **умеренно повышенный** БР может быть даже полезен в аспекте борьбы с «болезнями цивилизации».

вышенная концентрация **прямой фракции** жёлчного пигмента в крови: конъюгированная или прямая ГБЕ. Противоположную ей — **неконъюгированную** ГБЕ — наблюдают при усиленном образовании БР или в случае ухудшения его захвата гепатоцитами из-за хронических заболеваний и токсического поражения паренхимы печени^{4,5}. Ещё одна причина — нарушение **опосредованного ферментами** связывания БР с глюкуроновой кислотой в гепатоцитах, обычно вызванное генетическими полиморфизмами.

Именно последний механизм лежит в основе СЖ. Для этого состояния, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу, характерны мутации гена *UGT1A1*. Он кодирует фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФГТ), необходимую **для конъюгации БР**. Описано более 150 изменений *UGT1A1*, примерно 90% из них — увеличение количества тимин-адениновых (ТА) пар в промоторной части гена.

В целом таких ТА-последовательностей насчитывают от пяти до

Изучаем гены

Печень выводит БР с жёлчью в кишечник для элиминации из организма*. Результат сбоя в этом процессе — по-

* Об обмене билирубина, видах гипербилирубинемии и связанных с ней заболеваниях читайте здесь: Лёкий С.В. Билирубин и заболевания, связанные с нарушением его обмена в организме. — Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. 2024. №9 (114). С. 18–22. — URL: <https://praesens.ru/zurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.

восьми, варианты носительства подразделяют на гомо- и гетерозиготный. К примеру, в первом случае могут быть расположены пять ТА-повторов в одном аллеле и пять в другом (5/5), а во втором — шесть и семь соответственно (6/7). Вариант с нормальной активностью УДФФГТ содержит шесть ТА-пар (6/6), а самый частый, ассоциированный с СЖ, — семь (7/7)⁶.

Суть мутации в том, что изменение количества повторов влечёт за собой **снижение активности УДФФГТ**⁷. Так, по сравнению с генотипом 6/6 для варианта 6/7 эффективность работы фермента составляет 80%, и лишь 50% — для 7/7⁸. Однако клинический результат носительства мутации **нельзя предсказать**, просто опираясь на вид полиморфизма. Ген *UGT1A1* не обладает полной пенетрантностью, и это обстоятельство нужно обязательно учитывать. На итог влияют факторы внешней среды, кроме того, он сильно зависит от взаимодействия с другими генами⁹.

Именно поэтому **не у всех людей** с патологическим полиморфизмом есть характерные симптомы¹⁰, а распространённость СЖ сильно варьирует в разных исследованиях — от 3 до 16%.^{11,12} В недавнем анализе баз данных повышенный уровень БР зарегистрирован только у 3% пациентов с гомозиготной мутацией *UGT1A1*¹³. На фенотипические проявления влияют пол, возраст, этническая принадлежность, уровень физической активности и другие параметры.

[Зачастую людям с СЖ не нужно лечение, но они должны быть осведомлены о вызывающих желтуху факторах и вероятных побочных действиях лекарств.]

Существует ещё ряд мутаций *UGT1A1*, при которых фермент **отсутствует полностью** (синдром Криглера–Найара I, КН I) или его уровень менее 10% (Криглера–Найара II, КН II)¹⁴. Частота их встречаемости — примерно один случай на 1 млн живорождений. Для КН I характерны тяжёлая ГБЕ с рождения и отсутствие эффекта от фенобарбитала (в отличие от КН II). При КН II концентрация БР составляет 200–350 мкмоль/л, что и помогает дифференцировать этот тип от СЖ (выделяют промежуточные варианты между КН I и СЖ). Для последнего уровень БР обычно ниже 85 мкмоль/л, а ГБЕ **преходящая**, то есть не требует никакой терапии.

Гены генами, но диагноз клинический

В ближайший период после рождения наиболее вероятные виды желтухи — неонатальная и грудного молока. Обе — частый повод обращения к врачу¹⁵. В чуть более трети случаев этиология ГБЕ **неизвестна** — важно при этом исключить билиарную атрезию, гемолитическую болезнь новорождённых, другие гемолитические анемии, дисфункцию печени.

