

УДК 616.153.937

<https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>

## Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера

Н. С. Асфандиярова<sup>✉</sup>, А. Г. Якубовская

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку:*

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна, [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера встречается примерно у 10% населения, чаще у мужчин в возрасте 20–30 лет. В статье приводится описание классического клинического случая иллюстрирующего течение синдрома Жильбера. У мужчины 32 лет, после интеркуррентной инфекции появилась желтуха, с увеличением уровня неконъюгированного билирубина на фоне нормальных показателей уровня ферментов. Учитывая возможность отчисления из летного состава, больной согласился на проведение пункционной биопсии печени, и при морфологическом исследовании ткани печени был подтвержден диагноз доброкачественной гипербилирубинемии типа Жильбера. Молекулярно-генетическое исследование также показало наличие повторов тирозин–аргинин в промоторной области гена уридиндифосфат–глюкуронозилтрансферазы. Адекватно подобранное лечение фенобарбиталом, стимулирующем работу фермента привело к нормализации уровня билирубина и улучшению самочувствия пациента.

**Заключение.** Хроническим семейным не гемолитическим гипербилирубинемиям зачастую уделяется недостаточное внимание, что связано не только с тем, что их исходы не представляют серьезной угрозы здоровью пациента и, по ошибочному представлению встречается редко, но в большей степени с тем, что постановка диагноза представляет определенные трудности для врача терапевта или врача общей практики.

**Ключевые слова:** *доброкачественная гипербилирубинемия; синдром Жильбера; клиника; диагностика; лечение*

### Для цитирования:

Асфандиярова Н. С., Якубовская А. Г. Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 1. С. 75–80. <https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>

## Benign Hyperbilirubinemia of Gilbert Type

Nailya S. Asfandiyarova✉, Alina G. Yakubovskaya

---

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

---

*Corresponding author:* Nailya S. Asfandiyarova, [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Benign hyperbilirubinemia of Gilbert type affects 10% of population, most commonly men of 20–30 years of age. In the article, description of a classic clinical case illustrating the course of Gilbert syndrome, is given. After an intercurrent infection, a 32-year old man presented with jaundice with elevation of the level of unconjugated bilirubin against the normal background level of enzymes. Bearing in mind a probability of being excluded from the flight crew, the patient agreed to the puncture biopsy of the liver, and the morphological examination of the hepatic tissue confirmed the diagnosis of benign hyperbilirubinemia of Gilbert type. A molecular genetic examination also showed the existence of tyrosine-arginine repeats in the promotor region of uridine diphosphate–glucuronosyltransferase gene. Adequately selected treatment with phenobarbital stimulating the activity of the enzyme, led to normalization of bilirubin level and to improvement of the patient’s well-being.

**CONCLUSION:** Chronic familial non-hemolytic hyperbilirubinemias are often given insufficient attention not only due to the fact that their outcomes do not pose a serious threat to the patient’s health, and, according to the erroneous opinion, are rare, but to a larger extent due to the fact that the diagnosis presents certain difficulties for a therapist or a general practitioner.

**Keywords:** *benign hyperbilirubinemia; Gilbert syndrome; clinical picture; diagnostics; treatment*

### For citation:

Asfandiyarova N. S., Yakubovskaya A. G. Benign Hyperbilirubinemia of Gilbert Type. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(1):75–80. <https://doi.org/10.23888/HMJ202210175-80>.

## Введение

Синдром Жильбера впервые был описан в 1901 г. А. Gilbert и Р. Lereboullet под названием «простая семейная холемия» [1]. Он встречается примерно у 2–9% жителей Центральной Европы, 12–36% других стран мира; у мужчин наблюдается значительно чаще, обычно в возрасте 20–30 лет [2–4]. Данный вид доброкачественной гипербилирубинемии является наследственным заболеванием, которое передается по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутацией в промоторе гена уридиндифосфат–глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1). Данный фермент принимает участие в трансформации ряда липофильных молекул в водорастворимую форму, пригодную для выведения из организма. К ним относятся не только билирубин, но и ряд лекарственных препаратов, включая стероиды. Частота мутантного аллеля UGT1A1 встречается в 35–40% случаев [5] среди жителей Европы, что свидетельствует о том, что они составляют группу риска по развитию синдрома Жильбера, желчекаменной болезни, развитию желтухи при приеме ряда препаратов, таких как рифампицин, левомицетин, ампициллин, сульфаниламиды, диакарб, циметидин, симвастатин, аторвастатин, ацетоминафен, ибупрофен, глюкокортикостероиды, в метаболизме которых принимает участие глюкуроновая кислота.

