BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-126-141

Синдром Жильбера как модель изучения эффектов билирубина

Лошкова Е. В.[1, 2], Дорошенко И. В.[1], Янкина Г. Н.[1], Рафикова Ю. С.[1], Терентьева А. А.[1], Желев В. А.[1], Анфиногенова О. Б.[3], Хавкин А. И.[2, 4], Одинаева Н. Д.[2], Кондратьева Е. И.[2, 5], Люлька Т. С.[1], Боженко Е. А.[1], Прудникова В. К.[1], Ребриенко М.[1]

[1] Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050 Россия

[2] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, 115093, Москва, Большая Серпуховская, 62

[3] Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056 г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а

[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

[5] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Лошкова Е. В., Дорошенко И. В., Янкина Г. Н., Рафикова Ю. С., Терентьева А. А., Желев В. А., Анфиногенова О. Б., Хавкин А. И., Одинаева Н. Д., Кондратьева Е. И., Люлька Т. С., Боженко Е. А., Прудникова В. К., Ребриенко М. Синдром Жильбера как модель изучения эффектов билирубина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 126–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-126-141

✉ *Для переписки:*
Лошкова Елена Владимировна
loshkova@rambler.ru

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; *ORCID: 0000–0002–3043–8674*

Дорошенко Иван Владимирович, студент 5 курса педиатрического факультета; *ORCID: 0000–0002–0747–5952*

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0001–5792–2012*

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0002–3281–803X*

Терентьева Алла Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0003–3241–282X*

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0002–2133–665X*

Анфиногенова Ольга Борисовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней; *ORCID: 0000–0001–9006–3352*

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней; *ORCID: 0000–0001–7308–7280*

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования; *ORCID: 0000–0001–6395–0407*

Одинаева Нуринисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор; *ORCID: 0000–0001–5214–8072*

Прудникова Валерия Константиновна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0003–0339–2030*

Люлька Татьяна Сергеевна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0003–2048–1852*

Боженко Екатерина Александровна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии; *ORCID: 0000–0001–9949–4562*

Ребриенко Маргарита Валерьевна, студент 5 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Резюме

Многочисленные научные исследования, проводимые в течение последних лет, расширяют наши представления о физиологических и патофизиологических эффектах билирубина. В настоящем обзоре литературы авторы на примере синдрома Жильбера, как классического состояния, протекающего с гипербилирубинемией, обсуждают результаты клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующих протективные механизмы и защитную роль повышенной концентрации билирубина в отношении заболеваний, сопровождающихся метаболическим воспалением, онкологических заболеваний и ряда других. Авторы делают акцент на обсуждаемой в последних научных работах гормональной функции билирубина и его потенциального терапевтического эффекта. Цель настоящего обзора литературы заключается в расширении представлений о билирубине с привычных для клинициста в контексте конечного продукта метаболизма гема и антиоксиданта до сигнальной молекулы, участвующей в патофизиологии многих заболеваний.

Ключевые слова: синдром Жильбера, желтуха, гипербилирубинемия, гипобилирубинемия, УДФ-ГТ1-А1, PPARα, метаболические заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AQGCKE

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-126-141

Gilbert's syndrome as a model for studying the effects of bilirubin

E. V. Loshkova[1, 2], I. V. Doroshenko[1], G. N. Yankina[1], Yu. S. Rafikova[1], A. A. Terentyeva[1], V. A. Zhelev[1], O. B. Anfinogenova[3], A. I. Khavkin[2, 4], N. D. Odinaeva[2], E. I. Kondratieva[2, 5], T. S. Lyulka[1], E. A. Bozhenko[1], V. K. Prudnikova[1], M. Rebrienko[1]

[1] Siberian state medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

[2] Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, 62, Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia

[3] Federal state budgetary educational institutions higher Education "Kemerovo state medical University" Ministries health care Russian Federation, 22a, Voroshilov, Kemerovo, 650056, Russia

[4] Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russian

[5] Federal state budgetary Scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academican N. P. Bochkov, 1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russian

For citation: Loshkova E. V., Doroshenko I. V., Yankina G. N., Rafikova Yu. S., Terentyeva A. A., Zhelev V. A., Anfinogenova O. B., Khavkin A. I., Odinaeva N. D., Kondratieva E. I., Lyulka T. S., Bozhenko E. A., Prudnikova V. K., Rebrienko M. Gilbert's syndrome as a model for studying the effects of bilirubin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 126–141. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-126-141

✉ *Corresponding author:*
Elena V. Loshkova
loshkova.ev@ssmu.ru

Elena V. Loshkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; *ORCID: 0000–0002–3043–8674*

Ivan V. Doroshenko, 5th year student of the Faculty; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0002–0747–5952*

Galina N. Yankina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0001–5792–2012*

Yuliya S. Rafikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *Scopus ID: 57193392548*; *ORCID: 0000–0002–3281–803X*

Alla A. Terentyeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–3241–282X*

Victor A. Zhelev, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0002–2133–665X*

Olga B. Anfinogenova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor and Head of the Department of Children diseases; *ORCID: 0000–0001–9006–3352*

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head; Chief Researcher, Department of Gastroenterology Researcher Clinical Institute of Pediatric named after academician Yu. E. Veltishev; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; *ORCID: 0000–0001–7308–7280*

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Directorof the Reasearch Clinical Institute; *ORCID: 0000–0001–5214–8072*

Elena I. Kondratieva, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education; *ORCID: 0000–0001–6395–0407*

Tatyana S. Lyulka, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–2048–1852*

Ekaterina A. Bozhenko, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0001–9949–4562*

Valeriya K. Prudnikova, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000–0003–0339–2030*

Margarita V. Rebrienko, 5th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basic of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0003-2302-4446*

Summary

Numerous scientific studies conducted over the past years expand our understanding of the physiological and pathophysiological effects of bilirubin. In this review of the literature, the authors, using the example of Gilbert's syndrome, as a classic condition occurring with hyperbilirubinemia, discuss the results of clinical and experimental studies demonstrating the protective mechanisms and the protective role of elevated bilirubin concentration in relation to diseases accompanied by metabolic inflammation, oncological diseases, and a number of others. The authors focus on the hormonal function of bilirubin and its potential therapeutic effect discussed in recent scientific works. The purpose of this review of the literature is to expand the understanding of bilirubin from the clinician's usual in the context of the end product of heme and antioxidant metabolism to a signaling molecule involved in the pathophysiology of many diseases.