Непрямая или смешанная ГБЕ заставляет в числе причин **предполагать СЖ**, но рассматривать его следует только при сохранении повышенного уровня БР **дольше 2 мес**¹⁶. В этом случае нужен тщательный сбор семейного анамнеза, и при подозрении на наличие СЖ у ближайших родственников **можно предложить** генетическое обследование ребёнка¹⁷.

Впрочем, СЖ выявляют в основном в подростковом возрасте¹² при измерении уровня БР в ходе обследования и лечения по **иным поводам** или из-за появления характерных симптомов. Особенность СЖ — ГБЕ с ростом **общего БР** преимущественно до 85 мкмоль/л с преобладанием непрямой фракции при нормальных значениях печёночных ферментов. Обычно за точку отсечения общего БР от нормы принимают 17,1 мкмоль/л⁹.

Клиническое проявление СЖ — **периодическое пожелтение кожи** и склер без кожного зуда. Редко СЖ сопровождаются недомогание, слабость, потеря аппетита, дискомфорт в животе, гриппоподобные симптомы, тошнота, рвота, трудности с концентрацией внимания, потоотделение, беспокойство, сердцебиение⁶.

В ходе диагностики изучают семейный анамнез и результаты измерений уровня БР, выполненных в прошлом, выясняют, принимает ли пациент препараты, требующие глюкуронирования (толбутамид, иринотекан, рифамицин и др.)¹⁸. СЖ — **диагноз исключения**, а значит, необходимо удостовериться, что других причин ГБЕ нет: вирусного, метаболического, аутоиммунного поражения печени^{19,20}, а также гемолиза (количество ретикулоцитов <1,5%, отрицательный тест Кумбса). Важно акцентировать внимание, что к генотипированию *UGT1A1* и биопсии печени в рутинной практике прибегают редко (в основном когда диагноз СЖ сомнителен)⁹. Если последнюю выполняют, в случае СЖ обнаруживают неспецифический пигмент липофусцин в гепатоцитах или нормальную гистологическую картину²¹.

Когда иные причины ГБЕ исключили, в дальнейшем необходимы **повторные измерения** уровня БР в течение 1–2 лет с **интервалом 6 мес**. Для СЖ характерны колебания концентрации жёлчного пигмента при чрезмерных физических нагрузках, стрессах, инфекционных заболеваниях, погрешностях в питании и т.д. Если при этом новых гематологических или биохимических отклонений нет, диагноз СЖ подтверждают.

Люди с СЖ **не требуют лечения**: периодические повышения уровня БР не вызывают серьёзных негативных последствий¹⁰. Родители и дети должны быть осведомлены о факторах, вызывающих желтуху, а также о вероятных побочных действиях и особенностях применения ряда препаратов²².

Безобиден или кажется?

Во многих странах СЖ **игнорируют** в качестве нозологической единицы, так как долгое время его описывали как расстройство **без значимых последствий**. Возможно, для большинства пациентов это так, однако существуют работы, **демонстрирующие обратное**.

Исследователи из Египта установили: в сравнении со здоровыми люди с СЖ во время эпизодов желтухи демонстрируют **значимые различия** в жизненной силе, социальной активности, эмоциональном и общем состоянии, а также в уровне

беспокойства⁶. Для этой цели авторы использовали вторую версию опросника Short Form-36* и опросник для оценки качества жизни у пациентов с хроническим заболеванием печени (chronic liver disease questionnaire)^{23,24}.

Примерно 50% включённых в исследование людей с СЖ, помимо эпизодов желтушности кожи, отмечали проявления **диспепсии**, вызывающей эмоциональный и физический дискомфорт. Остальные участники, у которых повышенный БР был единственным симптомом, переносили в год **от одного до пяти эпизодов ГБЕ**. В сравнении с людьми из контрольной группы у субъектов с СЖ также выявили значительное снижение в крови уровня фолатов и метаболитов витамина D, повышенную частоту целиакии и непереносимости лактозы ($p=0,0391$). Стоит отметить ещё один результат этой работы — при первом проявлении желтухи правильный диагноз установили только 25% опрошенных, что демонстрирует **низкую осведомлённость** врачей относительно СЖ.

