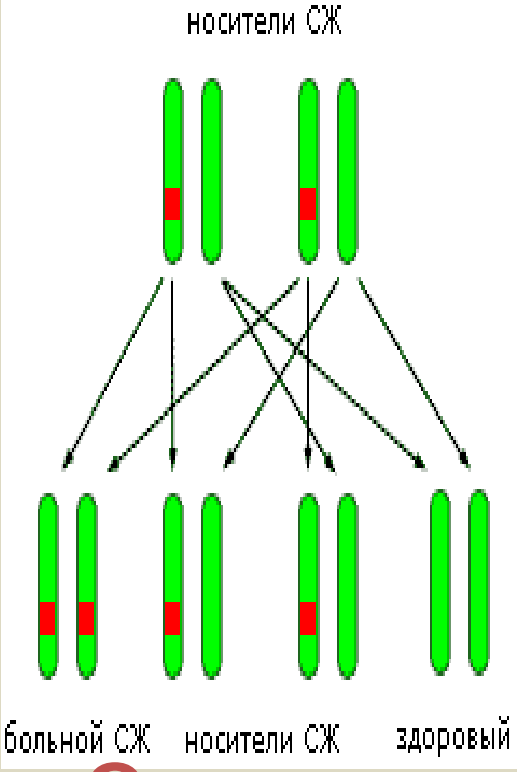
Болезнь (синдром) Жильбера



Синдром Жильбера

- 1901 г. – А. Жильбер:
«простая семейная холемия»
- Наследственное нарушение обмена билирубина (недостаточное глюкоронирование) с развитием неконьюгированной гипербилирубинемии (аутосомно-рециссивный тип)
- Манифестирует у подростков в период препубертата и пубертата
- Мужчины болеют в 3-4 раза чаще

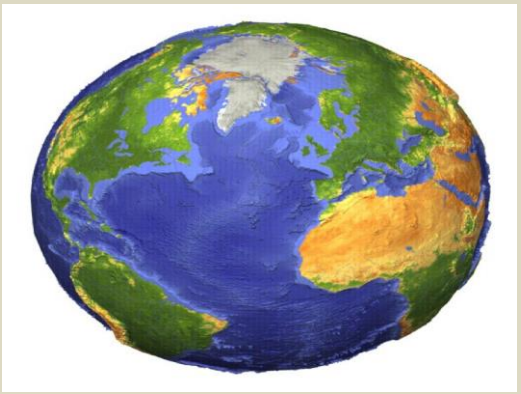




Как часто встречается?