Keywords: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, hypobilirubinemia, UDP-GT1-A1, PPARα, metabolic diseases

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Гипербилирубинемия является хорошо известным состоянием в практике врача-неонатолога, педиатра, гастроэнтеролога, однако причины повышенного билирубина в сыворотке разнообразны, как и клинические проявления этого состояния [1–4]. В частности, патологические состояния патогенетически и клинически полиморфны в зависимости от наличия неконъюгированной (непрямой) или конъюгированной (прямой) гипербилирубинемии, и включают широкий спектр нозологических форм для дифференциальной диагностики [1, 4–7]. Но даже в структуре непрямой гипербилирубинемии, ассоциированной с низкой активностью уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы1А1 существуют несколько заболеваний, которые также отличаются широким гено-фенотипическим полиморфизмом [1,4–8]. Эти нозологические формы могут включать нарушения метаболизма билирубина на фоне синдрома Жильбера, синдрома Криглера-Найяра, Ротора или Дабина-Джонсона, а также приобретенные заболевания, в том числе алкогольную/неалкогольную жировую болезнь печени, гепатиты различной этиологии, цирроз печени или злокачественные новообразования гепатобилиарной системы [8–10].

Оценка концентрации билирубина в повседневной практике проводится как часть рутинного исследования функции печени. Незначительно повышенный общий билирубин при нормальной сывороточной активности печеночных трансаминаз, маркеров повреждения желчевыводящих путей и количества эритроцитов может указывать на наличие синдрома Жильбера (СЖ), доброкачественного состояния, присутствующего примерно у 5–10% населения [1–3].

На сегодняшний день, наши представления об абсолютном негативном влиянии СЖ на состояние здоровья пересматриваются. Многочисленные исследования показывают, что умеренно повышенный уровень неконъюгированного билирубина при СЖ тесно связан со снижением распространенности хронических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) и его осложнений, а также негативных событий на фоне этих заболеваний – летальность, инфаркты, инсульты [11–14]. Данные о протективном влиянии умеренной непрямой гипербилирубинемии, полученные преимущественно в течение пяти последних лет, бросают вызов догме о том, что билирубин является потенциально нейротоксичным побочным продуктом катаболизма гема, и подчеркивают важность понимания его потенциальных полезных физиологических и негативных патофизиологических эффектов, чтобы учитывать эти результаты в условиях клинической практики [14–22]. С помощью настоящего обзора литературы авторы надеются расширить информирование и углубить понимание о нарушениях метаболизма билирубина, как гипербилирубинемии, так и гипобилирубинемии, а также подчеркнуть диагностическую важность этих состояний и обратить внимание на различное влияние СЖ в отношении многих социально-значимых заболеваний.

Особенности метаболизма билирубина

Билирубин является продуктом метаболизма гема. Примерно 85% гема образуется в результате разрушения гемоглобина эритроцитов в селезенке, а остальная часть в результате неэффективного эритропоэза и распада других гемопротеинов, таких как цитохромы, миоглобин и каталаза [1–3, 6, 7]. Гем состоит из четырех колец пирролов, соединенных углеродными мостиками и центральным атомом железа. Билирубин образуется в результате последовательной каталитической деградации гема, опосредованной двумя группами ферментов (*рис. 1–3*):

- Гемооксигеназа инициирует открытие порфиринового кольца, катализируя окисление альфа-углеродного мостика, что приводит к образованию биливердина.

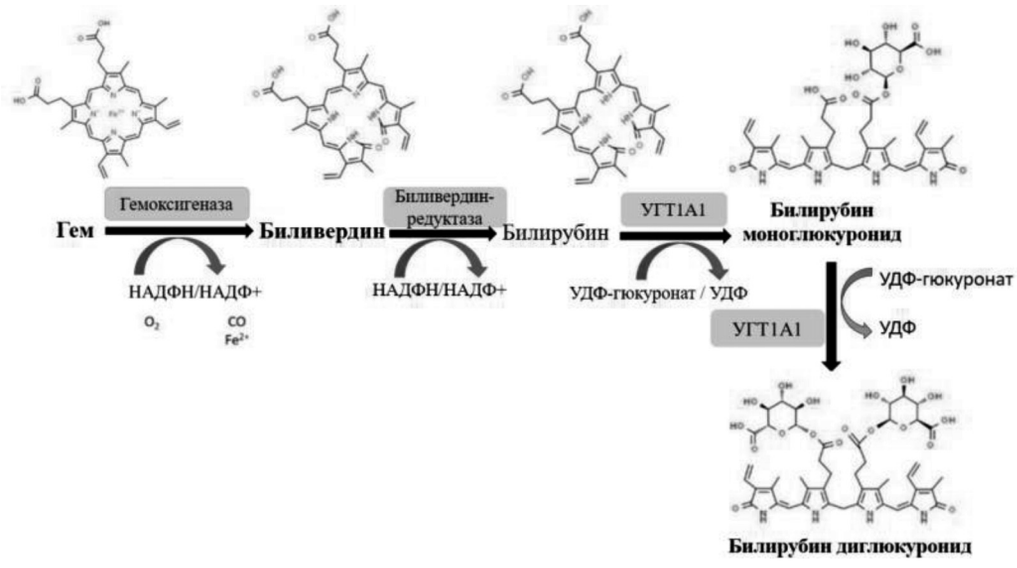

Рисунок 1. Последовательность биохимических реакций при синтезе билирубина
Figure 1. The sequence of biochemical reactions in the synthesis of bilirubin

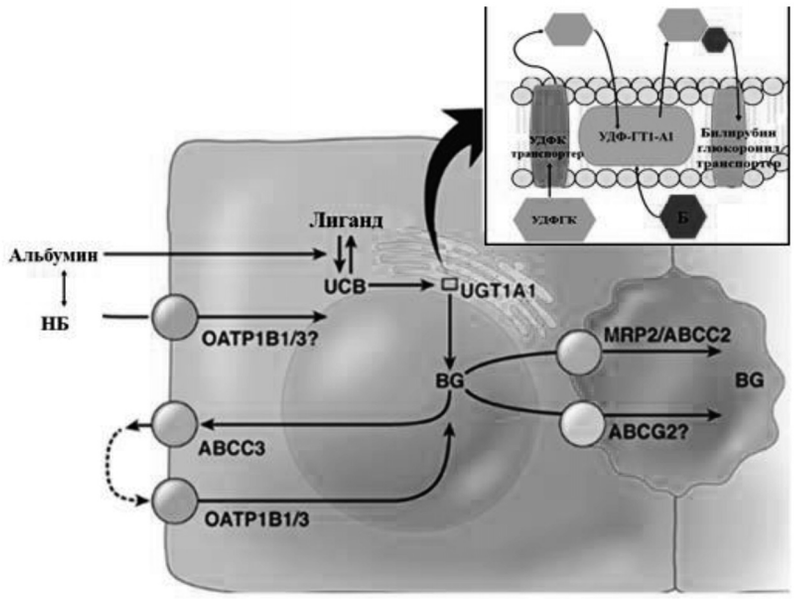

Рисунок 2.
Схематичное изображение транспорта билирубина гепатоцитами
Figure 2.
Schematic representation of bilirubin transport by hepatocytes