В другом крупном исследовании (более 450 тыс. образцов, взятых из биобанка Великобритании) специалисты заключили, что у людей с СЖ выше вероятность **розового лишая** (ОШ 1,47; ДИ 95% 1,27–1,69, $p=1,28 \times 10^{-7}$)¹³. Однако, вероятно, самый большой риск для обладателей СЖ — возможная **токсичность веществ**, в метаболизме которых участвует УДФГТ, включая лекарственные препараты²⁵. Типичные представители — иринотекан (ингибитор топоизомеразы 1, используемый при раке толстой кишки) и атазанавир (противовирусное средство для лечения ВИЧ-инфекции). В ряде стран перед их назначением **необходимо генотипирование UGT1A1**²⁶. Схожие опасения должны возникать при использовании средств для лечения гепатита С²⁷. Кроме того, у людей с СЖ **нарушен клиренс** урсодезоксихолевой кислоты и противо-диабетического толбутамида²⁸.

На светлой стороне

Некоторые исследования привлекают внимание к рискам СЖ, однако в основном новый этап интереса к нему вызван возможным **позитивным эффектом** умеренной ГБЕ на здоровье, а БР

Высыпаться и не голодать

Если не брать в расчёт риск нарушения биотрансформации ксенобиотиков, пока нет оснований называть людей с СЖ пациентами. Однако очевидно, что существуют факторы, **провоцирующие приступы ГБЕ**, — носителям синдрома следует о них знать. В числе лидирующих триггеров желтухи — лихорадка, инфекционные заболевания, менструация, высокоинтенсивные физические нагрузки (футбол, тяжёлая атлетика и др.), гемолиз^{**}. **Резкое снижение** калорийности рациона до 400 ккал/сут вызывает 2–3-кратное повышение БР. Такой же эффект имеет нормокалорийная диета без липидов. Это может иметь значение при периперационном голодании, а под особой угрозой **«хужеюшие» подростки** и люди, соблюдающие пост.

К дополнительным факторам ГБЕ относят операции, недосып, стресс, беременность, обезвоживание. О наличии СЖ у пациентов следует знать **перед хирургическими вмешательствами**: галотан, тиопентал, кетамин и ацетаминофен ухудшают ГБЕ, изофлуран, пропофол и ремифентанил — нет. **Снижает выраженность ГБЕ** употребление цитрусовых, рутовых и зонтичных растений (в их числе — морковь, сельдерей), крестоцветных овощей (брокколи, цветная и краснокочанная капуста, редис), для последних имеет значение количество — две порции в день лучше одной⁸.

** У некоторых людей с СЖ наблюдают уменьшение продолжительности жизни эритроцитов. Это может дополнительно отягощать состояние и усиливать ГБЕ — в дополнение к полиморфизму UGT1A1²⁹.

рассматривают как протективное вещество. В качестве лиганда он запускает реакции, улучшающие состояние при резистентности к инсулину и ожирении, участвует в бета-окислении жирных кислот³. Как результат, незначительно повышенный БР демонстрирует **защитные свойства**, тогда как слабое снижение концентрации **коррелирует с большей частотой** сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний³⁰, поражениями белого вещества головного мозга³¹.

Больше всего **положительных эффектов** БР связывают с защитой от атеросклероза³². Кроме того, спектр благотворного действия охватывает другие **«болезни цивилизации»**: от ожирения и сахарного диабета до ревматоидного артрита и остеопороза³³. Любопытно, но некоторые исследователи демонстрируют, что у людей с СЖ **выше работоспособность**, ниже маркёры воспаления, продемонстрировано также позитивное влияние на здоровье при COVID-19³⁴, у детей — на рецидивирующие хрипы и бронхиальную астму³⁵.

С другой стороны, авторы другого исследования ($n=138\ 125$) не обнаружили статистически значимой связи между незначительно повышенным уровнем БР и 45 заболеваниями³⁶. Не-

смотря на данные о позитивном влиянии на липидный обмен, при **выраженном ожирении** БР не оказывает положительного влияния на метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени³⁷. Таким образом, пока **сложно говорить** о повышенном уровне пигмента как о «лекарстве»³⁸, тем не менее идёт поиск путей **умеренного увеличения** его концентрации в крови для имитации состояния СЖ и оценке влияния такового на организм^{39,40}.



