



УДК: 616.36–008.51–053.2

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-96-98>

Коморбидные состояния при синдроме Жильбера у детей

Батдалова А.И., Ильдаров К.Ф., Батчаева Т.М., Овакимян Д.В., Черненко Ю.В., Гуменюк О.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)

Для цитирования: Батдалова А.И., Ильдаров К.Ф., Батчаева Т.М., Овакимян Д.В., Черненко Ю.В., Гуменюк О.И. Коморбидные состояния при синдроме Жильбера у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 96–98 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-96-98

Батдалова Аида Исламовна, студентка педиатрического факультета

Ильдаров Камилъ Физулиевич, студент педиатрического факультета

Батчаева Талифа Маулановна, студентка педиатрического факультета

Овакимян Диана Вагеевна, студентка педиатрического факультета

Черненко Юрий Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии

Гуменюк Ольга Игоревна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии

Резюме

Изучение коморбидной патологии при синдроме Жильбера является важным направлением в медицинской генетике и педиатрии. Важной особенностью синдрома являются его клинические проявления, варьирующие от бессимптомного течения до появления ряда коморбидных состояний, таких как заболевания пищеварительного тракта, билиарной системы и других. Изучение синдрома Жильбера позволяет лучше понимать механизм развития данных состояний, разрабатывать эффективные диагностические и лечебные подходы.

Ключевые слова: дети, синдром Жильбера, коморбидные состояния, билиарная система, обмен билирубина, желтуха

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DPYAWN



Comorbid conditions in Gilbert's syndrome in children

A.I. Batdalova, K.F. Ildarov, T.M. Batchaeva, D.V. Ovakimian, Yu.V. Chernenkov, O.I. Gumeniuk

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University),
(112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

For citation: Batdalova A.I., Ildarov K.F., Batchaeva T.M., Ovakimian D.V., Chernenkov Yu.V., Gumeniuk O.I. Comorbid conditions in Gilbert's syndrome in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 96–98. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-96-98

Aida I. Batdalova, student of the pediatric faculty; ORCID: 0009–0001–3321–8175

Kamil F. Ildarov, student of the pediatric faculty; ORCID: 0009–0002–3799–585X

Talifa M. Batchaeva, student of the pediatric faculty; ORCID: 0009–0000–3327–3046

Diana V. Ovakimian, student of the pediatric faculty; ORCID: 0009–0005–1778–1207

Yuri V. Chernenkov, D. Sc. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology;
ORCID: 0000–0002–6896–7563

Olga I. Gumeniuk, C. Sc. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology;
ORCID: 0000–0001–5736–9624

Summary

The study of comorbid pathology in Gilbert's syndrome is an important area in medical genetics and pediatrics. An important feature of Gilbert's syndrome is that its clinical manifestations can vary from an asymptomatic course to the appearance of a number of comorbid conditions, such as diseases of the gastrointestinal tract and the biliary system. Its study makes it possible to better understand the mechanism of development of these conditions, to develop effective diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: children, Gilbert's syndrome, comorbidity, biliary system, bilirubin exchange, jaundice

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром Жильбера (СЖ) (холемия Gilbert, конституциональная гипербилирубинемия, идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия, негемолитическая семейная желтуха, простая семейная холемиа, синдром Мейленграхта, синдром Леребулле) – генетически обусловленная ферментопатия, хронический, доброкачественный пигментный гепатоз с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный наследственным дефектом промоторной области гена *UGT1A1*, кодирующего фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансферазу (глюкоронилтрансфераза) (УДФГТ), регулирующий конъюгацию билирубина [1, 2, 3]. Впервые данный синдром был описан Августином Жильбером совместно с Пьером Леребулле в 1901 г., в 1939 г. датский врач Иенс Эйнар Мейленграхт дополнил и уточнил данные о синдроме [4, 5]. Частота встречаемости СЖ составляет до 11% в популяции [6, 7, 8].

Клинической особенностью синдрома Жильбера является наличие разнообразных симптомов: от бессимптомного течения до манифестации на фоне интеркуррентных заболеваний, погрешностей в питании, голодании, физического или умственного переутомления, приема некоторых лекарственных препаратов. Для простой семейной холемии характерно интермиттирующее течение с несколькими эпизодами обострений в году, которые проявляются в виде иктеричности кожных покровов, субиктеричностью склер и слизистой мягкого неба, зудом. Могут образовываться ксантелазмы век. В 30–60% случаев отмечается астено-вегетативный синдром, в некоторой степени обусловленный токсическим эффектом непрямого билирубина. У детей с функциональными расстройствами билиарного тракта может присутствовать чувство тяжести в правом подреберье, диспепсические симптомы [2, 3].

По данным некоторых авторов, в организме человека имеется внепеченочный пул глюкоронилтрансферазы (в кишечнике, почках, нервной системе) [9]. Ген *UGT1A1* является частью сложного локуса, который кодирует несколько UDP-глюкуронозилтрансфераз. Патогенные варианты гена *UGT1A1* приводят к развитию не только СЖ, но и синдром Криглера-Найяра типа I и II, семейной нестационарной гипербилирубинемии

новорожденных (желтуха грудного вскармливания), токсического эффекта некоторых лекарств [10, 11, 12]. Особенности гена *UGT1A1* и генетические особенности обмена билирубина и других метаболитов, присутствие в организме человека внепеченочной фракции фермента приводят к развитию коморбидной патологии при СЖ (заболевания билиарного тракта, желудка, кишечника, почек и др.) [10, 11]. По данным некоторых авторов, распространенность оксалатного уролитиаза, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки значительно выше среди детей с СЖ по сравнению с популяцией в целом [13, 14].