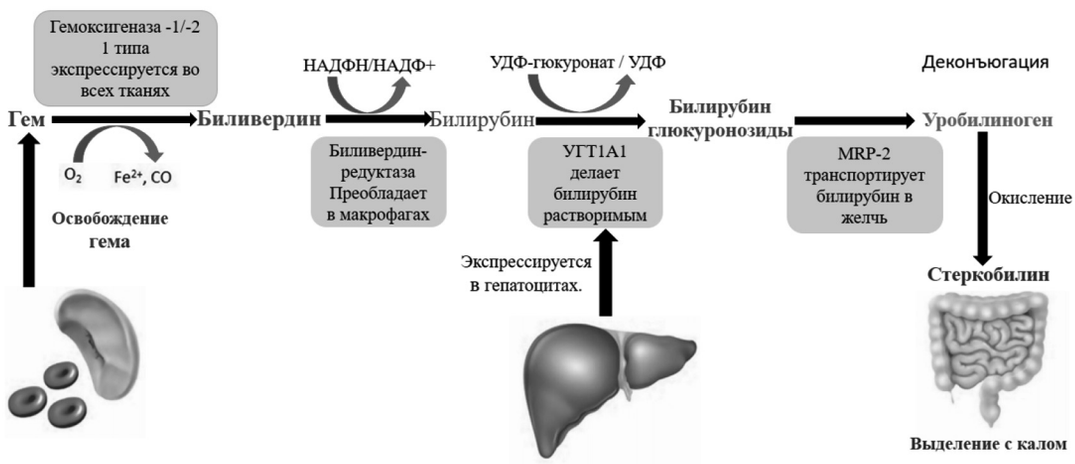

Рисунок 3.
Расщепление гемоглобина на глобин и гем с образованием билирубина и дальнейший метаболизм билирубина
Figure 3.
Cleavage of hemoglobin into globin and heme with the formation of bilirubin and further metabolism of bilirubin

- Биливердинредуктаза, посредством этого фермента зеленый пигмент биливердин восстанавливается до оранжево-желтого пигмента билирубина [1].
- Неконъюгированный билирубин (НБ) является липофильным, он тесно связывается с альбумином и транспортируется в печень [1–3].
- Оказавшись внутри гепатоцита, НБ связывается с лигандом цитоплазматического транспортного белка, который относится к семейству глутатион-S-трансфераз (GST). Лиганд обладает более высоким сродством к билирубину, чем к альбумину, следовательно, облегчает накопление и хранение внутрипеченочного билирубина [1–4].
- После связывания с лигандом билирубин транспортируется в гладкий эндоплазматический ретикулум, где локализован фермент уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераза1А1 (УДФ-ГТ1-А1). УДФ-ГТ1-А1 представляет собой трансмембранный белок, имеющий участки связывания для билирубина и для глюкуроновой кислоты. Конъюгация представляет собой двухэтапный процесс: на первом этапе УДФ-ГТ1-А1 катализирует перенос одной молекулы глюкуроновой кислоты на одну из карбоксильных групп, образуя моноглюкуронид билирубина. Затем происходит присоединение другой молекулы глюкуроновой кислоты ко второй карбоксильной группе с образованием диглюкуронид билирубина [3, 4].
- Как только диглюкуронид билирубина покидает эндоплазматический ретикулум и транспортируется в цитоплазму, он может диффундировать к канальцевой или синусоидальной поверхности гепатоцита. На канальцевой поверхности диглюкуронид билирубина секретируется в желчь с помощью АТФ-связывающих белков-транспортеров (ABC). Преобладающим транспортером ABC, ответственным за выведение билирубина, является транспортер белка ABCC2 / MRP2 (*рис. 2*) [3–5].
- Примечание: УДФ-ГТ1-А1 – уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераза1А1. UCB- неконъюгированный билирубин; Alb – альбумин, BG – глюкуронид билирубина, Б – билирубин.
- После попадания в желчь глюкурониды билирубина накапливаются в желчном пузыре, а затем

направляются в кишечник с другими компонентами желчи, которые способствуют всасыванию жиров и других жирорастворимых соединений. Глюкурониды билирубина подвергаются деконъюгации бактериальными β-глюкуронидазами, при этом неконъюгированный пигмент затем восстанавливается и окисляется в последовательности биохимических реакций, которые осуществляются кишечной флорой (*рис. 3*) [5–7].

Таким образом, УДФ-ГТ1-А1 является критическим ферментом в метаболизме билирубина и кодируется соответствующим геном *UGT1A1* [7, 8]. Ген *UGT1A1* (OMIM#191740), отвечающий за кодирование УДФ-ГТ1-А1, расположен на 2 хромосоме (2q37) и включает пять экзонов, а промотор гена содержит повторяющуюся последовательность A(TA)6TAA, тесно связанную с инициацией транскрипции генов [9–13]. Ген *UGT1A1* является членом подсемейства *UGT1A*, которое имеет четыре общих экзона от 2 до 5 с другими членами и уникальный экзон 1. Подсемейство *UGT1A* включает девять генов, кодирующих функциональные белки, и четыре псевдогена. УДФ-ГТ1-А1 является основной изоформой фермента, отвечающей за метаболизм многих эндогенных и экзогенных соединений, и является наиболее распространенной изоформой в печени человека [14–16]. УДФ-ГТ1-А1 участвует в метаболизме эндогенного неконъюгированного билирубина и некоторых экзогенных препаратов, например, иринотекан [17]. К настоящему времени обнаружено более 130 типов мутаций гена *UGT1A1*, включая мутации промоторного участка и кодирующей области, с расовыми и региональными различиями распространенности [9, 10, 13, 14].

Эпидемиология синдрома Жильбера: расовые и региональные различия

В общей популяции синдром Жильбера встречается в среднем у 6% населения, но его распространенность зависит от этнической принадлежности. Например, на территории Евразии (европейцы, азиаты) частота СЖ составляет от 2 до 5% [1–3, 18]. Распространенность СЖ среди жителей Чили составила 2,6% (4,5% у мужчин и 0,5% у женщин) [19], в Сингапуре 3,2% [20], в Германии у 12,4% мужчин и 4,8% женщин (т.е. 8,6% в общем по стране) [21], в Саудовской Аравии 3,6%, [22], в индийском Кашмире у 3%, [23], в Иране распространенность среди мужчин и женщин составила 25,6% и 12,8% (общая для страны 19,1%) [24]. В отдельных этнических группах Африки частота СЖ превышает 50% [25]. Жители восточноазиатского континента (Китай, Япония), напротив, имеют низкую распространенность СЖ (≈ 2%), также они отличаются и по частоте наиболее распространенных мутаций гена *UGT1A1*. Так, среди мутаций гена *UGT1A1* в азиатской популяции наиболее распространена мутация G71R, где кодон меняется с G на A в нуклеотиде 211, вызывая замену глицина на аргинин в положении 71 в соответствующем белковом продукте. Многочисленные исследования показали, что мутация G71R является фактором риска длительной неонатальной неконъюгированной гипербилирубинемии, основной причиной желтухи грудного молока, наиболее частой причиной СЖ и синдрома Криглера-Найяра типа II (КН-II) в азиатской популяции [11, 12]. У жителей Индии, Южной Азии и Ближнего Востока частота СЖ кратно выше (≈ 20%). Среди жителей кавказской этнической принадлежности распространенность СЖ варьирует от 2 до 10% (*рис. 4*) [3]. Для практикующего врача важно, что количество повторов A(TA)6TAA в промоторой области гена *UGT1A1* определяет клинические проявления