Распространённость синдрома Жильбера

7-10% населения Земли



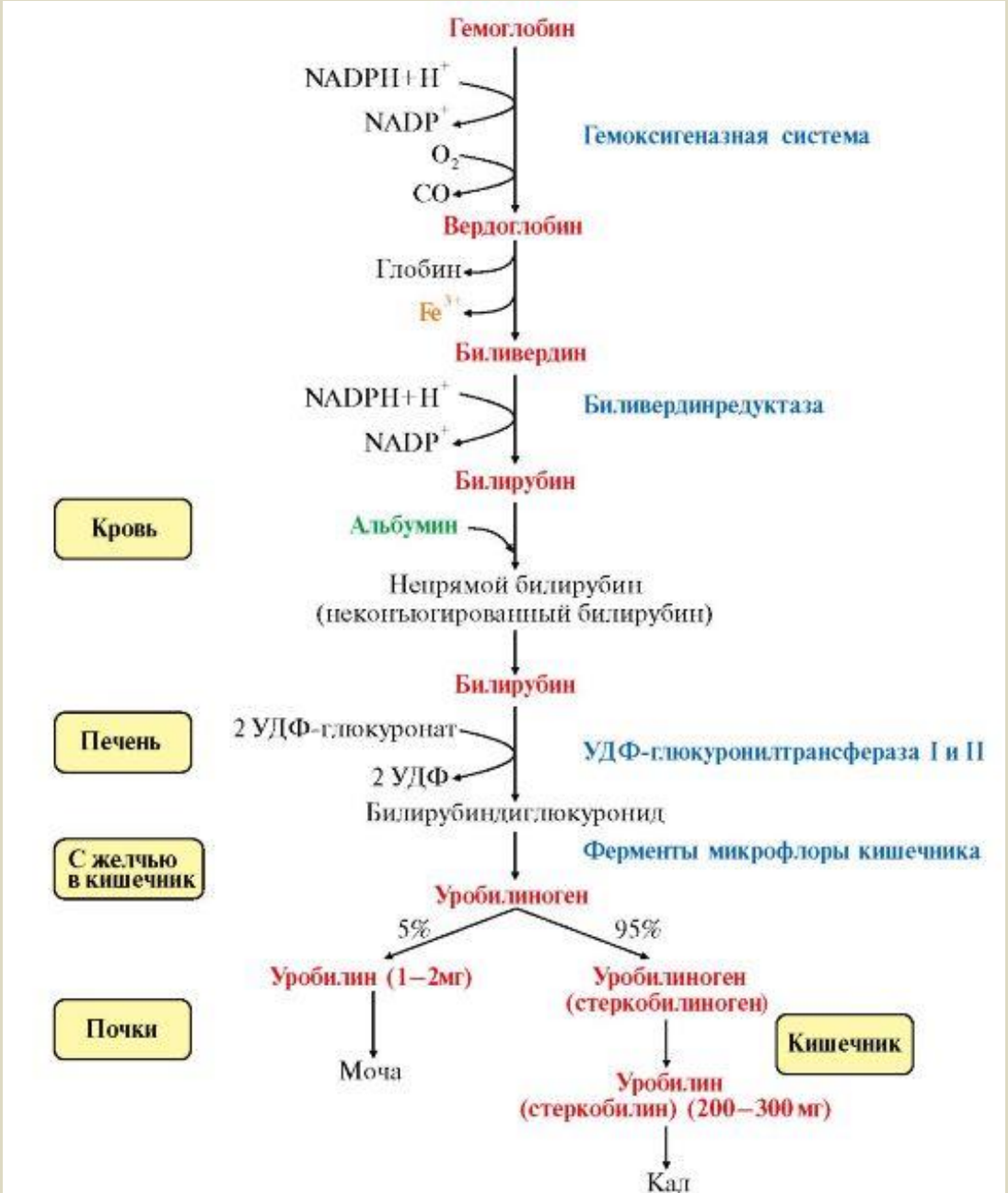
Европейская и азиатская популяция 3-9%

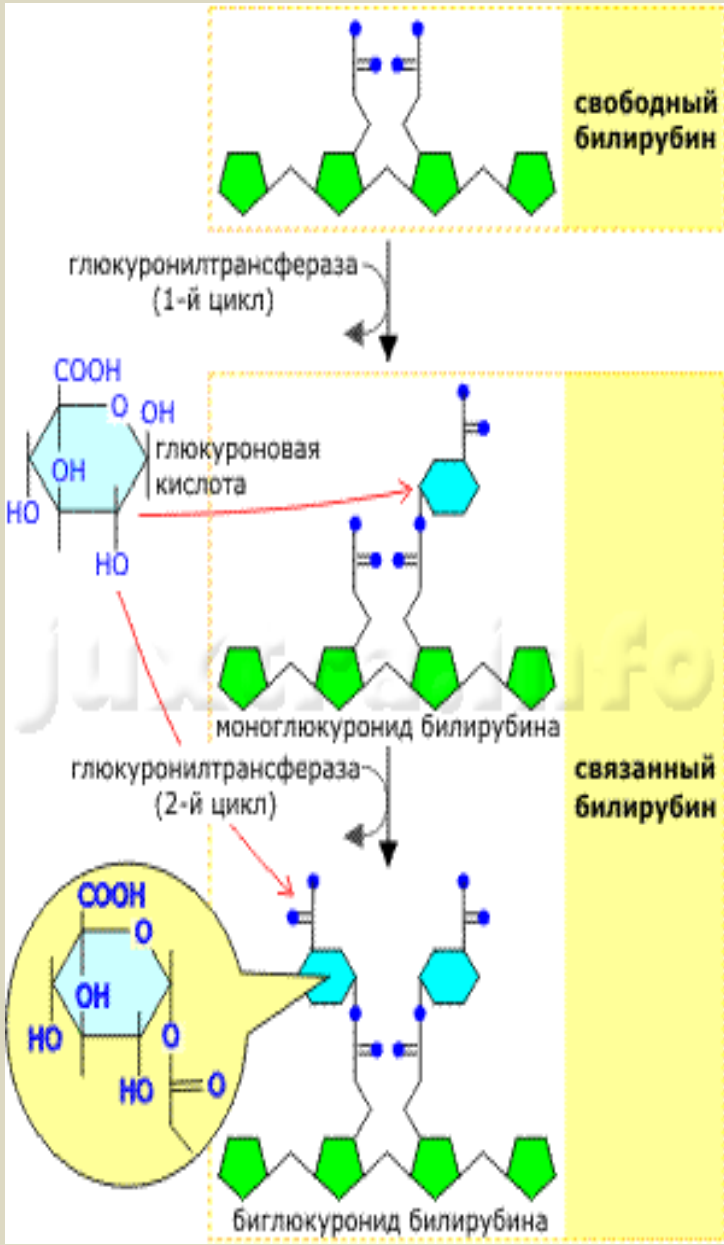


Африканская популяция до 25-36%



Обмен билирубина в норме





Непрямой билирубин: вред и польза?

- Непрямой билирубин - липофильный, токсичный для нервной системы, не способен экскретироваться с почками.
- В последние годы изучается его протективная роль в отношении сердечно-сосудистых (атеросклероз), аутоиммунных (болезнь Крона), онкологических заболеваний (рак толстой кишки) и сахарном диабете (в отношении микроангиопатии)

-Непрямой билирубин стимулирует апоптоз клеток колоректального рака in vitro

-Обладает антиоксидантным действием

Zucker S.D., Horn P.S., 2004, Vitek L., Jirsa M., 2002, Lin J.P. 2006, Bulmera A.C., 2008, Maeda Y., 2010

Причина непрямой гипербилирубинемии при синдроме Жильбера

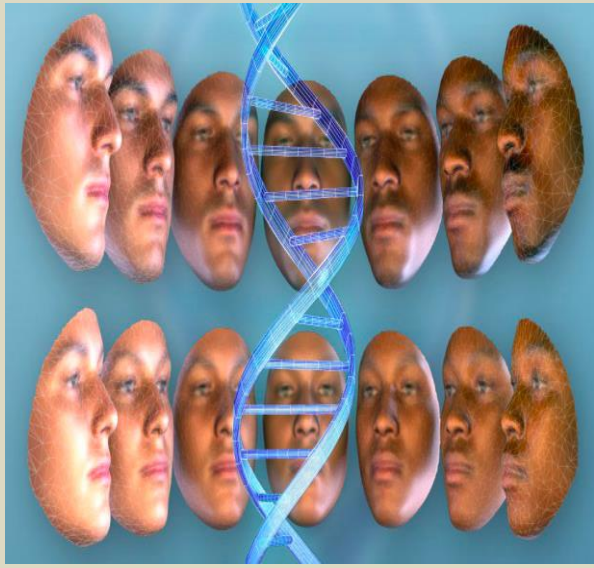
Снижение количества и активности уридиндифосфат-глюкуронил-трансферазы