Коморбидные состояния могут утяжелять клиническое течение СЖ, увеличивая риск развития осложнений и ухудшения качества жизни пациентов. Снижение активности *UGT1A1* у пациентов с СЖ приводит к изменениям в метаболизме билирубина и желчи, что способствует развитию хронических воспалительных заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [6]. СЖ нередко сочетается с функциональными и органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический панкреатит и дуоденит. Эти заболевания могут развиваться на фоне изменения реологических свойств желчи и нарушенной моторики кишечника, что приводит к повышенному риску эрозивных процессов и дискинезии желчевыводящих путей. Вследствие изменения метаболизма билирубина и гормональных воздействий (например, влияния половых гормонов), у мальчиков с СЖ значительно чаще диагностируются нарушения моторики желчного пузыря, что увеличивает риск развития ЖКБ. Коморбидные состояния при синдроме Жильбера у детей включают широкий спектр заболеваний, затрагивающих различные системы организма, и требуют тщательной диагностики и персонализированного подхода к лечению [6].

По некоторым данным, установлено, что генетическая предрасположенность к СЖ ассоциируется с более высоким риском развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, поскольку повышенный уровень неконъюгированного билирубина оказывает влияние на обмен глюкозы и жиров [13, 14].

Существует предположение, что при СЖ может быть повышен риск заболеваний нервно-психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, болезнь Паркинсона, ассоциированных со хромосомой 2, на которой картирован и ген *UGT1A1* [12].

В последнее десятилетия открыт антиоксидантный эффект билирубина и найдены доказательства протекторной роли умеренной

гипербилирубинемии в отношении широкого спектра так называемых «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные, нейродегенеративные и метаболические заболевания [15]. Протекторная роль гипербилирубинемии не исключает необходимости регулярного мониторинга состояния здоровья детей с СЖ для профилактики коморбидных состояний [13, 14].

Заключение

Для СЖ характерно развитие коморбидной патологии со стороны пищеварительного, мочевыделительного тракта, сердечно-сосудистой и нервной системы, обусловленной эффектами непрямого билирубина, наличия внепеченочного пула глюкоронилтрансферазы и особенностями функции гена *UGT1A1*. Коморбидные состояния

отяжеляют клиническое течение СЖ. В то же время умеренная гипербилирубинемия оказывает протекторный эффект в отношении ряда «болезней цивилизации». В целом, при СЖ остается актуальным разработка эффективного алгоритма маршрутизации и диспансеризации детей с данной патологией.

Литература | References

- Reyzis R., Khokhlova O.N., Nikitina T.S. Gilbert's Syndrome: Current Insights, Outcomes and Therapies. *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2012;3(71):42–45. (in Russ.)
Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Никитина Т.С. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия. *Доктор.ру. Гастроэнтерология*. 2012;3(71): 42–45.
- Wagner K.H., Shiels R.G., Lang C.A., Seyed K., Bulmer A.C. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2018; 55(2): 129–139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
- King D., Armstrong M. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2019;57:27–31.
- Gilbert A., Lereboullet P. [La cholémie simple familiale]. *La Semaine Médicale*. 1901; 21: 241–3.
- Strassburg C.P. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab Rev*. 2010;42(1):168–81. doi: 10.3109/03602530903209429.
- Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Yankina G.N. et al. Gilbert's syndrome as a model for studying the effects of bilirubin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):126–141. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–126–141.
Лощкова Е.В., Дорошенко И.В., Янкина Г.Н. и др. Синдром Жильбера как модель изучения эффектов билирубина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(10):126–141. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-206–10–126–141
- Dubrovina G.M., Botvinyev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(3):13–21. (In Russ.)
Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(3):13–21.
- 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;19(1):22. doi: 10.1186/s12876–019–0931–2.
- Ehmer U., Kalthoff S., Fakundiny B., Pabst B., Freiberg N., Naumann R., Manns M.P., Strassburg C.P. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*. 2012;55(6):1912–21. doi: 10.1002/hep.25561.
- Ivanova A.A., Maksimov V.N. Molecular genetic aspects of Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndromes types I and II. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(8):56–62. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-204–8–56–62.
Иванова А.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические аспекты синдрома Жильбера, синдромов Кригера-Найяра I и II типов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(8):56–62. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-204–8–56–62.
- Strassburg C.P. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):703–15. doi: 10.2217/14622416.9.6.703.
- Botvinyev O., Dubrovina G., Kolotilina A. Gilbert's syndrome and chromosome 2-mapped diseases. *Vrach*. 2015; 2: 40–42. (in Russ.)
Синдром Жильбера и болезни, картированные на 2-й хромосоме О. Ботвиньев О., Дубровина Г., Колотилина А. *Врач*. 2015; 2:40–42.
- Wei Y., Liu C., Lai F. et al. Associations between serum total bilirubin, obesity and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 7;13(1):143. doi: 10.1186/s13098–021–00762–0.
- Drapkina O.M., Kravchenko A. Ya., Budnevsky A.V., Kontsevaya A.V., Ryaskina M.S., Chernik T.A. Bilirubin and cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4511. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2021–4511.
Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Ряскина М.С., Черник Т.А. Билирубин и сердечно-сосудистый риск. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4511. doi: 10.15829/1560–4071–2021–4511.
- Vitec L., Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *Hepatology*. 2023; 71(8): 1–7. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.004.