Повышение БР при СЖ **относительно безвредно** и, возможно, приносит пользу для здоровья в долгосрочной перспективе. Клиницистам следует информировать родителей и детей, что СЖ не представляет опасности и **не требует лечения**, однако важно знать и стараться предотвращать влияние триггеров, способных вызвать эпизоды ГБЕ. **SP**

* Специальный опросник для оценки общего благополучия и удовлетворённости жизнью, связанных со здоровьем.

Литература и источники

1. Vukovic M., Radlovic N., Lekovic Z. et al. UGT1A1 (TA)n promoter genotype: diagnostic and population pharmacogenetic marker in Serbia // *Balkan J. Med. Genet.* 2018. Vol. 21. №1. P. 59–68. [PMID: 30425912]
2. Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. №8. P. 1094–1102. [PMID: 28004508]
3. Creeden J.F., Gordon D.M., Stec D.E., Hinds T.D. Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 320. №2. P. 191–207. [PMID: 33284088]
4. Singh A., Koritala T., Jialal I. Unconjugated hyperbilirubinemia // *StatPearls. Treasure Island, FL.: StatPearls publishing, 2024.* [PMID: 31747203]
5. Philippart M., Mesland J.B., Haufroid V. et al. Unconjugated hyperbilirubinemia in acetaminophen-related acute liver failure // *Am. J. Case Rep.* 2024. Vol. 25. P. e942703. [PMID: 38514990]
6. Kamal S., Abdelhakam S., Ghoraba D. et al. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: A longitudinal study // *BMC Gastroenterol.* 2019. Vol. 19. №1. P. 22. [PMID: 30717703]
7. Memon N., Weinberger B.I., Hegyi T., Aleksunes L.M. Inherited disorders of bilirubin clearance // *Pediatr. Res.* 2016. Vol. 79. №3. P. 378–386. [PMID: 26595536]
8. Goluch Z., Wierzbicka-Rucińska A., Książek E. Nutrition in Gilbert's syndrome: A systematic review of clinical trials according to the PRISMA statement // *Nutrients.* 2024. Vol. 16. №14. P. 2247. [PMID: 39064690]
9. Vitek L., Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited // *J. Hepatol.* 2023. Vol. 79. №4. P. 1049–1055. [PMID: 37390966]
10. Grant L.M., Faust T.W., Chandrasekar V.T., John S. Gilbert syndrome // *StatPearls. Treasure Island, FL.: StatPearls publishing, 2024.* [PMID: 29262099]
11. Wisnumurti D.A., Sribudiani Y., Porsch R.M. et al. UGT1A1 genetic variations and a haplotype associated with neonatal hyperbilirubinemia in Indonesian population // *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 9425843. [PMID: 29607327]
12. Wagner K.H., Shiels R.G., Lang C.A. et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018. Vol. 55. №2. P. 129–139. [PMID: 29390925]
13. Hamilton F.W., Abeysekera K., Hamilton W., Timpson N.J. Effect of bilirubin and Gilbert syndrome on health: Cohort analysis of observational, genetic, and Mendelian randomisation associations // *BMJ Med.* 2023. Vol. 2. №1. P. e000467. [PMID: 37456363]
14. Cozzi L., Nuti F., Degraffi I. et al. Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity // *Ital. J. Pediatr.* 2022. Vol. 48. №1. P. 59. [PMID: 35436954]
15. Olusanya B.O., Kaplan M., Hansen T.W.R. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective // *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018. Vol. 2. №8. P. 610–620. [PMID: 30119720]
16. Flaherman V.J., Maisels M.J. Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation: ABM clinical protocol №22. Revised 2017 // *Academy of breastfeeding medicine // Breastfeed. Med.* 2017. Vol. 12. №5. P. 250–257. [PMID: 29624434]
17. Strobl F., Theurich M.A. Prolonged jaundice in a premature breastfed infant with Gilbert's syndrome // *J. Hum. Lact.* 2024. Vol. 40. №2. P. 270–275. [PMID: 38334089]
18. Ramakrishnan N., Bittar K., Jialal I. Impaired bilirubin conjugation // *StatPearls. Treasure Island, FL.: StatPearls publishing, 2024.* [PMID: 29494090]