(УГТ 1А1) до 30% - основной патогенетический механизм

Семейство ферментов УГТ 1А

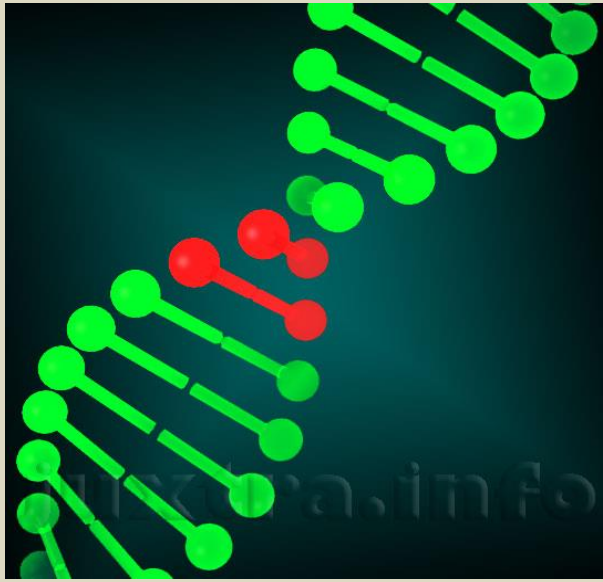
- **Основная функция ферментов –** коньюгация эндогенных метаболитов, гормонов (стероидов, катехоламинов), нейротрансмиттеров, серотонина, экзогенных ксенобиотиков, канцерогенов, лекарственных препаратов
- **Находятся, помимо печени** (УГТ 1А1, УГТ 1 А3, УГТ 1А4, УГТ 1А6, УГТ 1А9), **в пищеводе** (УГТ 1А7, УГТ 1А10), **желудке** (УГТ 1А8), **желчных протоках** (УГТ 1А10), **кишечнике** (УГТ 1А8, УГТ 1А10), **почках** (УГТ 1А9).

«Генетическое лицо» синдрома Жильбера



В 2000-х годах открыт ген, кодирующий УГТ (UGT), расположенный в локусе 2 хромосомы (2q37)

Мутация этого гена – вставка динуклеотида (тирозин-аргинин) с различным числом повторений – TA(n), что приводит к недостаточности УГТ и понижению ее активности



В зависимости от числа повторов возникает множество аллелей: классический вариант (T1A1), другие варианты (T1A1*28, T1A1*60, T1A1*n)

У здоровых лиц – **не более 6** повторов TA в обоих хромосомах

Критерии диагноза синдрома Жильбера

1. Начало заболевания в препубертатный и пубертатный возраст
2. Наследственная предрасположенность
3. Небольшая интенсивность желтухи
4. Течение хроническое, волнообразное

Появление или усиление желтухи в связи с интеркурентными заболеваниями, голоданием, инсоляцией, физическим или психоэмоциональным напряжением, приемом алкоголя, ряда лекарств, особенно аглюконов (сульфаниламиды, группа салицилатов и др.)

5. Гепатомегалия отсутствует или незначительна
6. Повышение билирубина в 2-5 раз преимущественно за счет свободной фракции
7. Нормальная активность АЛТ/ АСТ
8. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные
9. Данные за гемолитическую анемию отсутствуют
10. Результат генетического анализа - положительный

Диагностические пробы

Исследование	Результат
Проба с голоданием 400 ккал/сут, 48 часов	Повышение неконъюгированного билирубина в 2–3 раза Определение билирубина 3 раза: 0–24–48 часов
Проба с фенобарбиталом 3 мг/кг/сут, 5 дней	После приема снижается содержание неконъюгированного билирубина
Проба с в/в введением 50 мг никотиновой кислоты	После введения повышается содержание билирубина в 2–3 раза через 3 часа Определение билирубина 2 раза: 0–3 часа
Генетическое исследование промоторной области гена UGT1A1	Обнаружение мутации гена при синдроме Жильбера

ДНК-диагностика синдрома Жильбера

UGT1A1 (TA)6/(TA)6 – генотип, не связанный с развитием СЖ

UGT1A1 (TA)6/(TA)7 – генотип, характеризующийся увеличением ТА-повторов в гене в гетерозиготном состоянии, связан с риском развития СЖ

UGT1A1 (TA)7/(TA)7 – генотип, характеризующийся увеличением ТА-повторов в гене в гомозиготном состоянии, связан с риском развития СЖ



Дифференциальный диагноз

Среди больных с неконьюгированной гипербилирубинемией синдром Жильбера встречается в 68,2% случаев

