

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н.,   
Шестерня Павел Анатольевич

Проверил: к.м.н.,   
Пелипецкая Елена Юрьевна

**Реферат на тему: Синдром Жильбера**

Выполнила: врач-ординатор   
1 года обучения,  
специальности терапия  
Цмиханова З.Т.

Красноярск, 2023

***Содержание***

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Патогенез
4. Клиническая картина
5. Диагностика
6. Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика.
7. Лечение
8. Профилактика
9. Список литературы
10. ***Определение***

Синдром Жильбера - это генетически обусловленная недостаточность фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1А1 в печени, приводящая к нарушению конъюгации билирубина, проявляется подъемом билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, желтухой (субъиктеричностью склер, слизистых, реже кожи) и жалобами на дискомфорт и боли в животе, слабость, раздражительность и другие.

1. ***Эпидемиология***

Распространенность СЖ. Встречается это состояние в популяции, по различным данным, от 0,5 до 10 %. Распространенность мутантного гена в европейской популяции достигает 35-40%, а в некоторых этнических группах Африки превышает 50%. Мутация UGT1A1\*28 – основная мутация, характерная для СЖ (+/+ гомозиготное носительство) найдена у 12% Шотландцев, 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян, и 23% афроамериканцев. В Китае и Японии частота гомозиготного носительства ниже. Однако проявления СЖ встречаются не у всех носителей гена UGT1A1\*28 (+/+), а примерно у трети. СЖ чаще встречается у мужчин и обнаруживается, как правило, во вторую - третью декаду жизни. Это связывают с большим образованием билирубина у мужчин, а также с ингибирующим влиянием мужских половых гормонов на активность УГТ 1А1. Данное состояние редко диагностируется до пубертатного возраста.

1. ***Патогенез***

Для понимания патогенеза гипербилирубинемии и других метаболических расстройств при СЖ, необходимо рассмотреть путь трансформации гема, а также более подробно «печеночный этап» превращения билирубина.

Билирубин является конечным продуктом метаболизма гема. Основная часть билирубина (80-85%) образуется при распаде красных кровяных телец, и лишь небольшая часть из других гемсодержащих белков (миоглобина, каталазы, цитохрома Р-450). Под воздействием гемоксигеназы образуется железо, монооксид углерода и биливердин. На следующем этапе биливердин восстанавливается в билирубин. Вне печени высокая активность ферментов для синтеза билирубина обнаруживается в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы селезенки.

Билирубин, образовавшийся вне печени, циркулирует в крови в нековалентной связи с альбумином. Это препятствует обратной диффузии билирубина в ткани и, возможно, способствует его целенаправленному поступлению в печень. Способность альбумина связывать билирубин нарушается при концентрации билирубина более 68-86 мкмоль/л (>4-5 мг/дл).

Связанный с альбумином, билирубин попадает в печень через поры эндотелиальных клеток в пространство Диссе и непосредственно контактирует с синусоидальной мембраной гепатоцитов.

Исследования показали, что билирубин отделяется от альбумина в синусоидах, диффундирует через слой воды на поверхности гепатоцита. Перенос билирубина через плазматическую мембрану внутрь гепатоцита осуществляется с помощью транспортных белков, например транспортного белка органических анионов и/или по механизму «флип-флоп». Захват билирубина высокоэффективен благодаря его быстрому метаболизму в печени в реакции глюкуронидизации и выделению в желчь, а также вследствие наличия в цитозоле связывающих белков, таких как лигандины (глутатион-8-трансфераза).

Неконъюгированный билирубин представляет собой неполярное (жирорастворимое) вещество. В реакции конъюгации он превращается в полярное (водорастворимое вещество) и может благодаря этому выделяться в желчь. Эта реакция протекает с помощью микросомального фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1А1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, УГТ1А1), превращающего неконъюгированный билирубин в конъюгированный моно- и диглюкуронид билирубина.

В основе патогенеза СЖ лежит недостаточность и снижение активности УГТ1А1 в гепатоцитах. При этом снижается связывание билирубина с глюкуроновой кислотой в печени до 30% от нормального. В желчи увеличивается содержание преимущественно моноглюкуронида билирубина и в меньшей степени диглюкуронида. В плазме крови увеличивается количество общего билирубина преимущественно за счет непрямой фракции.

В то время как пациенты с СЖ имеют сниженную активность УГТ1А1, некоторые из них демонстрируют еще и нарушение транспорта органических анионов.