19. VanWagner L.B., Green R.M. Evaluating elevated bilirubin levels in asymptomatic adults // *JAMA.* 2015. Vol. 313. №5. P. 516–517. [PMID: 25647209]
20. Patel D., McAllister S.L., Teckman J.H. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 6. P. 23. [PMID: 33824927]
21. Fischer H.P., Goltz D. Autoimmune liver diseases // *Pathologie.* 2020. Vol. 41. №5. P. 444–456. [PMID: 32749523]
22. Çağan Appak Y., Aksoy B., Özyılmaz B. et al. Gilbert syndrome and genetic findings in children: A Tertiary-Center experience from Turkey // *Turk. Arch. Pediatr.* 2022. Vol. 57. №3. P. 295–299. [PMID: 35781232]
23. Quality of life questionnaire (SF-36v2 health survey). — URL: https://repository.niddk.nih.gov/media/studies/halt_pkd_a/Forms/F038%20Quality%20of%20Life.pdf.
24. Sobhonslidsuk A., Silpakit C., Kongsakon R. et al. Chronic liver disease questionnaire: translation and validation in Thais // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10. №13. P. 1954–1957. [PMID: 15222044]
25. Vitek L., Bellarosa C., Tiribelli C. Induction of mild hyperbilirubinemia: hype or real therapeutic opportunity? // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 106. №3. P. 568–575. [PMID: 30588615]
26. Hulshof E.C., Deenen M.J., Nijenhuis M. et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan // *Eur. J. Hum. Genet.* 2023. Vol. 31. №9. P. 982–987. [PMID: 36443464]
27. Lv X., Xia Y., Finel M. et al. Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors // *Acta Pharm. Sin. B.* 2019. Vol. 9. №2. P. 258–278. [PMID: 30972276]
28. Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors // *Annu. Rev. Nutr.* 2019. Vol. 39. P. 175–200. [PMID: 31018107]
29. Kang L.L., Ma Y.J., Zhang H.D. Carbon monoxide breath test assessment of mild hemolysis in Gilbert's syndrome // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99. №7. P. e19109. [PMID: 32049823]
30. Hinds T.D. Jr., Stec D.E. Bilirubin, a cardiometabolic signaling molecule // *Hypertension.* 2018. Vol. 72. №4. P. 788–795. [PMID: 30354722]
31. Higuchi S., Kabeya Y., Uchida J. et al. Low bilirubin levels indicate a high risk of cerebral deep white matter lesions in apparently healthy subjects // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. №1. P. 6473. [PMID: 29691467]
32. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases // *Physiol. Res.* 2017. Vol. 66. Suppl. 1. P. 11–20. [PMID: 28379026]
33. Vitek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. Vol. 672. P. 108062. [PMID: 31376369]
34. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Abdullah S.M. et al. Case report: Hyperbilirubinemia in Gilbert syndrome attenuates Covid-19-induced metabolic disturbances // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. P. 642181. [PMID: 33681310]
35. Turi K.N., McKenna C., Gebretsadiq T. et al. Unconjugated bilirubin is associated with protection from early-life wheeze and childhood asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol. 148. №1. P. 128–138. [PMID: 33434532]
36. Poynard T., Deckmyn O., Peta V. et al. Clinical and genetic definition of serum bilirubin levels for the diagnosis of Gilbert syndrome and hypobilirubinemia // *Hepatology.* 2023. Vol. 7. №10. P. e0245. [PMID: 37738404]
37. Bellarosa C., Bedogni G., Bianco A. et al. Association of serum bilirubin level with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study of 1672 obese children // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10. №13. P. 2812. [PMID: 34202304]
38. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* // 2021. №320. P. 191–207. [PMID: 33284088]
39. Vitek L., Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited // *J. Hepatol.* 2023. №79. P. 1049–1055. [PMID: 37390966]
40. Adin CA. Bilirubin as a Therapeutic Molecule: Challenges and Opportunities // *Antioxidants (Basel).* 2021. №10. P. 1536. [PMID: 34679671]