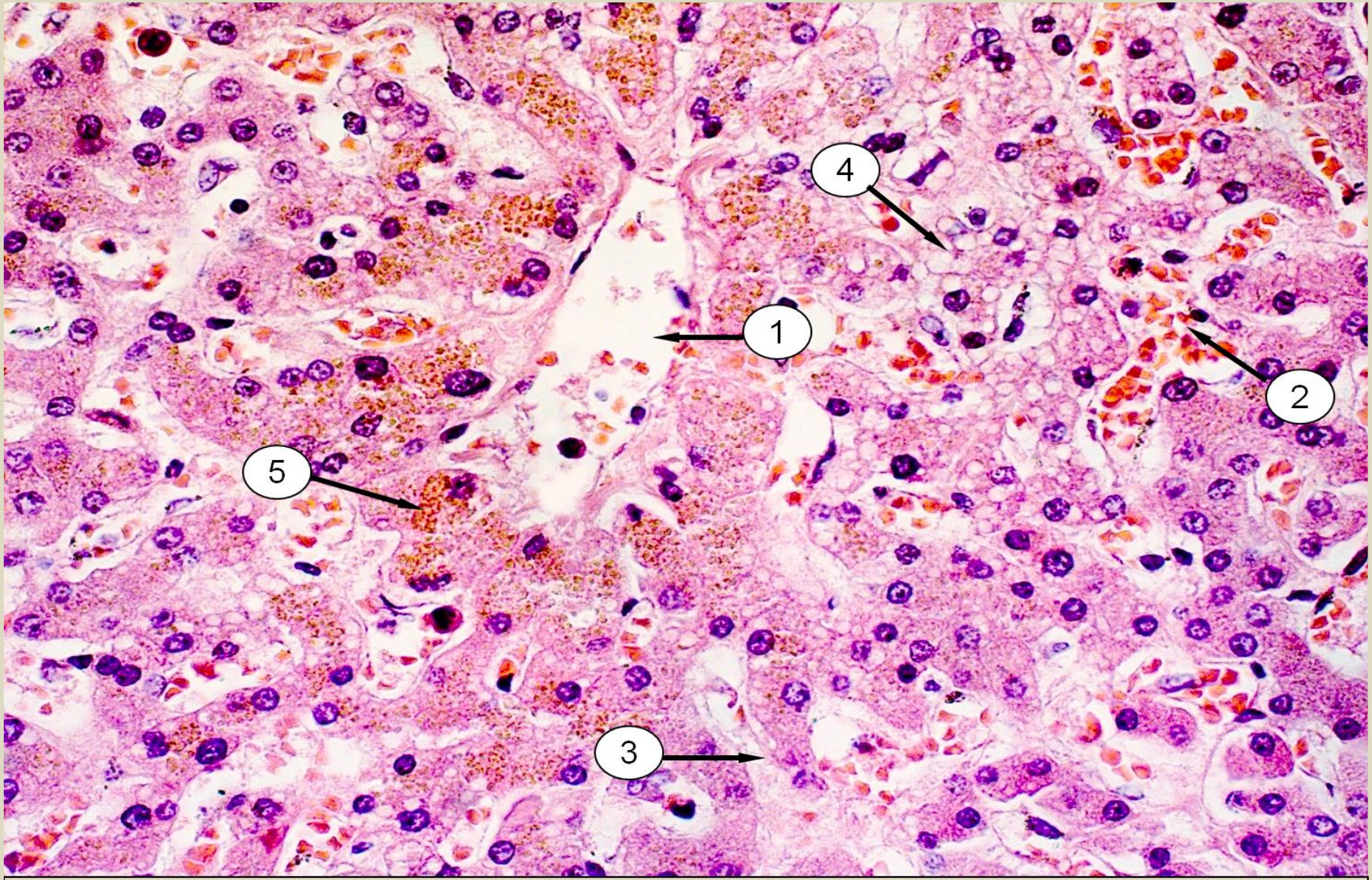
Синдром Жильбера - диагноз исключения:

- Хронические заболевания печени
- Гемолитические анемии
- Обструкция желчевыводящих путей
- Наследственные гипербилирубинемии (синдромы Криглера-Наяра 2 типа, Ротора, Дабина-Джонсона)

Генетический анализ – метод подтверждения синдрома Жильбера

Реже применяется – гепатобиопсия

Морфология печени при синдроме Жильбера



1 - центральная вена; 2 - полнокровие синусоидных капилляров; 3 - расширенные просветы синусоидов; 4 – жировая дистрофия гепатоцитов; 5 - желто-коричневые гранулы липофусцина в гепатоцитах.

Какие раскрыты новые клинические особенности синдрома Жильбера в 21 веке?



Клинические варианты

1. Диспептический (боли в правом подреберье, эпигастрии, тошнота, изжога, нарушение аппетита, расстройства стула. Желтуха не выражена)
2. Астеновегетативный, депрессивный
3. Желтушный (отсутствие других жалоб, кроме желтухи – у 30%)
4. Латентный (выявляется только непрямая гипербилирубинемия)

Длительность анамнеза не менее 3 лет

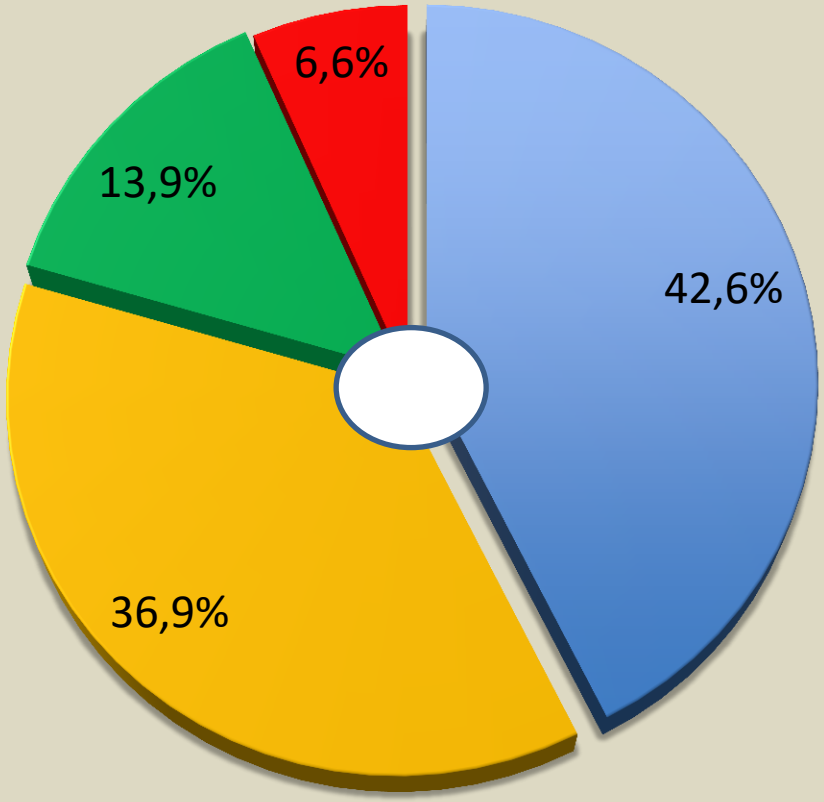
Шулятьев И.С., 2005 г., Ильченко Л.Ю. 2006 г.

