

СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА И БОЛЕЗНИ, КАРТИРОВАННЫЕ НА 2-Й ХРОМОСОМЕ

О. Ботвиньев, доктор медицинских наук, профессор,
Г. Дубровина, А. Колотилина
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: tts801@rambler.ru

Синдром Жильбера (СЖ) – одно из генетически обусловленных заболеваний, картированных на 2-й хромосоме. СЖ проявляется нарушением конъюгации билирубина. Приводятся истории болезни 2 больных с СЖ и их родословные.

Ключевые слова: синдром Жильбера, 2-я хромосома.

Синдром Жильбера (СЖ) – это генетически обусловленная недостаточность фермента уридинглюкуронилтрансферазы 1A1 (УГТ 1A1) в печени, приводящая к нарушению конъюгации билирубина. Заболевание проявляется повышением уровня непрямого билирубина крови, желтушностью кожи и слизистых оболочек, жалобами на боли в животе, а также диспепсией и астеновегетативным синдромом [1–3]. Характеризуется длительным волнообразным течением, обострения провоцируются рядом экзо- и эндогенных факторов; часто заболевание начинается по типу криза.

СЖ встречается у европейцев с частотой от 3 до 9% [4, 5]. Распространенность мутантного гена в странах Европы достигает 35–40%, в некоторых этнических группах Африки превышает 50% [6], в азиатских странах она чуть реже – 16–33% [7, 8]. Гомозиготными носителями являются 12% шотландцев, 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян и 23% афроамериканцев [3]. Распространенность СЖ в России не изучалась.

Генетический дефект, приводящий к развитию СЖ, картирован на 2-й хромосоме в локусе q37 [3]. Данный синдром наследуется аутосомно-рецессивно. У гетерозиготных носителей заболевание, как правило, не развивается, однако не прямой билирубин находится на верхней границе нормы или незначительно повышен [9].

В последнее время на 2-й хромосоме также были картированы различные заболевания. Наиболее распространенные из них представлены на рис. 1. Среди них – также и патология, выявленная нами в наблюдаемых семьях [10, 11].

Было выявлено, что при СЖ чаще образуются камни в желчном пузыре [12]. Также отмечено, что больные СЖ дети и взрослые нередко страдают от гастродуоденита, эзофагита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, сфинктерных нарушений, дискинезии желчевыводящих путей [13, 14].

Л.Ю. Ильченко и соавт. [13] выявили частую (38,6%) ассоциацию СЖ с эссенциальным тремором у взрослых больных и предположили наличие генетической связи между ними.

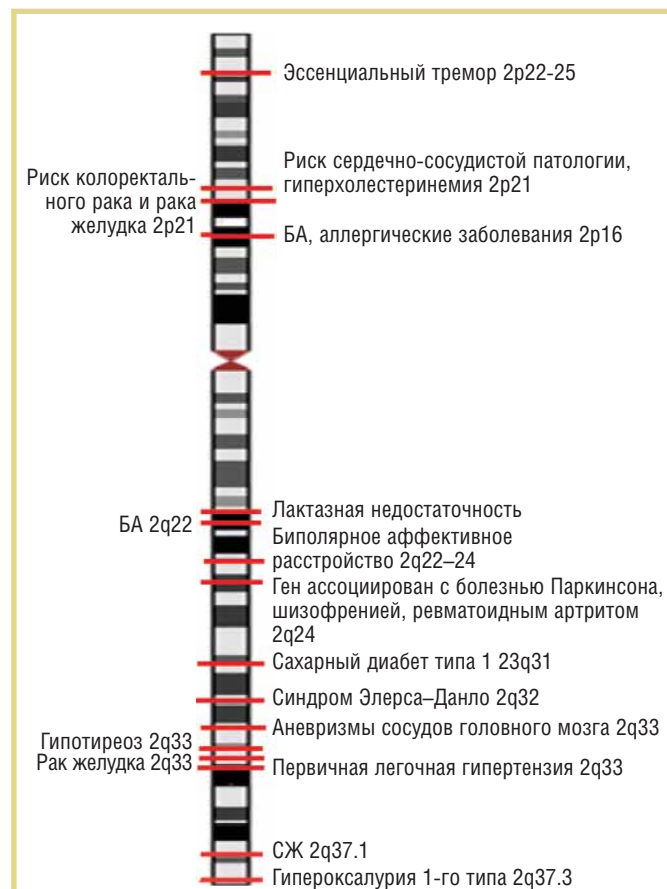
Вопрос влияния СЖ на частоту развития рака молочной железы (РМЖ), кишечника и другой локализации противоречивы. В исследовании, посвященном частоте развития РМЖ,

