

УДК 616.36-008.51-056.7: 615.244

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
И НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ ЖИЛЬБЕРА**

Калинин А. Л., Терещенко Н. И., Кривелевич Н. Б., Сницаренко Е. Н.

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»
г. Гомель, Республика Беларусь**

Введение

Как правило, болезнь Жильбера выявляется в юношеском возрасте и продолжается в течение многих лет, обычно всю жизнь. Мужчины страдают чаще женщин, это соотношение описывается различными авторами как 10:1. Частота — гомозиготной формы составляет 1–7 %, гетерозиготное носительство встречается чаще — до 40 % [1].

Цель

Проанализировать возможности генетической диагностики синдрома Жильбера и связанных с ним токсических реакций на печень на примере клинического случая.

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужил анализ литературных данных из базы данных Pub med по синдрому Жильбера (СЖ) в плане гепатотоксических реакций и детальный анализ клинического случая, состоящего под длительным наблюдением в РНПЦ РМ и ЭЧ.

При диагностике СЖ необходимо исключение других заболеваний. Проводится дифференциальная диагностика и исключение следующих заболеваний:

1. Заболевания билиарного тракта (нарушения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей) — выполняется УЗИ, КТ, ЭРХПГ.
2. Вирусные гепатиты — используются серологические маркеры вирусной инфекции HBV, HCV, в т. ч. цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа
3. Алкогольная болезнь печени: анамнез, ГТП, IgA, АСТ/АЛТ > 2, увеличение среднего объема эритроцитов, углеводдефицитного трансферрина, вопросник CAGE.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени (употребление алкоголя менее 20 мл/сут, избыточная масса тела, сахарный диабет).
5. Аутоиммунные заболевания печени — аутоиммунный гепатит (АНА, антигладкомышечные АТ, АТ к микросомам печени и почек), ПБЦ (АМА), первичный склерозирующий холангит (ЭРХПГ).
6. Наследственные метаболические заболевания печени: гемохроматоз (ферритин, железо, ОЖСС), болезнь Вильсона–Коновалова (медь сыворотки, церулоплазмин, кольца Кайзера–Флейшнера), дефицит альфа1-антитрипсина (альфа1-антитрипсин).
7. Гемодинамические причины ХСН, окклюзия вен.

СЖ является наследственно обусловленным заболеванием и передается по аутосомно-доминантному типу. Патология обусловлена мутациями в гене UGT1A1, который кодирует фермент — уридиндифосфатглюкуронидазу 1 (УДФ-ГТ1), являющуюся главной в метаболизме билирубина. В результате реакции глюкуронизации, катализируемой ферментом УДФ-ГТ1, непрямая токсичная фракция билирубина переводится в водорастворимую прямую фракцию — билирубин моно- и диглюкуронид.

Наиболее частым генетическим дефектом при СЖ является динуклеотидная инсерция в области ТА повтора в промоторе гена UGT1A1 в гомо- или гетерозиготном состояниях. Шесть ТА повторов А(ТА)6ТАА в промоторе соответствуют нормальной

функциональной активности фермента УДФ-ГТ1; увеличение числа ТА повторов до 7 в гомозиготном состоянии приводит к снижению функциональной активности фермента примерно на 30 %, обуславливая гипербилирубинемия.

УДФ-ГТ1 принимает участие в метаболизме некоторых лекарственных препаратов, у лиц, с наличием инсерции в промоторе гена UGT1A1, возможна манифестация синдрома с развитием токсических реакций при приеме лекарств.

Самый быстрый способ выявить СЖ — прямая ДНК-диагностика, заключающаяся в определении числа ТА-повторов в гене UGT1A1. Определяются следующие генотипы:

— UGT1A1 (ТА)6/(ТА)6 — генотип, не связанный с развитием СЖ (норма).

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

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

Молекулярно-генетическое исследование количества ТА-повторов в промоторе гена UGT1A1 проведено 199 пациентам (Н. Б. Гусина, Т. В. Васильева, 2006 г., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя») с повышенным уровнем билирубина за счет фракции непрямого билирубина ($46,68 \pm 17,17$ ммоль/л). Количество ТА-повторов определялось методом ПЦР-амплификации с FAM-мечеными праймерами с последующим разделением продуктов при помощи капиллярного электрофореза. По результатам молекулярно-генетических исследований у 144 из 199 человек было выявлено гомозиготное носительство (ТА)7-повторов (73 %), 32 пациента оказались гетерозиготными носителями (ТА)6/7, у 20 пациентов было обнаружено нормальное количество повторов — (ТА)6. Среди пациентов с подтвержденным диагнозом СЖ преобладали мужчины (3:1).