Рисунок 4. Региональные особенности распространенности синдрома Жильбера
Figure 4. Regional features of the prevalence of Gilbert's syndrome

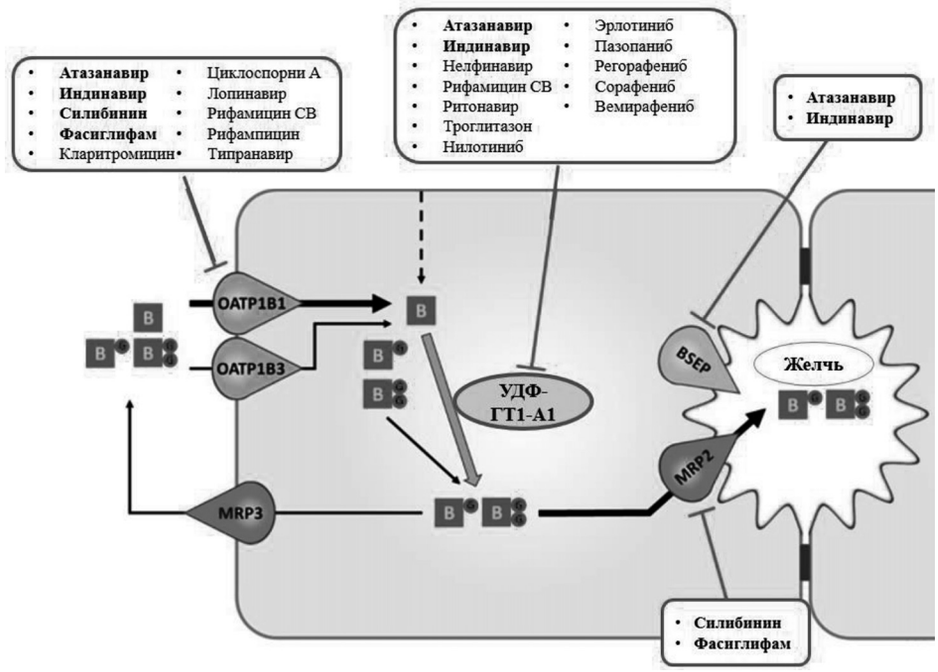

Рисунок 5.
Отдельные препараты, ингибирующие УДФ-ГТ1-А1 и вызывающие гипербилирубинемию
Figure 5.
Selected drugs that inhibit UDP-GT1-A1 and cause hyperbilirubinemia

СЖ, так, наличие 7 повторов ТА связано с максимальным угнетением активности УДФ-ГТ1-А1 и частой клинической манифестацией синдрома желтухи, наличие меньшего количества повторов нуклеотидов может обусловливать лишь нарушение реологических свойств желчи, с клинической реализацией в билиарный сладж и / или желчнокаменную болезнь (ЖКБ) [1–5].

Гендерные различия популяционных частот СЖ связаны с концентрацией половых стероидов и более высокой продукцией билирубина у мужчин, с клинической же точки зрения, такая разница в частоте встречаемости должна заставить врача-специалиста включить СЖ в перечень заболеваний, подлежащих обязательному поиску, при наличии ЖКБ у пациента мужского пола [1–3].

Билирубин: «Две стороны одной медали». Негативные клинические «сценарии»

Наличие гипербилирубинемии на сегодняшний день имеет несколько клинически значимых исходов. Так, хорошо известная всем специалистам неонатальная гипербилирубинемия является одним из наиболее частых клинических состояний в периоде новорожденности, на долю которого приходится 49,1% всех госпитализаций в отделения патологии новорожденных [1–3]. Течение неонатальной гипербилирубинемии, обусловленное СЖ носит доброкачественный характер, как правило, в большинстве популяций, не приводя к развитию билирубиновой энцефалопатии, которая в конечном итоге влияет на слух, моторное развитие и интеллект, хотя даже транзиторное увеличение концентрации билирубина связано с риском реализации функциональных нарушений ЖКТ у детей младшего возраста. Кроме того, тяжелая гипербилирубинемия, обусловленная мутацией в гене *UGT1A1* и выраженным дефицитом фермента УДФ-ГТ1-А1, встречается у 8–10% новорожденных [2–6, 16, 17]. Это первый негативный клинический сценарий, свойственный гипербилирубинемии в периоде новорожденности.

Второй негативный клинический сценарий, связанный со снижением активности УДФ-ГТ1-А1, вследствие СЖ может проявляться нарушением глюкуронирования ряда ксенобиотиков, представляющих клинический интерес, в частности, иринотекана, белиностата, атазанавира, пэгвисоманта, что приводит к снижению клиренса креатинина и нейтропении (иринотекан, белиностат), повышению риска желтухи и гипербилирубинемии (атазанавир), и гепатотоксичности (пэгвисомант) (*рис. 5*). Поэтому для ряда лекарственных препаратов реализация нежелательных побочных явлений (НПЯ) после назначения базисной терапии может быть связана с СЖ [2, 6, 8, 16, 17].

Согласно современным данным, препараты, действующие как моно- или мультиспецифические ингибиторы белка – транспортера OATP1B1, УДФ-ГТ1-А1 и BSEP (bile salt export pump-помпа, экспортирующая желчные кислоты) in vitro, могут вызывать клинически значимую гипербилирубинемию (*рис. 5*). Одним из классических примеров, иллюстрирующих данный клинический сценарий, является иринотекан. Иринотекан – противораковый лекарственный препарат, широко используемый для лечения солидных опухолей, в том числе колоректального рака и рака поджелудочной железы. Тяжелая нейтропения и диарея являются частыми клиническими проявлениями НПЯ, а полиморфизмы гена *UGT1A1* являются одним из основных факторов риска реализации НПЯ. Еще в 2005 году FDA пересмотрела инструкцию препарата с внесением дополнений о том, что пациенты с гомозиготным генотипом *UGT1A1*28* должны получать уменьшенную дозу иринотекана, в российской инструкции такая информация отсутствует [16, 17].

Генетическое исследование в отношении носительства генетических вариантов СЖ может быть полезно для ряда пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и получающими лекарственные препараты, которым необходимо глюкуронирование в ходе реакций биотрансформации, протекающих в печени [17]. Для ряда же пациентов с СЖ и другим основным тяжелым заболеванием, напротив, будет клинически значима неверная интерпретация гипербилирубинемии как НПЯ, а не как проявление СЖ. В этом контексте следует упомянуть, таргетную терапию муковисцидоза лекарственными препаратами ивакафтор + лумакафтор, а также элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор, поскольку для пациентов, реализовавших гипербилирубинемию на фоне приема таргетного препарата целесообразна молекулярно-генетическое обследование в отношении СЖ.