Роль синдрома Жильбера в патологии ЖВП

Непрямой билирубин играет ключевую роль в образовании желчных камней, являясь ядром для образования пигментных и смешанных конкрементов



Синдром Жильбера и заболевания билиарного тракта (1992-2010 гг.)



- 42,6% - без патологии
- 36,9% - сладж-синдром
- 13,9% - ДЖВП
- 6,6% ЖКБ

А.Р. Рейзис с соавт., 2011 г

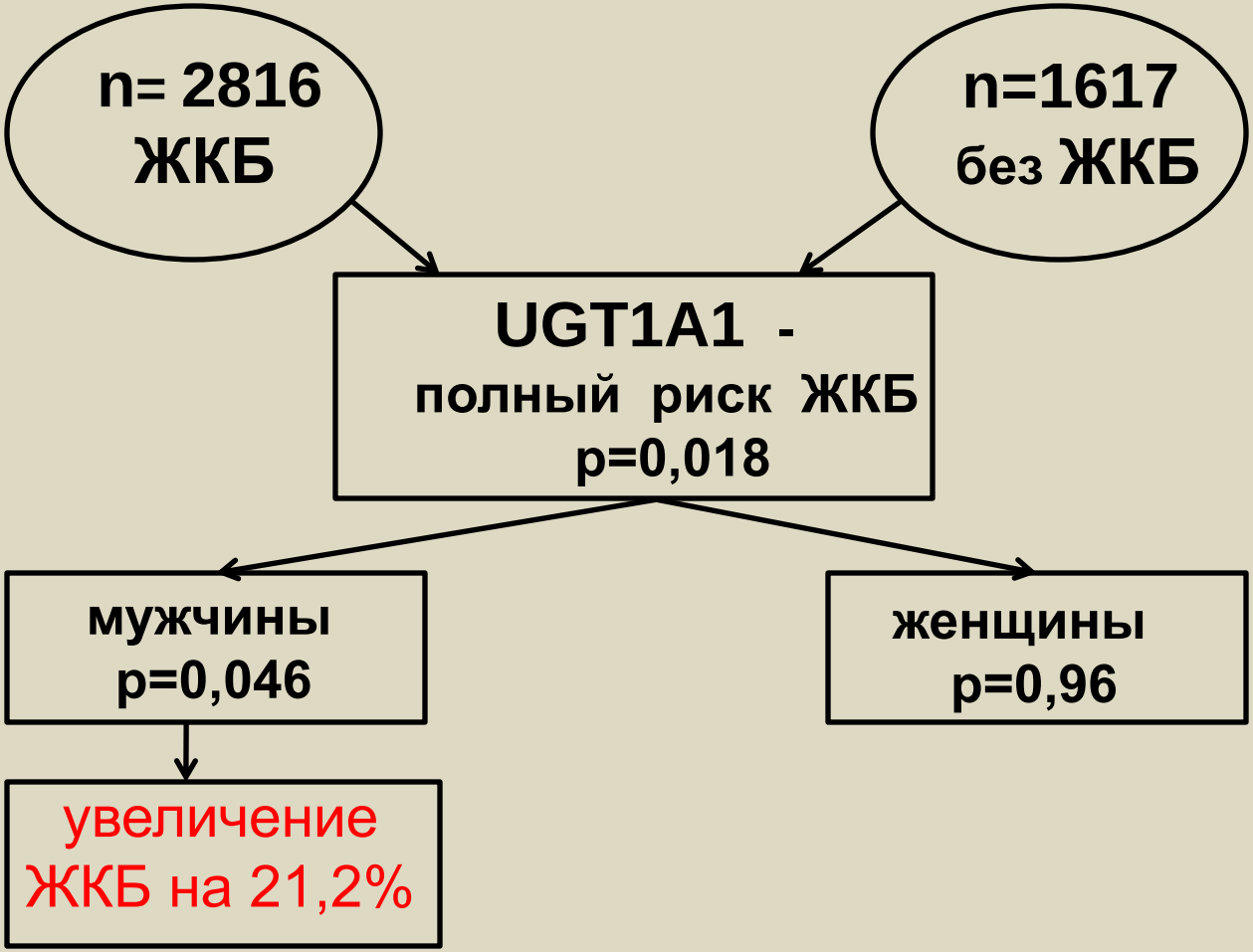
Синдром Жильбера и риск ЖКБ

(генетическое исследование методом «случай - контроль»)



Tsezae A., Tzetis M., Giannatae E. et al., 2009г.