на небольшой группе женщин (n=200) продемонстрировано увеличение вероятности заболевания среди женщин с СЖ, но на большей выборке (n=455) эти результаты не подтвердились. Были получены данные, что у людей с генотипом G71R (более редкая причина СЖ) увеличена вероятность развития рака толстой кишки [15].

Нами предположено наличие связи между заболеванием, картированными на 2-й хромосоме. Приводим 2 клинических наблюдения больных с СЖ (гомо- и гетерозиготная формы) и их родословные.

Больной Ю., 26 лет. Наблюдается с 16-летнего возраста, когда при усилении гастроэнтерологических жалоб (боли в животе, отрыжка, тошнота, однократно рвота с примесью «кофейной гущи») появились желтуха, слабость, недомогание. Из анамнеза заболевания известно, что родители с 14 лет начали замечать периодическое пожелтение склер у ребенка. Боли в животе беспокоили с раннего возраста. Желтуха появлялась после нарушения диеты (жирное, жареное), несоблюдения режима питания (длительные перерывы в приеме пищи), психоэмоционального стресса. Симптомы проходили после приема железонных средств, настоек, содержащих фенобарбитал, антисекреторных препаратов. Заболевание протекало волнообразно, обострения – несколько раз в год.

На 1-м году жизни у больного были проявления выраженного атопического дерматита.



Примечание. БА – бронхиальная астма.

Рис. 1. Заболевания, картированные на 2-й хромосоме

Первый приступ почечной колики развился в 20 лет, затем в 21 год и 25 лет. Обнаруженные камни (определены как оксалатные) были рентгенконтрастные, диаметром около 0,5 см. Уровень оксалатов в моче повышен. Конкременты отходили после спазмолитической терапии. Первые 2 приступа сопровождалась появлением желтухи.

При осмотре в 16 лет: подросток правильного телосложения, достаточного питания, рост 178 см, масса тела 70 кг. Отмечаются иктеричность склер, мягкого нёба, легкая желтушность кожи. Печень не увеличена, болезненность в эпигастрии при пальпации. Физиологические отправления в норме, кал окрашен.

По данным лабораторных методов обследования: гемоглобин, эритроциты – в пределах возрастной нормы. В плазме крови колебания уровня непрямого билирубина от 14,9 мкмоль/л в период ремиссии до 79,9 мкмоль/л – во время криза. Прямой билирубин периодически незначительно повышен до 8,5 мкмоль/л. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевины, креатинина, мочевой кислоты в норме в течение всего периода наблюдения. Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. В анализах мочи: микроэритроцитурия, непостоянная микропротеинурия. Суточная экскреция оксалатов с мочой 350 мкмоль (норма – до 135 мкмоль/сут). При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено: размеры печени и эхо-структура в норме, полость желчного пузыря анэхогенна, лабильный перегиб между дном и телом. При эзофагогастродуоденоскопии в 16 лет обнаружены эрозии в пилорическом отделе желудка, выраженный дуоденит. В 18 лет выявлены гастроэзофагеальный рефлюкс и признаки эзофагита.

Проведено генетическое обследование (Медико-генетический научный центр РАМН); обнаружена мутация в гене, кодирующем фермент УГТ 1А1 в гомозиготном состоянии, характерная для СЖ: 7/7.

