

Шулятьев И.С., Ильченко Л.Ю.,
Дроздов В.Н., Петраков А.В.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА

*Центральный научно-исследовательский институт
гастроэнтерологии г. Москва*

Цель исследования: совершенствование диагностики синдрома Жильбера (СЖ) на основании функциональных и генетических методов исследования.

Материал и методы: 43 больным проведено комплексное клиничко-биохимическое обследование включающее функциональные тесты с низкокалорийной диетой (400 ккал/сут. в течение 3 дней) и пробу с фенобарбиталом (0,1 г н/н в течение 7 дней). Больным с установленным диагнозом синдрома Жильбера проводилось исследование генотипа UGT1A1 с помощью полимеразно-цепной реакции. Генетические исследования осуществлялись в Центре молекулярной генетики РАМН г. Москвы (отделение ДНК-диагностики, лаборатория молекулярной генетики, зав. лабораторией д. б. н. А.В. Поляков). Группы контроля составили здоровые добровольцы (n=15) и больные с хроническим гепатитом (ХГ) (n=15) низкой степени активности сопоставимые по полу и возрасту.

Полученные результаты. У всех 43 пациентов было выявлено изменение в промоторной области гена UGT1 (UGT1 Promotor (ta)n). Кроме этого у 18 из них также был проведен поиск мутаций в гене UGT1 методом SSCP анализа. Ни у одного из 18 обследованных дефекта в гене выявлено не было, а все изменения обнаружены лишь в промоторной области. У всех пациентов с гипербилирубинемией выявлено увеличение количества повторов в области UGT1 Promotor (ta)n: в гетерозиготном состоянии (8 человек) или гомозиготное (35 человек) состояние.

Группа гомозиготных пациентов (n=35) имела более выраженную клиническую симптоматику, что проявлялось в более высоких цифрах билирубина

при поступлении $34.3 \pm 2,1$ мкмоль/л, а также в более длительных сроках наблюдения у врача по поводу неконъюгированной гипербилирубинемии, в отличие от гетерозиготных пациентов (билирубин - $15,5 \pm 1,6$ мкмоль/л), которые, как правило, попадали в поле зрения врача случайно. В ответ на гипокалорийную диету у гомозиготных больных отмечено значительное увеличение содержания билирубина. В ряде случаев превышающее 100 мкмоль/л. В ответ на назначение фенобарбитала уровень билирубина достиг нормальных значений у 100 % гетерозиготных пациентов, у гомозигот, также отмечена положительная динамика, но нормализация уровня билирубина за 7 дней получена не у всех обследованных с СЖ.

При проведении пробы с низкокалорийной диетой при СЖ выявлено достоверное повышение уровня билирубина (с 36,2 мкмоль/л до 60,2 мкмоль/л), у больных ХГ – некоторое его снижение (с 27,2 мкмоль/л до 24,5 мкмоль/л), а в группе здоровых добровольцев изменений этого показателя обнаружено не было. Чувствительность теста с низкокалорийной диетой определялась как доля больных, ответивших увеличением содержания билирубина на 21,4 мкмоль/л. Это повышение билирубина определялось у больных с выявленным полиморфизмом гена UGT1A1 в случаях гомозиготного носительства. При увеличении билирубина более чем на 21,4 мкмоль/л, чувствительность пробы с низкокалорийной диетой составила 73%, а специфичность - 100%.

У пациентов с СЖ прием фенобарбитала способствовал уменьшению ($p < 0,05$) содержания билирубина (до 23,6 мкмоль/л), при ХГ его уровень достоверно не изменился.

Аналогично была рассчитана чувствительность и специфичность теста с фенобарбиталом. Положительным результатом считали нормализацию или снижение уровня билирубина более чем в 3 раза от его значения, определяемого после пробы с низкокалорийной диетой. Чувствительность теста с фенобарбиталом составила 82,9 %, специфичность - 63,3 %.

Выводы

1. У всех пациентов обнаружено увеличение количества повторов в области UGT1A1: у 8 в гетерозиготном состоянии и 35 в гомозиготном состоянии.

2. У гетерозиготных носителей дефекта промоторной области UGT1A1 клинические проявления менее выражены и часто выявляются лишь после провоцирующих факторов.

3. Для установления диагноза СЖ целесообразно последовательное проведение теста с гипокалорийной диетой и последующим назначением фенобарбитала.

4. В случае сомнительных или отрицательных результатов функциональных тестов целесообразно проведение генотипирования.

5. Для уточнения диагноза СЖ с помощью генотипирования достаточно исследовать лишь промоторную область гена UGT1.