ЖКБ и синдром Жильбера (мета-анализ)



Buch S., Schafmayer C., Völzken et al.
Gastroenterology 2010, Dec; 139 (6): 1942-51

Лечение синдрома Жильбера

1. Диета №5

2. Режим щажения:

- физическое и психо-эмоциональное (отсутствие перегрузок)
- медикаментозное (минимизация лекарств: ГКС, салицилаты, сульфаниламиды, диакарб, ментол и др.)

3. Лекарственная терапия:

- **Фенобарбитал** 2 недели в возрастной дозировке при уровне билирубина более 50 мкмоль/л (4-5 норм);
- **Валокордин** 1 кап/год жизни у детей; 20-30 кап. у взрослых 3 раза в сутки;
- **УДХК** 10-12 мг/кг/сутки

Профилактические курсы по 3 мес. (весна-осень) ежегодно

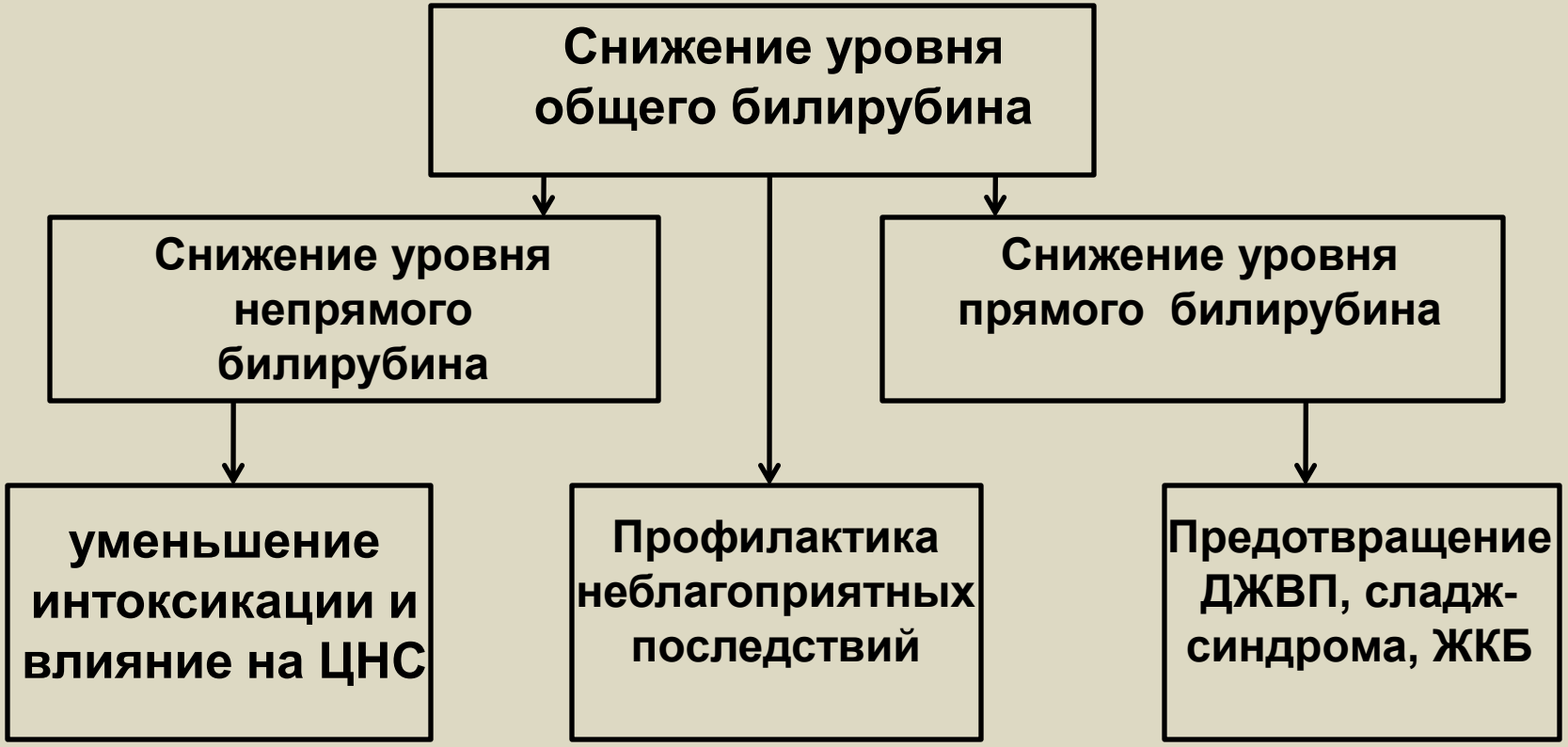
При повышении прямого билирубина (до нормализации)

При возникновении ДЖВП и сладж-синдрома (до ликвидации и 1-2 мес. после)