Третий клинический сценарий подтверждает привычное представление о том, что СЖ оказывает негативное влияние на ряд патологических состояний, в первую очередь, связанных с дисфункцией ЖКТ и сопряженных органов. Так, в работе Ботвиньева О. К. и соавт. показана высокая частота поражения двенадцатиперстной кишки (41,5%), желудка (23,7%), пищевода (20%), толстой кишки (14,8%) среди детей с СЖ [26]. Дубровина Г. М. и соавт., обследовав 155 детей с СЖ и 168 детей группы контроля, показали увеличение частоты эрозивного эзофагита среди пациентов с СЖ (69,8% против 19,9%), в тоже время частота ГЭРБ на фоне СЖ не отличалась от контрольной группы [27].

Bale G. и соавт. оценивали частоту заболеваний билиарного тракта у 1191 человека с СЖ (1149 мужчин и 42 женщины) и выявили, что аномалии желчного пузыря и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (n = 106/1191; 8,9%), полипы (n = 18/1191; 1,5%), утолщение стенки желчного пузыря (n = 17/1191; 1,4%) встречаются чаще, чем в общей популяции, а риск реализации ЖКБ составил 9,0% среди мужчин 7,1% у женщин [28].

Ходжиева Г. С. и соавт. на небольшой когорте пациентов (34 человека) с СЖ анализировали распространённость и особенности течения функциональных заболеваний билиарного тракта (ФЗБТ), авторы сделали вывод, что ФЗБТ достоверно чаще встречались у больных с СЖ [29].

Губергриц Н. Б. исследовала наличие билиарного сладжа и частоту развития рецидивирующего панкреатита на фоне СЖ. Наличие билиарного сладжа было выявлено в 42,3% случаев, причем, именно с билиарным сладжем было связано повышение риска рецидивирующих панкреатических атак, которые, по данным авторов развивались у каждого третьего пациента с СЖ [30].

Наконец, четвертый клинический сценарий связан с потенциальным протективным влиянием гипербилирубинемии на течение ряда заболевания. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями, метаанализами и экспериментальными работами продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и их осложнений, а также ряда онкологических заболеваний, однако для некоторых вариантов онкозаболеваний, особенно на примере малых когорт обследуемых, протективного эффекта СЖ показано не было [31–42]. Более того, на сегодняшний день в связи с расширением представлений о физиологических и патофизиологических эффектах билирубина и его гормональной активности ряд исследователей предлагают выделять понятие «гипобилирубинемии», определять референсные значения низких уровней билирубина и обсуждать потенциальную негативную роль низкой концентрации билирубина [31, 38, 43].

Позитивные клинические «сценарии»

Нарушение углеводного обмена

Рабочая группа под руководством Kwon Y. J. провела оценку влияния уровня билирубина на частоту реализации СД 2 типа в популяции взрослых корейцев. В исследование было включено 8650 человек (4015 мужчин и 4635 женщин), период наблюдения составил 8,4 года. Авторами продемонстрированно уменьшение риска реализации СД 2 типа как среди мужчин (ОШ 0,52 (95% ДИ: 0,36–0,74)), так и среди женщин (ОШ 0,56 (95% ДИ: 0,38–0,83)). Результаты приведенного исследования подтверждают протективную роль билирубина в отношении СД 2 типа [44].

Yang M. с коллегами оценили влияние уровня билирубина на частоту развития СД 2 типа в Тяньцзиньской когорте пациентов. В исследование было включено 523 пациента. Все включенные в исследование были разделены на четыре группы в соответствии с исходным квартилем общего билирубина. Для пациентов с СД 2 типа ОШ составило 1,0 (эталонный). Для 2 квартильной группы ОШ составило 0,87 (95% ДИ: 0.77–0.99), для 3 квартильной группы ОШ – 0.75 (95% ДИ: 0,66–0,87) и в 4 группе ОШ было равно 0,66 (95% ДИ: 0,58–0,78). Авторы делают вывод о том, что испытуемые из группы с самым низким квартилем билирубина имеют высокий риск развития диабета [45].

Uribe-Weichers A.C. и соавт. провели оценку микрососудистых осложнений СД 2 типа и связи с СЖ. В исследование было включено 50 пациентов с СЖ и 50 человек контрольной группы (СД 2 типа без СЖ). Авторы отмечают, что у пациентов с СЖ в сочетании с СД 2 типа наблюдалась значительно более низкая частота микрососудистых осложнений ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [46].

В работе Hana C. A. и соавт. было выявлено улучшение показателей углеводного обмена на фоне СЖ, в частности, продемонстрировано снижение уровня гликемии натощак ($p = 0,006$), HOMA-IR ($p = 0,001$), С-пептида ($p = 0,001$) и тенденцию к снижению уровня HbA1c ($p = 0,062$) по сравнению с пациентами без СЖ [47].

Сердечно-сосудистые заболевания

Билирубин способен ингибировать гиперреактивность тромбоцитов, путем влияния на молекулы эндотелиальной дисфункции, и оказывать протективный эффект в отношении тромбоза [43,48,49]. Zengin O. и соавт. в своей работе оценивали уровень эндокана как маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с СЖ. В исследование было включено 60 пациентов с СЖ и 60 здоровых лиц (контрольная группа). Уровень эндокана был ниже на фоне СЖ, при СЖ уровень общего билирубина отрицательно коррелировал с уровнем эндокана (p = 0,046). Авторы делают вывод о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции на фоне СЖ [48].

Kundur A. R. и соавторы анализировали уровень классических маркеров эндотелиальной дисфункции среди небольшой когорты СЖ (14 пациентов) и в группе контроля (14 человек). Было выявлено значимое снижение экспрессии P-селектина (p = 0,030) на активированных тромбоцитах. Индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была значительно снижена (p = 0,018) по сравнению с контрольной группой. Авторы говорят о том, что активация тромбоцитов подавляется у лиц с СЖ и это может способствовать защите от тромбоза и, следовательно, сердечно-сосудистой смертности [50].

Cure M. C. и коллеги изучали влияние уровня билирубина на средний объем тромбоцитов (MPV) и уровень С-реактивного белка (СРБ). В исследование были включены 68 пациентов с СЖ и 68 здоровых лиц. Уровень MPV при СЖ составлял 7,8 ± 1,0 фл (p <0,001) и СРБ 0,2 ± 0,27 мг / дл (p = 0,037), что было достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, в которой MPV был равен 8,6±1,0 фл и СРБ 0,3±0,38 мг / дл. Авторы делают заключение о том, что снижение уровня MPV и СРБ у пациентов с СЖ могут влиять на замедление атеросклеротического процесса [51].

Uribe-Weichers AC и соавт. отмечают, что в группе без СЖ артериальное давление, креатинин и микроальбуминурия были значительно выше, чем на фоне СЖ [46].