Секреция конъюгированного билирубина в желчь пока недостаточно изучена. Она идет против градиента концентрации. Считается, что существует АТФ-зависимая транспортная система, которая является скорость-лимитирующей стадией всего процесса метаболизма билирубина в печени. Транспорт конъюгированного билирубина из печени в желчь активируется теми же лекарствами, которые способны индуцировать конъюгацию билирубина. Таким образом, можно сказать, что скорость конъюгации билирубина и активный транспорт билирубинглюкуронида из гепатоцитов в желчь взаимосвязаны.

У больных с СЖ основной причиной гипербилирубинемии является нарушение конъюгации билирубина в печени, это приводит к повышению непрямого билирубина в крови. Однако это не единственный патогенетический механизм, создающий характерную клиническую картину при СЖ. Снижение активности УГТ1А1, возможно, приводит к нарушению метаболизма эндогенных и экзогенных веществ. УГТ1А1 является одной из нескольких изоформ фермента, обеспечивающих конъюгацию эндогенных метаболитов, гормонов и нейротрансмиттеров.

1. ***Клиническая картина***

Для синдрома Жильбера характерна периодичность таких симптомов, как желтуха, иктеричность склер, слизистой оболочки мягкого неба, ксантелазма век. Типично усиление желтухи после перенесенных инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема лекарственных препаратов – анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, ампициллина и других препаратов, в чьем метаболизме участвует фермент УДФГТ. Желтуха также усиливается после голодания, рвоты. Иногда у больных обнаруживают пигментацию лица, пигментные пятна на коже тела. Под действием повышенной температуры пигментообразование может стимулироваться. Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астеновегетативные расстройства, слабость, нарушения сна. Астеноневротический синдром встречается в 30–100% случаев. Повышенная лабильность нервной системы, в частности такие ее проявления, как депрессия, выявляемые при длительно текущей гипербилирубинемии, ухудшают течение и прогноз заболевания, отягощают состояние больного, снижают его адаптационные возможности, оказывая существенное влияние на качество жизни. Примерно в 12% случаев синдром Жильбера может сочетаться с синдромами дисплазии соединительной ткани типа Марфана и Элерса–Данлоса. У большинства больных выявляются функциональные расстройства билиарного тракта с преобладанием гипомоторной дискинезии. Заболевание проявляется у лиц женского пола в молодом возрасте (12–30 лет), а также наблюдается с одинаковой частотой во всех возрастных периодах, у мальчиков – чаще всего в возрасте 12–15 лет. Данное явление можно связать с повышением секреции половых гормонов у мальчиков в пубертате, а также с различием в захвате печенью органических анионов.

1. ***Диагностика***

Характерные жалобы пациента при синдроме Жильбера:

* умеренные болевые ощущения и чувство тяжести в правом подреберье;
* диспепсические расстройства (тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка, нарушения стула–запоры или поносы);
* астеновегетативные проявления (подавленное настроение, утомляемость, плохой сон, головокружение).

При опросе пациента выясняют наличие:

* стрессовых ситуаций (эмоциональный стресс, тяжелая физическая нагрузка, погрешности в диете, голодание, медикаментозные нагрузки  –  левомецитин, преднизолон, витамин К, салицилаты);
* интеркуррентных заболеваний;
* отягощенного генетического анамнеза  –  родственников с  периодической гипербилирубиемией.

При осмотре обращают внимание на:

* желтушность кожи и слизистых;
* болевые ощущения при пальпации в области правого подреберья.

Лабораторные данные:

* Общий анализ крови. Иногда наблюдается повышение гемоглобина более 160 г/л, повышение уровня ретикулоцитов.
* Биохимический анализ крови. Чаще всего имеется умеренное увеличение содержания общего билирубина за счет свободной фракции при нормальных уровнях общего белка, АСАТ, АЛАТ, ХС.
* Коагулограмма. Показатели свертываемости в пределах нормы, либо незначительно снижены.
* Анализ крови на наличие маркеров вирусных гепатитов А, В, С, D, E.
* ПЦР позволяет найти генетическую мутацию фермента УДФГТ.
* Анализ мочи. При появлении и увеличении количества билирубина в крови моча становится темного цвета.
* Анализ кала на стеркобилин (конечный продукт превращения билирубина) отрицательный.