- **Адсорбенты, витаминотерапия**

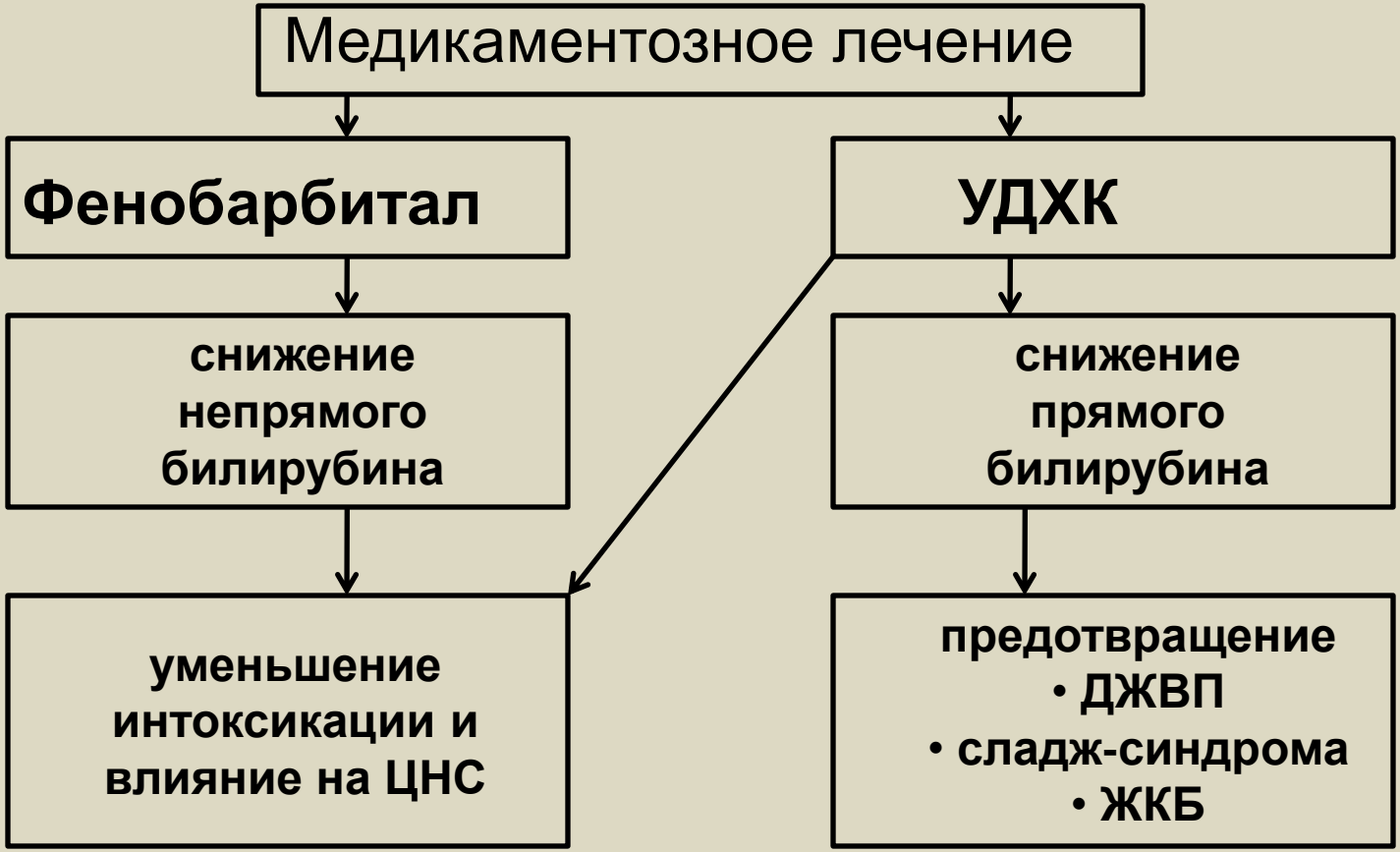
А.Р.Рейзис с соавт., 2011 г.