Метаболический синдром и ожирение

В ряде экспериментальных исследований было показано снижение активности цитокинового воспалительного процесса в жировой ткани, снижение экспрессии генов, отвечающих за синтез провоспалительных молекул, и как результат, снижение риска реализации стеатогепатита на фоне высокожировой диеты [52–55].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что среди пациентов с СЖ наблюдается значительное снижение жировой массы (–13%, p = 0,024), ИМТ (–10%, p = 0,001), триглицеридов (ТГ) в крови (–20%, p = 0,007), холестерина ЛПНП (–12%, p = 0,048) и соотношения ЛПНП / ЛПВП (–18%, p = 0,046) по сравнению с контрольной группой. Bulmer A. C. и коллеги так же подтвердили эти данные [45–46]. Kundur A. R. отмечал повышенный уровень ЛПВП (p = 0,033), снижение уровня ЛПНП (p = 0,024) и СРБ (p = 0,043) у людей с СЖ по сравнению с контрольной группой [56].

Онкологические заболевания

Horsfall L. J. и соавторы оценивали риск развития рака легкого при СЖ на большой когорте пациентов, в исследование было включено 377 294 участника и 2002 случая рака легких, средняя концентрация уровня билирубина составила 8,1 мкмоль/л (6,4–10,4). Показано, что каждое увеличение концентрации билирубина на 5 мкмоль/л было связано со снижением заболеваемости раком легких на 1,2 / 10 000 чел. в год (95% ДИ 0,7–1,8). Среди курильщиков увеличение уровня билирубина на 5 мкмоль/л было связано со снижением заболеваемости раком легких на 10,2 / 10 000 чел. в год (95% ДИ 5,5–15,0). Для заядлых курильщиков (≥20 сигарет в день) показано снижение заболеваемости на 23,1 / 10 000 человек в год (95% ДИ от 7,3 до 38,9). Авторы сделали вывод о том, что повышенный уровень билирубина в сыворотке, может защитить людей, подвергающихся воздействию высоких уровней окислителей табачного дыма от рака легких [41].

Другое менее крупное исследование ученых из Бразилии, включившее 276 пациентов показало увеличение риска развития аденокарциномы легкого у лиц с аллелем TA7 (p = 0,035; ОШ = 2,57), а также у лиц с родственными генотипами пониженной или низкой ферментативной активности: TA6/7, TA5/7 и TA7/7 (p = 0,048, ОШ = 8,41). Лица с гомозиготным генотипом TA7/7 имеют повышенный риск развития плоскоклеточного рака легкого (p = 0,015; ОШ = 4,08). Авторы делают заключение, что для когорты пациентов полиморфизм гена *UGT1A1* (rs8175347) может быть фактором риска развития аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких у населения [40]. Результаты этого исследования еще раз свидетельствуют о гено-фенотипическом разнообразии СЖ в зависимости от расовой принадлежности когорты обследуемых и размеров изучаемой выборки.

Seyed Khoei и коллеги изучали связь между уровнями билирубина и риском колоректального рака (КРР). Более высокий уровень билирубина был положительно связан с риском развития рака у мужчин (ОШ = 1,19 (1,04–1,36)). У женщин наблюдалась обратная связь (ОШ = 0,86 (0,76–0,97)). Эти результаты свидетельствуют о том, что более высокие уровни билирубина были положительно связаны с риском КРР у мужчин [42].

Таким образом, на сегодняшний день достаточно много исследований, показывающих протективное влияние повышенного уровня билирубина, однако необходимо отметить, что накапливается количество работ, посвященных изучению эффектов гипобилирубинемии. Показано, что низкие значения уровня билирубина отрицательно коррелируют с клинически значимыми исходами и отдельными заболеваниями, в частности, церебральными, дегенеративными изменениями [57], сердечно-сосудистыми, диабетом 2 типа [32, 33, 43].

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома Жильбера

Важным условием для адекватной интерпретации результатов биохимического исследования является взятие крови после ночного голодания. Повышенная концентрация билирубина должна быть зафиксирована в течение шести месяцев наблюдения за пациентом. Для СЖ характерна гипербилирубинемия со значительным преобладанием непрямой фракции, при этом уровень сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и маркеров повреждения / обструкции желчевыводящих путей (гамма-глутамилтранспептидаза) находятся в пределах нормальных значений [1–3].

Клинически манифестная желтуха иногда наблюдается во время стресса, болезни и голодания, когда концентрация билирубина, как правило, превышает 40–45 мкмоль/л. Хотя непрямой билирубин (НБ) может быть нейротоксичным в очень высоких концентрациях (т.е.> 300 мкмоль / л), его уровень при СЖ недостаточно высок, чтобы вызвать неврологические симптомы. Если значения НБ> 85 мкмоль/л, то необходимы дополнительные исследования для выявления основной причины гипербилирубинемии, проведение дифференциальной диагностики, поиск гемолитической болезни и редких видов нарушений метаболизма билирубина, например, синдром Криглера-Найяра 2 типа. Кроме того, доступно генотипирование для ряда полиморфизмов в гене *UGT1A* [10, 14].

В ряде случаев необходимо проведение генотипирования, в частности, у спортсменов, а также на фоне некоторых заболеваний с массивной и дорогостоящей базисной терапией, когда непрямая гипербилирубинемия может неверно трактоваться как нежелательное побочное явление терапии, например, на фоне муковисцидоза и лечения таргетными препаратами, солидных опухолей и их химиотерапии, антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции (*рис. 5*).

Дифференциальная диагностика синдрома Жильбера с врожденными нарушениями метаболизма билирубина

Диагностика этих состояний зависит от уровня общего билирубина (ОБ), НБ и прямого билирубина (ПБ) в крови. Так для синдрома Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора, характерна концентрация ОБ 50–100 мкмоль/л (> 3–6 мг/дл) или выше. СЖ ассоциирован с концентрацией билирубина 17,1–85–100 мкмоль/л (1–5 мг/дл) (*рис. 6*, *табл. 1*) [1–4, 8–12].

Синдром Дабина-Джонсона (СДЖ)

Синдром Дабина-Джонсона связан с дефицитом белка MRP2, что ограничивает активный транспорт ПБ в желчь. Как итог ПБ возвращается из печени обратно в кровоток и вызывает увеличение ОБ, так и ПБ в крови. Кроме того, у пациентов, выявляется рецидивирующая или постоянная желтуха, боли в животе, темная моча, наличие крупнозернистого коричневого пигмента в цитоплазме гепатоцитов (по данным биопсии печени) [3].

Синдромы Криглера-Найяра (КН)

Синдромы Криглера-Найяра 1 (КН-1) и 2 (КН-2) диагностируются вскоре после рождения, у новорожденных выявляют выраженное увеличение уровня билирубина (НБ 100–855 мкмоль/л [6–50 мг/дл]) при низком уровне ПБ, отмечается высокий риск развития билирубиновой энцефалопатии. Эти изменения связаны с полным отсутствием активности УДФ-ГТ1-А1 в печени [3].