Клиническая картина СЖ зависит от генотипа. У гомозиготных носителей СЖ характеризовался более высоким исходным уровнем билирубина, выраженным ответом на функциональные пробы, частым сочетанием с эссенциальным тремором. У гетерозигот СЖ нередко протекал в латентной форме. На основании результатов клинико-лабораторных исследований установлены 4 варианта течения СЖ: диспепсический, астеновегетативный, желтушный, латентный. Последовательное применение низкокалорийной диеты и фенобарбитала повышало чувствительность и специфичность теста. Выявлены нарушения фармакокинетики антипирина и позволяют прогнозировать риск развития побочных реакций на препараты, метаболизирующиеся монооксигеназами печени [3].

Патоморфология при СЖ (А. Ф. Блюгер и И. Н. Новицкий, 1985):

- макроскопически печень не изменена;
- отложение пигмента золотисто-коричневого цвета — липофусцина;
- гликогеноз ядер;
- активация клеток Купфера;
- белковая дистрофия гепатоцитов;
- фиброз портальных полей.

Патоморфологические изменения минимальны, основное — отложение пигмента золотисто-коричневого цвета — липофусцина [2].

Ряд лекарственных препаратов провоцируют обострение СЖ. Особенно это характерно для лекарственных препаратов, в метаболизме которых участвует фермент УДФГТ: анаболические стероиды, глюкокортикоиды, андрогены, этинилэстрадиол, рифампицин, циметидин, хлорамфеникол, стрептомицин, левомецетин, ампициллин, кофеин, парацетамол, иринотекан (противоопухолевый препарат) [5].

Анализ гена *UGT1A1* также используется для прогноза побочных эффектов при терапии препаратом «Иринотекан» у пациентов с онкологическими заболеваниями (колоректальным раком). Лечение иринотеканом у пациентов с мутациями приводит к манифестации СЖ у носителей гена [5].

Пазопаниб (Votrient, GlaxoSmithKline) недавно начал использоваться для лечения рака почки. В результате клинических испытаний, проводившихся в 3 стадии, выявлены пациенты с гипербилирубинемией. Из 38 пациентов с гипербилирубинемией ($\geq 1,5$ выше верхней границы нормы), 32 (84 %) являлись (ТА)7 гомозиготами ($n = 18$) или (ТА)7 гетерозиготами ($n = 14$). Для (ТА)7 гомозигот, отношение шансов (95 % CI) для развития гипербилирубинемии составило 13,1 (5,3–32,2) по сравнению с другими генотипами [4].

Факторы, провоцирующие обострение СЖ следующие: тяжелые физические нагрузки, погрешности в питании (консервированные, жареные, острые, копченые продукты, газированные напитки), голодание, алкоголь, стрессовые ситуации, переутомление, инсоляция, вирусные инфекции [1, 2].

Клинический пример. Пациентка К., 1970 г рождения, кладовщик, предъявляла жалобы на появление желтухи, кожного зуда, тяжести, болей в правом подреберье, горечь во рту, периодически жидкий стул по несколько дней несколько раз в месяц.

При осмотре выявлена умеренно выраженная желтушность кожных покровов, иктеричность склер. При объективном исследовании определялась чувствительность живота при пальпации отделов толстого кишечника. Печень выступала на 1,5 см из-под края реберной дуги по правой среднеключичной линии, размеры ее по Курлову 13–14–12 см. Селезенка не увеличена.

Анамнез заболевания. Вирусными гепатитами не болела, отмечает повышение билирубина у одного из родителей. Алкоголь не употребляет. Проводилось лечение в Гомельском областном онкологическом диспансере в отделении голова/шея, по поводу заболевания щитовидной железы (папиллярный рак), где пациентка находилась на лечении с 28.08.2006 по 07.09.2006 гг. Заключительный диагноз: Заболевание щитовидной железы. Состояние после хирургического лечения (тиреоидэктомия). Послеоперационный гипотирез. Рекомендованы радиоiodдиагностика (РИД) и радиоiodтерапия (РИТ). Проведено 15 курсов лечения радиоiodом. Так, РИД I-131 27.07.2010 г. проведена в дозе 19,1 мЗв, а РИТ I-131 – 3 Гбк (таблица 2).