Задачи терапевтического воздействия при синдроме Жильбера

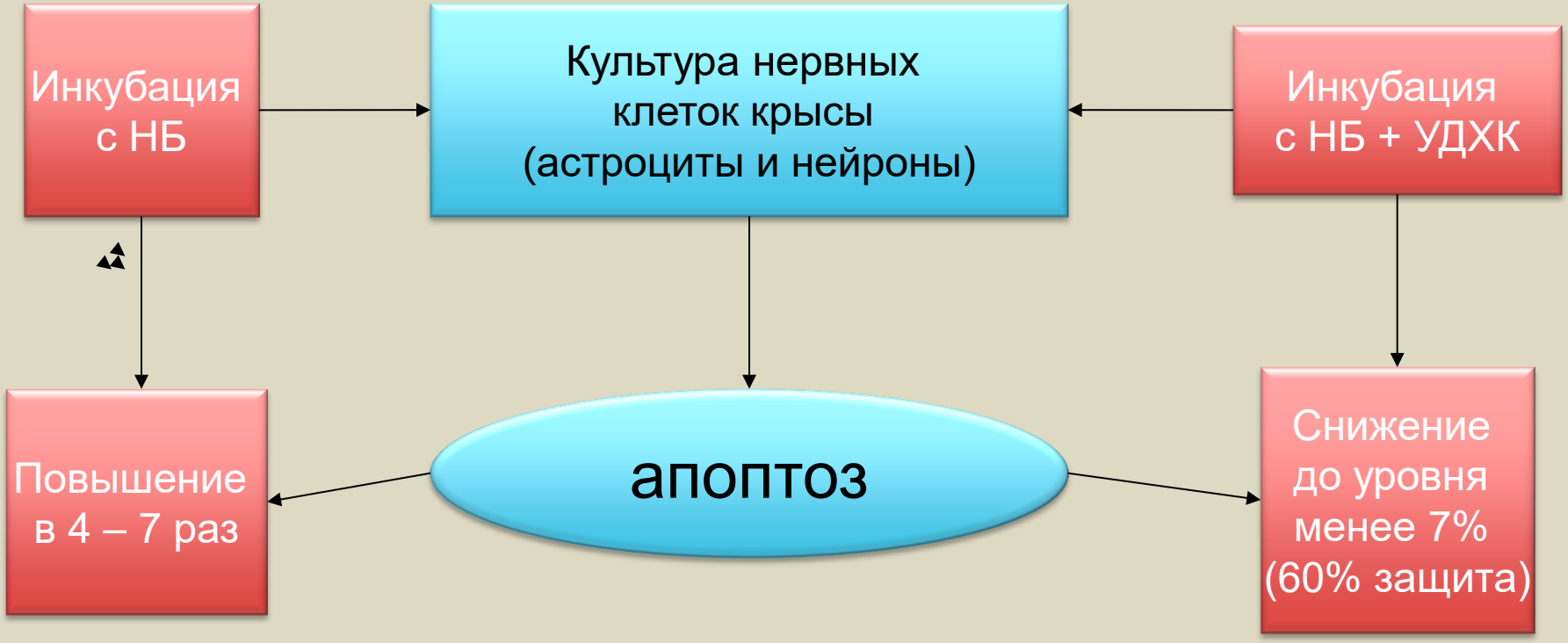


А.Р. Рейзис, 2011 г.

Механизмы медикаментозной терапии синдрома Жильбера

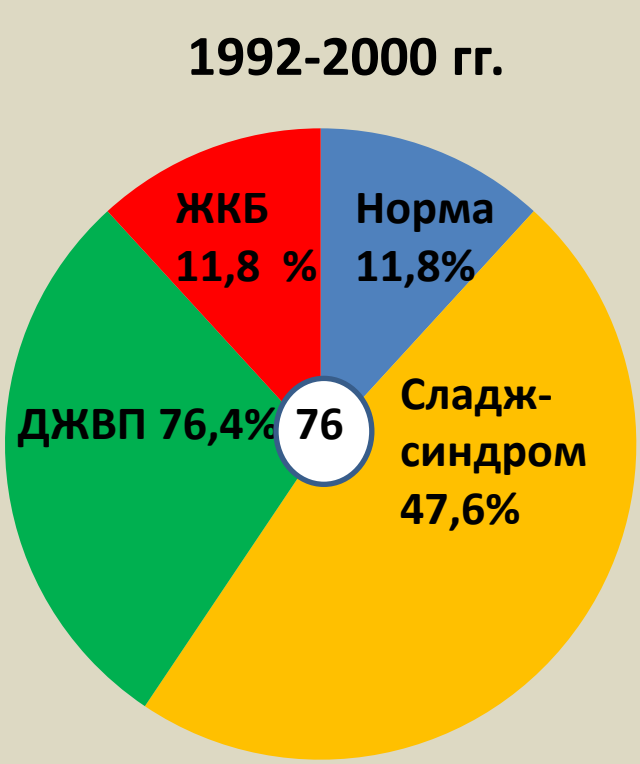


Регуляция апоптоза и защитное действие УДХК при поражении нервных клеток непрямым билирубином (НБ)

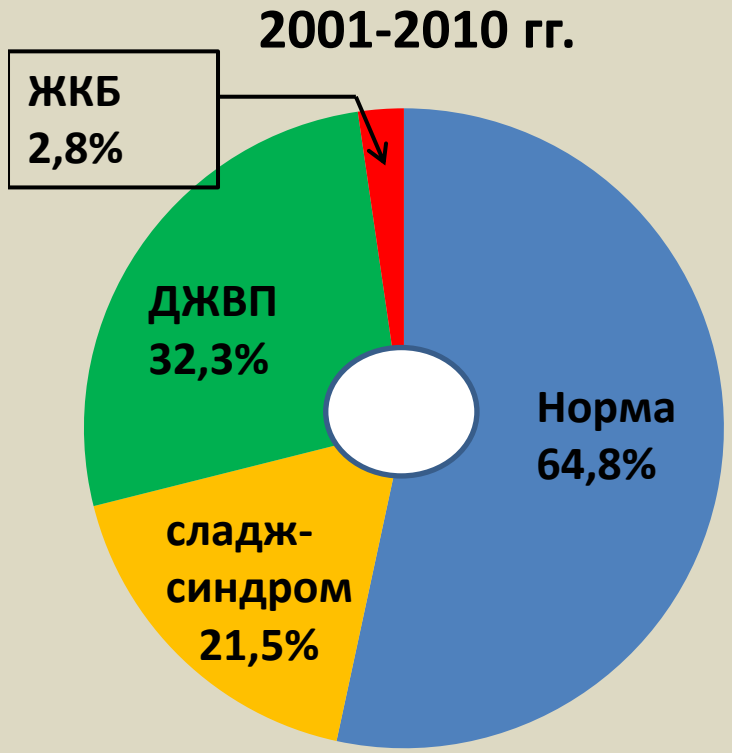


Silva R.F., Rodrigues C.M., Brites D.Y. Hepatol.2001, Mar; 34(3): 467 - 70

Роль превентивной терапии УДХК в исходах синдрома Жильбера



Без УДХК



УДХК систематически у всех пациентов

А.Р. Рейзис с соавт., 2011 г.

Выводы

1.Синдром Жильбера (СЖ) – наследственное нарушение билирубинового обмена, широко распространенное среди популяции (3-10%)

2. Своевременное распознавание и коррекция СЖ имеет существенное значение для профилактики заболеваний ЖКТ, в особенности ЖВП

3. Самым объективным подтверждением диагноза синдрома Жильбера являются генетические методы

4. Врачи должны быть насторожены в отношении заболеваний органов ЖКТ (ЖВП) у больных синдромом Жильбера

5.Для профилактики и лечения неблагоприятных последствий синдрома Жильбера рекомендуется УДХК