В Международной классификации болезней 10 пересмотра ряд синдромов, относящихся к хроническим семейным негемолитическим гипербилирубинемиям рассматривается в разделе МКБ-10 код болезни E 80 (E 80.4 синдром Жильбера).

## Клиника

Провоцирующими факторами клинической манифестации синдрома Жильбера могут быть прием алкоголя, изменения в диете, различные инфекции, включая вирусы гепатитов В и С, психоэмоциональные и физические нагрузки, прием ряда препаратов, и пр. Нередко причину клинической манифестации доброкачественной гипербилирубинемии выявить не удается.

Клинические проявления синдрома Жильбера включают общую слабость, недомогание, желтушность кожных покровов и слизистых оболочек, диспепсические явления, тяжесть в правом подреберье. Часто пациенты жалуются на явления астено-вегетативного синдрома, т. е. общую слабость, повышенную утомляемость, сонливость, снижение работоспособности, что обычно характерно для хронических гепатитов [6].

При объективном обследовании таких пациентов выявляется желтушность кожи и слизистых оболочек, интенсивность которой зависит от уровня билирубина, ксантелазмы, пигментные пятна, у трети — увеличение печени, спленомегалия отсутствует. Могут быть признаки дискинезии желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди, признаки холецистита, желчекаменной болезни.

Большей частью, больные не подозревают о наличии у них генетического дефекта и лишь при клинической манифестации или обследованию по поводу другого заболевания выявляют генетический дефект, связанного с обменом билирубина [2, 4, 7].

## Диагностика

*Общий анализ крови и мочи* без существенных изменений, однако у части больных может выявляться увеличение уровня гемоглобина более 160 г/л.

*Функциональные пробы печени:* умеренная гипербилирубинемия, преобладает непрямой билирубин. Активность АсАТ, АлАТ в пределах нормальных величин.

*Биохимический состав желчи:* повышение индекса литогенности.

*Генетическое тестирование:* прямая ДНК диагностика синдрома Жильбера основана на анализе ТА-повторов (тирозин–аргинин) в промоторной области гена UGT1A1.

*Морфологическое исследование ткани печени:* дольковое и балочное строение органа сохранено, иногда отмечается накопление желтовато-золотистого или золотисто-коричневого пигмента — липофусцина, преимущественно в центре долек у билиарного полюса.

При развитии осложнений, круг диагностических методов расширяется и включает ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дуоденальное зондирование, эзофагогастродуоденоскопию и пр.

Необходима дифференциальная диагностика с другими нозологиями, приводящими к повышению уровня билирубина (прежде всего, с вирусными и токсическими гепатитами, гемолитическими анемиями, реже — механической желтухой) [8], так как даже генетическое подтверждение диагноза не исключает наличие сопутствующих заболеваний.

### Лечение

В основе доброкачественных гипербилирубинемий лежит генетический дефект обмена билирубина, который, на современном этапе развития медицины корректировать невозможно. В связи с этим необходимо проведение профилактических мероприятий для предотвращения клинической манифестации генетического дефекта. Рекомендовано соблюдение основных принципов здорового образа жизни, избегать запредельных физических и психоэмоциональных нагрузок, профилактика инфекций, приема препаратов, провоцирующих желтуху и др.

При умеренно выраженных изменениях уровня билирубина и отсутствии клинических проявлений, в лечении больных с синдромом Жильбера нет необходимости. Возможно, это связано с результатами последних исследований, где утверждается, что небольшое увеличение уровня билирубина, являющегося антиоксидантом, оказывает благоприятный эффект на снижении частоты развития ряда значимых заболеваний, таких, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкологические заболевания, у больных синдромом Жильбера также почти вдвое снижена и общая смертность [9–12].