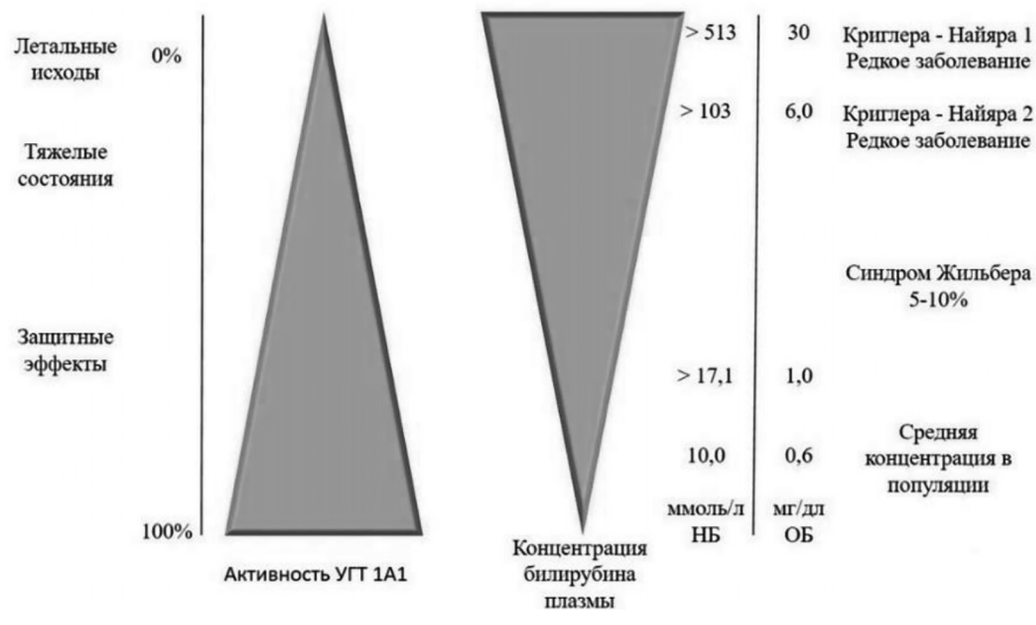

Рисунок 6.
Схематичное изображение синдромов с непрямой гипербилирубинемией на основе различной активности УДФ-ГТ1-А1
Figure 6.
Schematic representation of syndromes with indirect hyperbilirubinemia based on different UDP-HT1-A1 activity

Синдром Ротора (СР)

Синдром Ротора связан с повышенным ОБ и ПБ; это состояние возникает вследствие сниженного транспорта ПБ в гепатоциты, что вызвано сниженной экспрессией переносчиков органических анионов OATP1B1 или OATP1B3 в базолатеральной мембране гепатоцитов. При СР отсутствуют пигментные отложения в гепатоцитах, типичные для СДЖ. При СР наблюдается замедленный

Таблица 1
Диагностические и клинические особенности синдромов с непрямой гипербилирубинемией

Синдромы	Синдром Жильбера Синдромы Криглера-Найяра	Синдром Дабина-Джонсона	Синдром Ротора
Молекулярный механизм	Нарушенная активность УДФ-ГТ1-А1 СЖ: до 70% снижение; КН: до 100%	Затронут транспортер ABCC2; билиарно-транспортная недостаточность органических анионов, не относящихся к желчным кислотам	Дефицит хранения в печени конъюгированного билирубина
Тип наследования	Аутосомно-доминантный для СЖ; Аутосомно-доминантный или рецессивный для КН;	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный
Ожидаемая концентрация неконъюгированного билирубина в плазме	СЖ: 17–85–100 ммоль/л КН: 100 – >800 ммоль/л	50–100 ммоль/л, возможно до 400 ммоль/л	50–100 ммоль/л
Гистология	Норма	Макроскопическая патология: черная печень, гистология: лизосомальный пигмент	Норма
Клинические проявления			
Возраст манифестации	3–13 лет, юношеский для СЖ; Новорожденные, 1- й год для КН;	Юношеский, молодой возраст	В любом возрасте
Иктеричность склер и кожи	Умеренная, интермитирующая для СЖ; Выраженная для КН;	Умеренная, интермитирующая	Различной выраженности
Неврологические симптомы	Минимальной выраженности для СЖ; Резко выражены, отставание в психомоторном развитии для КН;	Умеренно выражены	Умеренно выражены, нечастые
Верхняя диспепсия	Редко для СЖ; Возможно для КН	Как правило	Редко
Увеличение печени	Редко для СЖ; Не наблюдается для КН;	Умеренное	Не наблюдается
Высокие показатели эритроцитов и гемоглобина	Часто для СЖ; Не наблюдаются для КН;	Не наблюдаются	Не наблюдаются
Анемия	Нет	Нет	Нет
Зуд	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Лабораторные показатели			
Непрямая гипербилирубинемия	Умеренная для СЖ; Выраженная для КН;	Не наблюдается, преобладает связанный билирубин	Не наблюдается, преобладает связанный билирубин
Высокие показатели эритроцитов и гемоглобина	Часто для СЖ; Не наблюдаются для КН;	Не наблюдаются	Не наблюдаются
Аминотрансферазы	Норма	Норма	Норма
Гепатобилиарный транспорт	Возможны изменения печеночной экскреции индоцианина зеленого и бромсульфалеина, возможно нарушение печеночного поглощения	Двухфазный клиренс бромсульфалеина: нормальный через 45 мин; вторичный пик на 90 мин.	Увеличение удержания бромсульфалеина через 45 мин; нет пика на 90 мин.
Моча	Нормальный копропорфирин мочи	Нормальный копропорфирин мочи	2–5-кратное увеличение экскреции копропорфирина
Прогноз	Доброкачественный (СЖ)/ потенциально смертельный (КН)	Доброкачественный	Доброкачественный
Провоцирующие факторы	Натощак/снижение моторики желудочно-кишечного тракта, начало в пубертате	Оральные контрацептивы, беременность, интеркуррентное заболевание	Оральные контрацептивы

плазменный клиренс неконъюгированного бромсульфталеина, и в плазме не появляется конъюгированный, общая экскреция копропорфиринов с мочой значительно увеличивается при СР [3].

Необходимо проводить дополнительное обследование пациента, чтобы окончательно исключить другие заболевания, например, инфекционные причины, болезни накопления и другие состояния [1–6].

Факторы, влияющие на метаболизм билирубина при синдроме Жильбера

Концентрации циркулирующего билирубина определяются скоростью катаболизма гема, всасыванием билирубина из кишечника, выделением из печени и трансэпителиальным транспортом из крови в кишечник (*рис. 7*). У людей с СЖ метаболизм билирубина имеет определенные особенности, которые продемонстрированы в клинических исследованиях и подтверждены экспериментально.