На основании анамнеза, клинической картины, данных дополнительных методов обследования был установлен диагноз: СЖ. Оксалатный уролитиаз, дизметаболическая нефропатия, гипероксалурия. Хронический эрозивный гастрит, дуоденит. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Атопический дерматит в анамнезе.

Семейный анамнез отягощен (рис. 2). Родословная составлена при сборе данных у матери пробанда (мать – врач-терапевт).

В этом наблюдении обращает на себя внимание сочетание у больного СЖ (генетического заболевания), оксалатного уролитиаза и атопического дерматита (заболеваний с генетической предрасположенностью).

Особенностью родословной является частая встречаемость у членов семьи заболеваний, картированных на 2-й хромосоме: сердечно-сосудистой патологии, гипотиреоза, БА и атопического дерматита, РЖ, гипероксалурии, эссенциального тремора, СЖ. Как видно из родословной, у деда пробанда (II.2) был оксалатный уролитиаз, у одного из братьев пробанда непрямого билирубин постоянно находится на верхней границе нормы, брат также страдает эссенциальным тремором. У других членов родословной нарушений билирубинового обмена не отмечено.

Больная Л., 55 лет. Из анамнеза известно, что в дошкольном возрасте перенесла гепатит А (диагноз гепатита не был верифицирован, нельзя исключить, что это был дебют СЖ, спровоцированный острой респираторной вирусной инфекцией). В возрасте 38 лет была госпитализирована по поводу желтухи неясного генеза (концентрация непрямого билирубина до 45 мкмоль/л). Объективно больная нормостенического телосложения, достаточного питания, рост 174 см, масса тела 65 кг. Имеется желтушность склер, мягкого нёба. При обследовании были исключены инфекционная, обтурационная, гемолитическая желтуха, токсическое поражение печени. Клинически поставлен диагноз СЖ, дальнейший генетический анализ подтвердил наличие СЖ (гетерозиготный вариант). В последующие годы уровень непрямого билирубина был в пределах 32–38 мкмоль/л, прямого 5–9 мкмоль/л, остальные показатели (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, гемоглобин, эритроциты) в пределах нормы. Медикаментозного лечения по поводу гипербилирубинемии не получала. Жалобы на периодические боли в мезогастррии, запор, боли в голеностопных суставах, головную боль,

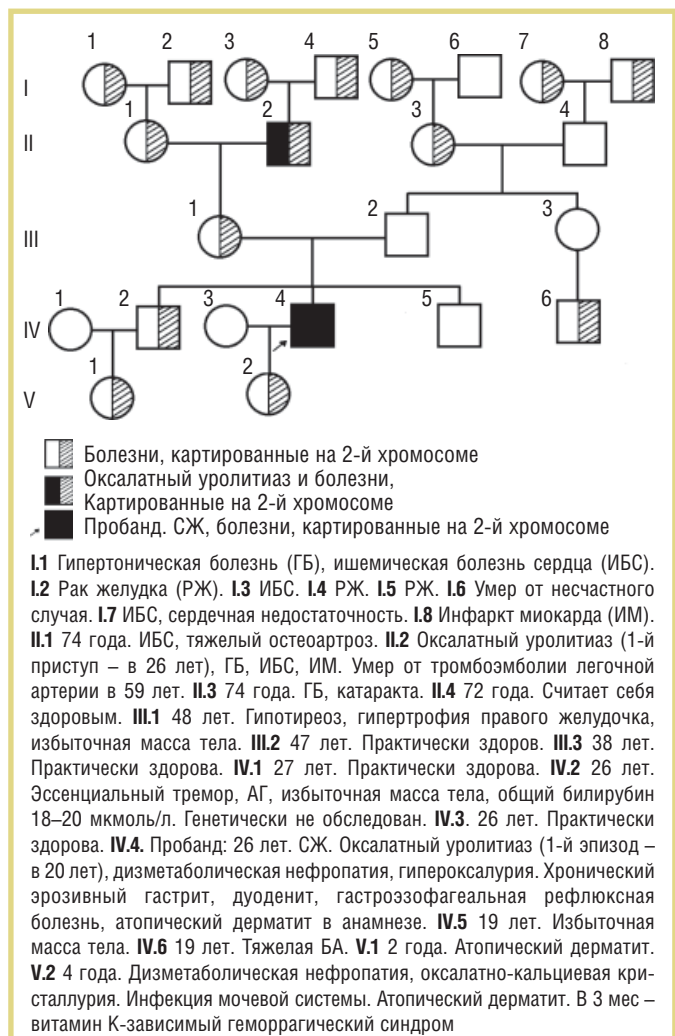
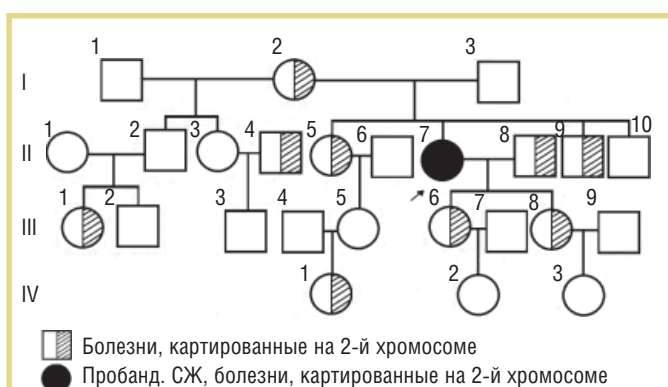