Таблица 2 — Биохимический анализ крови пациентки К. в динамике

Показатель	Норма	30.04.2010	19.11.2010	23.09.2011	14.05.2012	25.07.2012
АлАТ, ед/л	0–41	23	14	16	18	17
ЩФ, ед/л	30–200		42			48
АсАТ, ед/л	0–37	23	16	17	2	21
ГГТП, ед/л	4–45	14				
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–20	<u>72,8</u>	<u>87,4</u>	<u>123,6</u>	<u>187,7</u>	<u>27,9</u>
Билирубин прямой, мкмоль/л		<u>14,8</u>	<u>6,7</u>	<u>26,2</u>	<u>24,5</u>	2,71
Триглицериды, мкмоль/л	0,2–1,89				0,69	1,23
VLDL, мкмоль/л	0,1–0,7				0,31	

Другие биохимические анализы пациентки К., а именно уровень сывороточного железа Fe — 17,6 (7,5–28 $\mu\text{mol/l}$), ферритин — 5,1 (70–150 $\mu\text{g/l}$), процент насыщения трансферрина железом — 30,4 % (20–45) — в норме. Для исключения Болезни Вильсона–Коновалова выполнено исследование на церулоплазмин — 1,452 (0,150–0,600) г/л. Как видно из представленных в таблице 2 данных, уровень ферментов печени АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП в плазме крови не повышен. Отмечается выраженное увеличение уровня общего билирубина (максимально до 187,7 мкмоль/л) за счет повышения преимущественно непрямого билирубина. При этом пациентка отмечала

резкое ухудшение состояния, отмечала желтуху, слабость, кожный зуд. Кроме того, отмечалось повышение прямого билирубина до 26,2 мкмоль/л. Такое увеличение общего билирубина и прямого билирубина до выявленных цифр для СЖ нехарактерно. Одновременно с повышением билирубина обнаружено в двух анализах увеличение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что может свидетельствовать о стеатозе печени. Генетическое исследование выполнено 09.07.2012 г. и установлено гомозиготное носительство мутации UGT1a1 × 28 (ТА 7/7) — подтвержден диагноз «Синдром Жильбера» (Гомельский областной медико-генетический центр «Брак и семья»). Вирусные гепатиты как причина значительного увеличения билирубина были исключены: HBsAg и anti-HCV были отрицательны.

УЗИ органов брюшной полости (07.06.2012 г.): правая доля — косою вертикальный размер — 13,2 см; кранио-каудальный размер — 9,0 см; хвостатая доля: ПЗР — 1,1 см; вертикальный размер — 3,9 см. Контуры печени ровные. Капсула не утолщена. Паренхима: эхоструктура неоднородная, эхогенность повышена. Сосудистый рисунок изменен. Стенки сосудов неравномерно уплотнены. Воротная вена 0,9 см. Желчный пузырь удален. Общий желчный проток 0,6 см, внутривенечные желчные протоки не расширены. Селезенка: размеры не увеличены — 9,6 × 3,2 см. Селезеночная вена в воротах 0,7 см (не расширена).

На основании полученных клинических, биохимических, генетических, данных УЗИ выставлен диагноз: токсический лекарственный гепатит, в сочетании с гипербилирубинемией Жильбера (гомозиготное носительство мутации UGT1a1 × 28 (ТА 7/7). Хронический слабовыраженный неактивный антральный гастрит без метаплазии, без атрофии, с фовеолярной гиперплазией, HP отрицательный. Синдром раздраженного кишечника с диареей.

Назначено следующее лечение. Фенобарбитал в небольших дозах — подбор не вызывающих сонливость днем на ночь по 25–50 мг в течение 10 дней или можно валокордин 25–50 капель в течение 10–14 дней. Урсосан 250 мг 2 капсулы на ночь длительно (3 мес). L-тироксин 125 микрограммов в сутки. Кальций Д3 никомед форте по 2 таблетки в день. Рокальтрол 1 капсула в день длительно.

Установлена взаимосвязь лечения радиойодом и появления (усиления) желтухи. Снижение уровня билирубина наступало после лечения фенобарбиталом и урсосаном.

Заключение

У пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией (в том числе желтухой у родственников в анамнезе) необходимо проводить исследование мутации UGT1a1 × 28 (ТА 7/7) для диагностики СЖ. У пациентов с токсическим гепатитом в алгоритм обследования целесообразно включать определение мутации для диагностики СЖ.

Для лечения гипербилирубинемии при СЖ на фоне применения лекарств для лечения других основных заболеваний (в тех случаях, когда нельзя воздержаться от их назначения) рекомендуется использовать фенобарбитал в небольших (25–50 мг/сут) дозах в сочетании с гепатопротекторами (урсосан).

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер, К. П. Гепатит и последствия гепатита: практич. рук. / К.-П. Майер; пер. с нем. — 2-е изд., перер. и доп. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2004. — 720 с.
2. Блюгер, А. Ф. Практическая гепатология / А. Ф. Блюгер, И. Н. Новицкий. — Рига: Звайгзне, 1984. — 405 с.
3. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование / Л. Ю. Ильченко [и др.] // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 48–52.
4. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism / C. F. Xu [et al.] // Br. J. Cancer. — 2010. — Vol. 102, № 9. — P. 1371–1377.
5. UGT1A1 gene polymorphism: Impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer / C. Schulz [et al.] // World Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, № 40. — P. 5058–5066.