Инструментальные и другие методы:

* УЗИ органов брюшной полости. В  большинстве случаев не выявляется патологии.
* КТ органов брюшной полости позволяет более детально рассмотреть и  оценить состояние печени. При синдроме Жильбера не выявляются изменения в структуре и ткани печени.
* Биопсия печени под контролем УЗИ. Дает возможность исключить новообразования и поставить окончательный диагноз.
* Эластография  –  исследование печеночной ткани, которое выполняется специальным аппаратом с  целью определения степени фиброза печени. Является альтернативой биопсии печени и  позволяет исключить фиброз печени при подозрении на синдром Жильбера.

Специальные диагностические пробы:

* Проба с  голоданием. Больной получает 400 ккал в  сутки при норме 2000–2500 ккал. Уровень билирубина определяется утром натощак в  день начала пробы и  спустя 2 сут. При повышении уровня билирубина после 48 ч голодания на 50–100% проба считается положительной.
* Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует увеличению уровня билирубина в крови.
* Прием фенобарбитала по 3 мг/кг в  течение 5 сут приводит к  снижению уровня билирубина в крови.
* Рифампициновая проба. После введения 900 мг рифампицина у  больных повышается уровень непрямого билирубина в крови.

1. ***Постановка диагноза. Дифференциальная диагностика.***

СЖ можно заподозрить при периодических эпизодах желтухи у подростков или молодых людей, обнаружении мягкой непрямой гипербилирубинемии, отсутствии других признаков поражения паренхимы печени, длительном (не менее 3х лет) анамнезе заболевания. Для подтверждения диагноза проводят две из вышеописанных проб (у детей применение ограничено). Желательно провести генетическое обследование для обнаружения полиморфизма гена УГТ1А1: чаще (ТА)7/(ТА)7, реже гетерозиготный вариант (ТА)7/(ТА)6, значительно реже обнаруживается удлинение промоутерного участка гена до 8 повторов (ТА)8. Однако генетическое типирование не входит в обязательный комплекс обследования пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией в России. Также отсутствие основной мутации (ТА)7 не исключает диагноз СЖ. Так существуют другие, более редкие генетические варианты СЖ.

СЖ - это скорее диагноз исключения: необходимо доказать отсутствие заболеваний печени, других наследственных гипербилирубинемий, гемолитических состояний, обструкции желчевыводящих путей.

Для этого проводится анализ крови на HBs Ag, анти-HCV, общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин), коагулограмма, биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий белок, альбумин. Необходимо ультразвуковое исследование брюшной полости. Крайне редко при неясной клинической картине проводится пункционная биопсия печени для исключения другой патологии печени.

Трудности в постановке диагноза происходят при сочетании СЖ с другими заболеваниями со схожей клинической картиной. Проявления СЖ становятся более выраженными при наличии компенсированных гемолитических состояний (эллипсоцитоз, сфероцитоз, мягкие формы талассемии). Первые проявления СЖ часто возникают после перенесенного гепатита или становятся более явными.

Более редкие причины непрямой гипербилирубинемии:

* аутоиммунная гемолитическая анемия
* гемолиз
* недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
* серповидно-клеточная анемия
* талассемия
* врожденный сфероцитоз
* сепсис
* искусственные клапаны сердца.

Другие генетические заболевания с нарушением клиренса билирубина:

* синдром Клиглера-Найяра I типа,
* синдром Клиглера-Найяра 2 типа, желтуха более выражена и манифестирует в раннем детстве, хотя проба с фенобарбиталом при этом синдроме будет положительной
* Синдроме Ротора и синдром Дабина-Джонсона, повышение билирубина происходит преимущественно за счет прямой фракции

Прием лекарственных препаратов, который тоже может привести к гипербилирубинемии:

* Рифампицин
* Метилдопа
* Сульфасалазин

Другие причины:

* Реабсорбция из крупных гематом (чрезмерное разрушение билирубина приводит к повышению продукции билирубина)
* Тиреотоксикоз (может иногда приводить к снижению активности глюкуронилтрансферазы)

1. ***Лечение***

Лечение направлено на достижение компенсации и профилактику осложнений. Сам по себе синдром Жильбера опасности для здоровья не представляет; осложнения встречаются крайне редко.

В случае частых обострений гипербилирубинемии основным средством лечения пациентов с синдромом Жильбера является фенобарбитал. Его эффективность объясняется тем, что препарат индуцирует активность УДФГТ, способствует пролиферации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов. Недостатки фенобарбитала: седативный эффект, изменение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов. Способностью индуцировать активность УДФГТ обладает также флумецинол.