Рис. 2. Родословная больного с сочетанием СЖ и оксалатного уролитиаза, атопического дерматита

периодическое повышение артериального давления. В анамнезе – крапивница.

По данным комплексного обследования поставлен диагноз: СЖ (гетерозиготный вариант), хронический эрозивный гастрит, хронический панкреатит, полип желчного пузыря, синдром раздраженного кишечника (СРК) с запором, мигрень, артериальная гипертония, ИБС, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей, вальгусная деформация больших пальцев обеих стоп.

Семейный анамнез отягощен (рис. 3). Его особенностью, как и в 1-м наблюдении, является наличие у родственников заболеваний, картированных на 2-й хромосоме: оксалатный уролитиаз, аутоиммунные заболевания (тиреоидит, артрит), лактазная недостаточность, эссенциальный тремор, БА.



Примечание. * – при синдроме Элерса–Данло имеются большие и малые критерии заболевания. К малым критериям относятся гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен, сколиоз, деформация стоп и др. Этих признаков недостаточно для постановки диагноза синдрома Элерса–Данло, однако они будут указывать на нарушение со стороны соединительной ткани.

- I.1** Умер от ранения во время Великой Отечественной войны. **I.2** Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гипотиреоз, гипертоническая болезнь, вальгусная деформация стопы*, умерла от инсульта в 88 лет.
- I.3** Варикозное расширение вен нижних конечностей*, умер в 50 лет от рака среднего уха. **II.1** Умерла от саркоидоза в возрасте старше 70 лет.
- II.2** 78 лет. Считает себя здоровым. **II.3** Анамнез неизвестен. **II.4** Артрит, головная боль, умер в 74 года от рака легких с метастазами в печени.
- II.5** 56 лет. Первичная лактазная недостаточность, тиреоидит, РМЖ, ИБС, хронический панкреатит. **II.6** 66 лет. Считает себя здоровым.
- II.7** Пробанд, 55 лет. СЖ (гетерозиготный вариант), хронический эрозивный гастрит, хронический панкреатит, полип желчного пузыря, СРК с запором, мигрень, АГ, ИБС, пролапс митрального клапана*, варикозное расширение вен нижних конечностей*, вальгусная деформация больших пальцев стоп*, крапивница. **II.8** 58 лет. Аутоиммунный тиреоидит, хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит, перенес гепатит А в возрасте 45 лет (?). **II.9** 66 лет. Эссенциальный тремор с 60 лет, АГ с подросткового возраста, оксалатный уролитиаз.
- II.10** 64 года. Гепатит А (?) в 11 лет. **III.1** 50 лет. Артрит, остеохондроз, АГ. **III.2** 57 лет. Почечная недостаточность с 55 лет (этиология неизвестна).
- III.3** 53 года. Аритмия. **III.4** Считает себя здоровым. **III.5** Считает себя здоровой. **III.6** 36 лет. Сколиоз*, гипотиреоз, СРК с запором, мигрень, вальгусная деформация стоп*. **III.7** Считает себя здоровым.
- III.8** Мочекаменная болезнь, СРК с запором. **III.9** Считает себя здоровым.
- IV.1** 11 лет. БА, atopический дерматит. **IV.2** 8 лет. Дискинезия желчевыводящих путей, СРК с запором, гипермобильность суставов*. **IV.3** 10 лет. Синдром раздраженного кишечника с запором, гипермобильность суставов*.

