

## **Гипербилирубинемия как показатель для ДНК диагностики синдрома Жильбера у беременных**

Абдрахманова Л.Р., Медико-генетическая консультация  
Республиканская клиническая больница, г. Казань, Республика Татарстан

## **Hyperbilirubinemia as an indicator for the DNA diagnosis of Gilberts syndrome in pregnant women**

Abdrakhmanova L.R., Medical-genetic center  
Republican clinical hospital, Kazan, Tatarstan Republic

**Аннотация.** В статье обсуждается, что при синдроме Жильбера одним из основных симптомов является *непрямая гипербилирубинемия*. При диагностике данного синдрома у беременных наиболее предпочтительными методами считаются лабораторные анализы, биохимия - определение уровня общего и непрямого билирубина и ПЦР-ДНК диагностика - промоторной области гена UGT1. Приводятся собственные клиничко-лабораторные исследования 48 женщин.

**Ключевые слова:** беременность, синдром Жильбера, билирубин, UDP-глюкозилтрансфераза I.

**DOI:** 10.5281/zenodo.5336692

**Синдром Жильбера (непрямая гипербилирубинемия)** – наследственное заболевание, связанное с преимущественным нарушением захвата и конъюгации билирубина, проявляющееся умеренной желтухой с периодическим ухудшением на фоне физического напряжения, фебрильных заболеваний, погрешностей в диете, психических стрессов, голодания.

Данное состояние обусловлено мутацией в гене UGT1A1, который кодирует фермент – уридиндифосфат (УДФ)-глюкуронилтрансферазу. Заболевание имеет наследственное моногенное происхождение с аутосомно-рецессивным типом передачи, т.е. 25% риском передачи плоду. Оно передается, если у родителей присутствует мутированный ген, и отмечаются клинические признаки желтухи. Провоцирующим фактором, который предшествует появлению симптомов, может быть сильный стресс, прием медикаментов, погрешности в диете, инфекционные болезни (грипп, отравление) или переохлаждение.

При изучении медицинской литературы по синдрому Жильбера у беременных обращает внимание на особенности течения у беременных. Организм испытывает большую нагрузку со стороны быстро развивающегося эмбриона, что может сопровождаться дисфункцией пищеварительной системы. Синдром Жильбера при беременности не является угрожающей жизни патологией, однако необходимо знать ее клинические признаки и особенности диагностики. В основе выделения триместров лежат особенности развития плода и изменения в организме женщины. Особое внимание следует уделить раннему токсикозу беременных, проявлению крапивницы и зуда у беременных. Что известно о влиянии на плод? Болезнь Жильбера не вызывает негативного влияния на плод и беременность в целом. Если у женщины появились признаки желтушного синдрома на фоне гепатита, цирроза и желчекаменной болезни, требуется проведение медикаментозной терапии. В данном

случае повышается риск токсического поражения нервной системы плода билирубином, который поступает в большом количестве в его кровотоки. Особое внимание уделяется пациенткам с сопутствующими заболеваниями печени. Именно они могут стать причиной самопроизвольного аборта, патологии плаценты, врожденных аномалий развития или внутриутробной гибели эмбрионов. Синдром Жильбера – это моногенное заболевание с аутосомно – рецессивным типом наследования, будущий ребенок, родившийся от беременной с данным заболеванием, будет либо носителем данного заболевания, но может и унаследовать синдром Жильбера от матери в случае гетерозиготного носительства у отца. Таким образом, не исключаются семейные случаи наследования синдрома Жильбера.

**Диагностика.** Далекo не все диагностические манипуляции могут использоваться при беременности. Это касается биопсии и других инвазивных методик, в основном используется УЗИ печени. У беременной также исключается вероятность заражения инфекционным гепатитом и лекарственного поражения печени, наблюдались ли подобные симптомы ранее у беременной и ее близких родственников. При осмотре пациентки имеет особое значение окраска склер и кожных покровов. Заподозрить заболевание печени, можно при лабораторном биохимическом анализе – при синдроме Жильбера повышается общий уровень билирубина выше 20.5 мкмоль/л за счет непрямо́й фракции билирубина при относительно нормальных показателях АСТ и АЛТ. Далее назначается генетическое исследование для исследования мутированного гена, который приводит к угнетению работы фермента печени UDP глюкозилтрансферазы I и гипербилирубинемии. Таким образом, при диагностике синдрома Жильбера у беременных наиболее предпочтительными методами считаются лабораторные анализы, в частности, биохимия и ПЦР.

**Собственные клинично – лабораторные исследования.** В Медико – генетическом консультировании РКБ МЗ РТ с 2018г по 2021гг. проведено молекулярно – генетическое исследование ДНК диагностика на синдром Жильбера 48 женщинам от 22 лет до 43 лет. Из них составили 45 беременных (5 первобеременных и 40 повторнобеременных) и 3 женщины вне беременности в связи с повышенным уровнем общего билирубина (гипербилирубинемией) в крови от 19 до 80 мкмоль/л по биохимическому анализу. Проведено исследование образца ДНК в промоторной области гена UGT1. В результате исследования были выявлены 3 типа ДНК анализов:

1. группа – у 6(-12.6%) женщин не зарегистрированы увеличение числа ТА повторов-(n6/n6), что не подтверждало синдром Жильбера;

2. 2-группа у 11-(22.9%) женщин зарегистрировано увеличение числа ТА- повторов в одной из хромосом (n6/n7), что приводит к снижению функциональной активности белка UDP- глюкозилтрансферазы I – это носительство аутомно- рецессивной патологии. В данной группе у 2 беременных диагностирована неиммунная водянка плода, у 1 беременной атрезия пищевода у плода и у 1 беременной аномалия МПС плода

3. 3 группа у 31-( 64.5%)-женщин зарегистрировано увеличение ТА – повторов в гомозиготном

состоянии (n7 /n7), что приводит к снижению функциональной активности белка – UDP- глюкозилтрансферазы I. Полученные молекулярно – генетические данные подтверждают диагноз «Синдром Жильбера». В этой группе у 8 беременных выявлены хромосомные патологии плода – синдром Дауна и синдром Тернера, анэмбрионемия и множественные аномалии развития плода и ЦНС плода и невынашивание беременности

В 1 группе обследованных женщин общий билирубин в среднем составил -19.16 мкмоль/л, во 2 группе -27.41мкмоль/л, в 3 группе -31.94мкмоль/л.

**Выводы:** при повышенном уровне билирубина у беременных в 87.4% ДНК диагностикой выявлено увеличение числа повторов в одной или в 2 хромосомах, что свидетельствовало о носительстве или болезни синдрома Жильбера. Гомозиготное носительство, т.е. синдром Жильбера подтверждался у женщин с более высоким уровнем общего билирубина. Таким образом, у беременных женщин более предпочтительным является лабораторные анализы, в частности биохимический анализ крови на общий билирубин и непрямой билирубин и ПЦР -молекулярно – генетический анализ - ДНК диагностика промоторной области гена UGT1.

#### **Литература:**

1. Л.Р. Абдрахманова, Л. Х. Гафурова, П.Е. Чигвинцева- Молекулярно- генетическая диагностика синдрома Жильбера при беременности- Тезисы 1 национального конгресса с международным участием ЛАБРИН 2019- Журнал «Акушерства – гинекологии» №4 2019.

2. Chigvintseva P., Gafurova L., Abdrakhmanova L. Gilbert's syndrome and pregnancy....-East European Science Journal- 2018- 11/39 part/1 p5-6

3. Болезни печени-Влияние синдрома Жильбера на беременность-2018 06-18