При наличии симптомов поражения желчевыводящих путей, рекомендован стол № 5, для профилактики развития желчнокаменной болезни рекомендованы препараты урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг массы тела). При выражен-

ной гипербилирубинемии возможно назначение фенобарбитала в дозе 100–200 мг/сут. Обычно уже через 10 дней уровень неконъюгированного билирубина в крови снижается до нормы.

В качестве иллюстрации приводится описание клинического случая пациента с синдромом Жильбера.

Больной С. 32 года, летчик, обратился с жалобами на повышенную утомляемость.

Из анамнеза известно, что после ОРВИ появилась небольшая желтушность кожи и слизистых оболочек, однако к врачам не обращался, не лечился. При прохождении периодического медицинского осмотра была отмечена желтушность, выявлено увеличение уровня непрямого билирубина и больной был направлен на дообследование.

Вредных привычек не имеет, в семье никто заболеваниями печени не страдает.

Объективно: больной нормостенического типа телосложения, умеренного питания. Кожа обычного цвета, субиктеричность склер, малых печеночных знаков нет. Костно-суставная система без особенностей. В легких везикулярное дыхание, сердце — тоны ясные, ритмичные, ЧСС 72 уд./мин, АД 120/80 мм рт.ст. Язык чистый, живот мягкий, слегка чувствительный в правом подреберье. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформлен, один раз в сутки.

Общий анализ крови: эр.  $4,8 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 154 г/л, тромбоциты  $250 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $9,6 \times 10^9/л$ , СОЭ 2 мм/час. э 1%, п 4%, сегм. 65%, лимф. 27%, мон. 3%.

Общий анализ мочи без особенностей.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 38,5 мк моль/л, пр. 7,5 мк моль/л, холестерин 2,4 ммоль/л, АсАТ 25 ед., АлАТ 30 ед.

Генетический анализ: выявлен генотип, характерный для синдрома Жильбера UGT1A1 (ТА)7/(ТА)7.

Морфологическое исследование ткани печени: пигментный гепатоз типа Жильбера.

Больному установлен диагноз доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера.

Проведено лечение фенобарбиталом в дозе 100 мг, в течение 2 недель.

После лечения отмечалось снижение уровня билирубина до 17,4 мк моль/л, улучшение общего самочувствия.

### Обсуждение

Приведенное описание клинического случая является классическим примером иллюстрации синдрома Жильбера: у мужчины 32 лет, после интеркуррентной инфекции появилась желтуха, с увеличением уровня неконъюгированного билирубина на фоне нормальных показателей уровня ферментов. Учитывая возможность отчисления из летного состава, больной согласился на проведение пункционной биопсии печени, и при морфологическом исследовании ткани печени был подтвержден диагноз доброкачественной гипербилирубинемии типа Жильбера. Молекулярно-генетическое исследование также показало

наличие повторов тирозин-аргинин в промоторной области гена уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы. Адекватно подобранное лечение фенобарбиталом, стимулирующем работу фермента привело к нормализации уровня билирубина и улучшению самочувствия пациента.

### Заключение

Хроническим семейным не гемолитическим гипербилирубинемиям зачастую уделяется недостаточное внимание, что связано не только с тем, что их исходы не представляют серьезной угрозы здоровью пациента и, по ошибочному представлению встречается редко, но в большей степени с тем, что постановка диагноза представляет определенные трудности для врача терапевта или врача общей практики.