Рис. 3. Родословная больной с СЖ

Приведенные клинические наблюдения и данные литературы позволяют предположить, что бывают семьи, генофонд которых предрасполагает к развитию кластера заболеваний, поражающих разные органы и системы, но картированных на 2-й хромосоме. Большинство из этих заболеваний мультифакторной природы, но некоторые (СЖ, синдром Элерса–Данло, гипероксалурия 1-го типа), относятся к генным болезням. Данные наблюдения наглядно демонстрируют, что генетические особенности родителей приводят к формированию видоизмененного генотипа у детей, который проявляется нозологией, не обязательно совпадающей с заболеваниями у их предков. Упомянутые заболевания объединяют «родственные связи», обусловленные принадлежностью ко 2-й хромосоме. Указанный кластер заболеваний в различных вариациях мы можем диагностировать у членов одной семьи в разных поколениях; наличие этих заболеваний можно ожидать и у потомства.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999; 864 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. Рук-во для врачей / М.: Медицина, 2005; 768 с.
3. Strassburg C., Kalthoff S., Ehmer U. Variability and function of family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A) // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2008; 45 (6): 485–530.
4. Bosma P., Chowdhury J., Bakker C. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase1 in Gilbert's syndrome // N. Engl. J. Med. – 1995; 333: 1171–5.
5. Shorbagi A., Hascelik G., Haznedaroglu I. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome // Am. J. Med. Sci. – 2008; 335: 115–9.
6. Horsfall L., Zeitlyn D., Tarekegn A. et al. Prevalence of Clinically Relevant UGT1A Alleles and Haplotypes in African Populations // Ann. Hum. Gen. – 2010; 75: 236–46.
7. Balram C., Sabapathy K., Fei G. et al. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase in Asians: UGT1A1*28 is a common allele in Indians // Pharmacogenetics. – 2002; 12: 81–3.
8. Ando Y., Chida M., Nakayama K. et al. The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population // Pharmacogenetics. – 1998; 8: 357–60.
9. Biondi M., Turri O., Dilillo D. et al. Contribution of the TATA-Box Genotype (Gilbert Syndrome) to Serum Bilirubin Concentrations in the Italian Population // Clin. Chemistry. – 1999; 45 (6): 897–8.
10. Online Mendelian Inheritance in Man An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. www.omim.org
11. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред В.С. Баранова / СПб: Изд-во Н-Л, 2009; 528 с.
12. Buch S., Schafmayer C., Volzke H. et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition // Gastroenterology. – 2010; 139 (6): 1942–51.
13. Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование // Тер. арх. – 2006; 2: 48–52.
14. Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 24 (3): 13–21.
15. Strassburg C. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome // Pharmacogenomics. – 2008; 9 (6): 703–15.

GILBERT'S SYNDROME AND CHROMOSOME 2-MAPPED DISEASES

Professor O. Botvinyev, MD; G. Dubrovina, A. Kolotilina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Gilbert's syndrome (GS) is one of the genetic diseases mapped on chromosome 2. GS manifests itself as impaired bilirubin conjugation. The paper gives the case reports of 2 patients with GS and their genealogies.

Key words: Gilbert's syndrome, chromosome 2.