Показано проведение курсов гепатопротекторов, которые должны стимулировать конъюгацию билирубина. Кроме того, они обладают гепатопротекторными и  седативными свойствами; оказывают спазмолитический эффект, противовспалительное, антимикробное действие при заболеваниях желчевыводящих путей; уменьшают выраженность стеатоза печени и  диспепсических явлений; имеют желчегонные свойства, но в  то же время безопасны при желчнокаменной болезни; улучшают физико-химические свойства желчи.

Возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Они способствуют снижению уровня холестерина и  стабилизируют печеночные клетки. При этом молекулы встраиваются в  состав мембран гепатоцитов и  делают их более устойчивыми к  повреждению агрессивными средами. За счет образования безопасных комплексов с токсичными желчными кислотами урсодезоксихолевая кислота нейтрализует их, предотвращая повреждающее действие на мембраны клеток.

Также назначают препараты, способствующие адсорбции билирубина в  кишечнике (например, лактулозу). В  толстом кишечнике лактулоза меняет осмотическое давление, в  результате чего происходит перераспределение воды, которая поступает в  просвет кишечника. Как следствие  –  увеличивается объем каловых масс, стимулируется перистальтика кишечника. Таким образом, лактулоза оказывает слабительный эффект и  нормализует работу кишечника, при этом увеличивается выведение конъюгированного билирубина.

В качестве поддерживающей терапии возможно назначение витаминов группы В – В1, В6, а также Е и К.

1. ***Профилактика***

Пациенты должны избегать долгих физических нагрузок, стресса, голодания и  гиперинсоляций. Кроме того, необходимо изменить свой рацион: исключить алкоголь, жареную пищу, жирные сорта мяса, пряности и консервированные продукты. Эти продукты могут спровоцировать появление желтушности. Больные должны рационально подходить к  приему лекарственных средств; следует исключить прием различных анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола. Все эти препараты могут спровоцировать желтуху.

Хорошее влияние оказывает диетическое питание с целью предупреждения желчекаменной болезни, а  также здоровый образ жизни, регулярная физическая активность. Также рекомендуется вовремя проходить медицинское обследование на предмет диагностики инфекционных заболеваний и своевременного их лечения.

Семейные пары, страдающие этим заболеванием, должны проконсультироваться у  генетика перед планированием беременности.

Прогноз синдрома Жильбера благоприятный. Заболевание имеет доброкачественный, волнообразный, не прогресирующий характер, не влияет на продолжительность жизни пациентов.

1. ***Список литературы***
2. Пашков П.Д., Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Мухтаров Т.А. Диагностика и лечение синдрома Жильбера. Медицинская сестра. 2019; 21 (7): 22–25.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005: 536.
4. Подымова Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005; 768.
5. Курилович С.А. Особенности синдрома Жильбера у больных с различными генотипами UGT1A1/ С.А.Курилович, Е.Г.Немцова, М.В.Кручинина, В.Н. Максимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. - № 9 (133). - С. 32-37.
6. Шулятьев И. С. Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): дис. … канд. мед. наук: 14.00.47 / Шулятьев Илья Сергеевич. – М., 2005. – 102 с.
7. Гончарик И. И. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика/ И. И. Гончарик, Ю.С. Кравченок // Клиническая медицина. - 2001. - Т.79. №4. - C. 40-44.
8. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В.Т. Ивашкин. - М. : Вести, 2002. - 315 с.
9. Кузнецов А.С. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий/ А.С.Кузнецов, И.Г.Фомина, А.И.Торзиманова, К.А. Оганесян // Клиническая медицина. – 2001. - № 3. - С.8-13.
10. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия// В. Дж.Маршалл, С. К.Бангерт; перевод: Вишневская Е. К., Голубев А.,Еропкина Е. М. – М. : Бином, 2014. – 408 с.
11. Рейзис, А. Р. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия: научное издание/ А. Р. Рейзис, О. Н. Хохлова, Т. С. Никитина // Доктор.Ру. - 2012. - N 3. - С. 44-45.
12. Ильченко Л.Ю. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование/ Л.Ю.Ильченко, В.Н. Дроздов, И.С. Шулятьев // Терапевтический архив. – 2006. - №2. – С.48-52.
13. Подымова С.Д. Пигментные гепатозы. Глава в руководстве по гастроэнтерологии/ Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М., 1995. – Т.2. - С. 126–132.