### Список источников

1. Gilbert A., Lereboullet P. La cholemie simple familiale // *Semaine Medicale*. 1901. Vol. 21. P. 241–248.
2. Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З. Наследственные пигментные гепатозы (диагностика и лечение) // *Клиническая медицина*. 1984. № 4. С. 137–145.
3. Wagner K.-H., Shiels R.G., Lang C.A., et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2018. Vol. 55, № 2. P. 129–139. doi: [10.1080/10408363.2018.1428526](https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526)
4. 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 Gastroenterology*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 22. doi: [10.1186/s12876-019-0931-2](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0931-2)
5. Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., и др. Метод пироксвенирования в диагностике синдрома Жильбера // *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19, № 7. С. 99–100. doi: [10.25557/2073-7998.2020.07.99-100](https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.99-100)
6. Радута О.И. Психологические нарушения у больных вирусными гепатитами // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. № 3. С. 61–67.
7. Губергриц Н.Б. Доброкачественные гипербилирубинемии: всегда ли они абсолютно доброкачественные? // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2011. № 390. С. 5–10.
8. Копейкин А.А., Песков О.Д., Соколова С.Н. Биохимическая оценка степени тяжести состояния больных с механической желтухой // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2001. № 3–4. С. 50–54.
9. Horsfall L.J., Nazareth I., Pereira S.P., et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013. Vol. 28, № 10. P. 1643–1647. doi: [10.1111/jgh.12279](https://doi.org/10.1111/jgh.12279)
10. Kundur A.R., Singh I., Bulmer A.C. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239, № 1. P. 73–84. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042)
11. Блинов Д.Е., Огурцов П.П., Кухарева Е.И. Новый взгляд на синдром Жильбера // *Вестник последипломого медицинского образования*. 2020. № 1. С. 47–49.
12. Wang X., Wu D., Zhong P. Serum bilirubin and ischaemic stroke: a review of literature // *Stroke and Vascular Neurology*. 2020. Vol. 5, № 2. P. 198–204. doi: [10.1136/svn-2019-000289](https://doi.org/10.1136/svn-2019-000289)

### References

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familial. *Semaine Medicale*. 1901;21:241–8.
2. Blyuger AF, Krupnikova EZ. Nasledstvennyye pigmentnyye gepatozy (diagnostika i lecheniye). *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1984;(4): 137–45. (In Russ).
3. Wagner K-H, Shiels RG, Lang CA, et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical*

- Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2018;55(2):129–39. doi: [10.1080/10408363.2018.1428526](https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526)
4. 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 Gastroenterology*. 2019;19(1):22. doi: [10.1186/s12876-019-0931-2](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0931-2)
  5. Melnikova LI, Ilchenko LYu, Dunaeva EA, et al. Pyrosequencing method in the diagnosis of Gilbert syndrome. *Medical Genetics*. 2020;19(7):99–100. (In Russ). doi: [10.25557/2073-7998.2020.07.99-100](https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.99-100)
  6. Raduto OI. Psychological disorders in patients with viral hepatitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;(3):61–7. (In Russ).
  7. Gubergrits NB. Dobrokachestvennyye giperbilirubinemii: vsegda li oni absolyutno dobrokachestvennyye? *Novosti meditsiny i farmatsii. Gastroenterologiya*. 2011;(390):5–10. (In Russ).
  8. Kopeykin AA, Peskov OD, Sokolova SN. Biochemical appraisal of the severity of the condition of patients with obstructive jaundice. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2001;(3–4):50–4. (In Russ).
  9. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(10):1643–7. doi: [10.1111/jgh.12279](https://doi.org/10.1111/jgh.12279)
  10. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis*. 2015;239(1):73–84. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042)
  11. Blinov DE, Ogurtsov PP, Kukhareva EI. A new look at Gilbert syndrome. *Post-Qualifying Medical Education Herald*. 2020;(1):47–9. (In Russ).
  12. Wang X, Wu D, Zhong P. Serum bilirubin and ischaemic stroke: a review of literature. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;5(2):198–204. doi: [10.1136/svn-2019-000289](https://doi.org/10.1136/svn-2019-000289)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### Информация об авторах:

✉ *Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна* — д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, SPIN: 1095-4892, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8119>, e-mail: [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

*Якубовская Алина Григорьевна* — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, SPIN: 8685-0410, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

### Information about the authors:

✉ *Nailya S. Asfandiyarova* — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, SPIN: 1095-4892, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2025-8119>, e-mail: [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

*Alina G. Yakubovskaya* — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine, SPIN: 8685-0410, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>.

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