Скорость катаболизма эритроцитов и гема

Концентрация билирубина увеличивается в первые дни после рождения, так как происходит замена гемоглобина плода (фетальный гемоглобин – HbF) на взрослый гемоглобин (HbA) в эритроцитах. Повышенное разрушение гемоглобина приводит к возникновению физиологической желтухи в первые две недели жизни у большинства доношенных новорожденных, что хорошо известно [3]. У взрослых увеличение массы эритроцитов и, следовательно, распад гемоглобина также связаны с повышением концентрации билирубина. Рабочая группа под руководством Yahya Buyukasik наблюдала изменения в анализе крови у людей с СЖ (491 мужчина и 323 женщины), участники продемонстрировали более высокие показатели гемоглобина, гематокрита и эритроцитов по сравнению с контрольной группой, соответствующими возрасту и полу (p <0.001 для всех сравнений) [58]. Другое исследование, проведенное Hakan Sarlak и коллегами, включившее 1082 пациента с СЖ и 1084 здоровых лиц также подтвердили увеличение уровня гемоглобина и количества эритроцитов у людей с СЖ по сравнению с контрольной группой (НБ положительно коррелировал с показателем распределения эритроцитов по величине (Red cell Distribution Width – RDW) (p <0,001)) [59].

Всасывание билирубина из кишечника

Время прохождения через желудочно-кишечный тракт влияет на концентрацию циркулирующего билирубина. N Méndez-Sánchez и коллеги исследовали связь между опорожнением желудка и уровнем НБ. В исследование было включено 10 пациентов с СЖ и 5 здоровых человек, ученые выяснили, что время опорожнения желудка у пациентов с СЖ составило 134.1 +/- 38.9 мин и 90.9 +/–6.5 мин в контрольной группе, p <0,03. Уровни неконъюгированного билирубина в сыворотке (мг / дл)

Рисунок 7. Факторы, влияющие на концентрацию циркулирующего неконъюгированного билирубина
Figure 7. Factors affecting the concentration of circulating unconjugated bilirubin

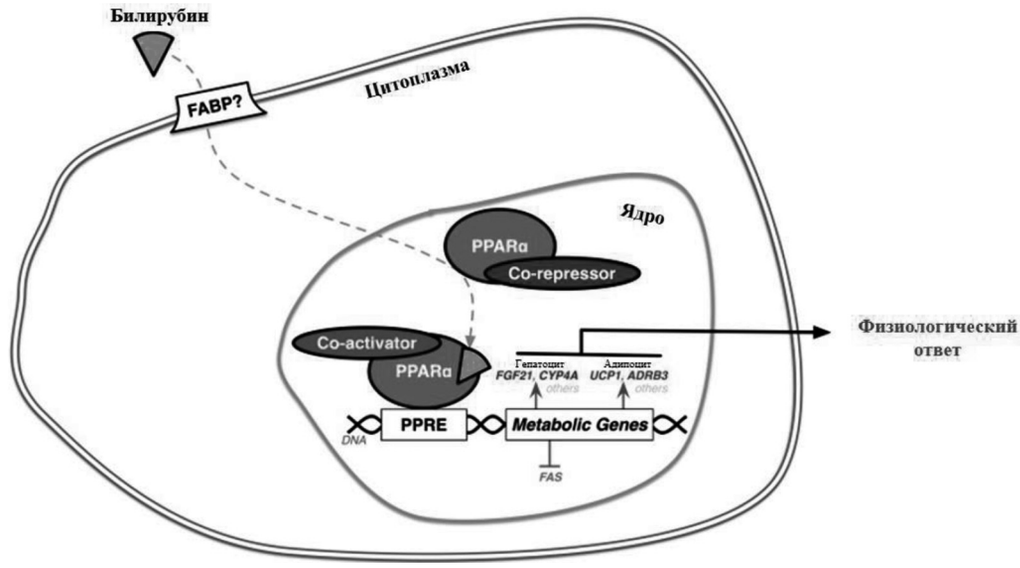

Рисунок 8.
Механизм действия билирубина как молекулы с гормональной активностью
Figure 8.
The mechanism of action of bilirubin as a molecule with hormonal activity

составили, соответственно, 2.6 +/- 1.04 и 0.95 +/- 0.34, p <0,01. Эти данные подтверждают, что моторика и увеличение времени прохождения пищи через желудочно-кишечный тракт влияет на концентрацию билирубина, что является актуальным для лиц с СЖ [60].

Метаболизм билирубина в печени

Как известно, одними из самых важных физиологических ингибиторов УДФ-ГТ1-А1 являются гормоны. Рабочая группа под руководством Nedeljko Radlović анализировала возраст манифестации заболевания, было включено 58 человек с СЖ, 40 (68.97%) мальчиков и 18 (31,03%) девочек, ученые показали, что возраст при постановке диагноза был одинаковым у мальчиков и девочек, и соответствовал 12,2–18 (X =14.71 +/- 1.55) годам для мальчиков и 10,5–16,4 (X = 14.38 +/- 2.10) годам для девочек (p> 0,05), авторы делают заключение о том, что, начало полового созревания и повышение концентрации половых гормонов, в первую очередь эстрогена и тестостерона часто ассоциируется с дебютом СЖ [61].

Работа Petronella E Deetman демонстрирует, что концентрация тироксина (p <0,001) и трийодтиронина (p = 0,001) связана с более высокой концентрацией билирубина у лиц с СЖ, кроме того показана ассоциация низкого уровня билирубина с низкими значениями свободного Т4 у пациентов с инсулинорезистентностью (p = 0,056), авторы отмечают, что гормоны щитовидной железы ингибируя УДФ-ГТ1-А1, приводят к повышению уровня билирубина при СЖ и его снижению у пациентов с метаболическим синдромом [62].

Трансэпителиальный транспорт билирубина из крови в кишечник

Небилиарный путь удаления билирубина был исследован на экспериментальных моделях (животные – крысы). Frans J C Cuperus и коллеги выявили снижение НБ в плазме и его увеличение в тонком кишечнике (p <0,05) и увеличением экскреции НБ с калом (p <0,05) [63]. Tomoji Nishioka и соавт. также наблюдали увеличение экскреции НБ с калом (p <0,05) [64].

Гормональные механизмы действия и эффекты билирубина

На сегодняшний день описаны механизмы действия билирубина как гормона. Билирубин является лигандом, который напрямую связывается с PPARα (рецептор PPARα – это один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor PPAR)) и индуцирует экспрессию генов (*рис. 8*), влияющих на реализацию инсулинорезистентности и ожирения [6, 32, 33, 43, 53]. Связанный с билирубином PPARα увеличивает экспрессию генов *FGF21* и *CYP4A*, снижает экспрессию гена *FAS* в гепатоцитах, кроме того, активирует транскрипцию генов *UCP1* и *ADRB3* в адипоцитах. Помимо PPARα, билирубин в высоких концентрациях взаимодействует с Mas-родственным рецептором X4, связанным с G-белком (MRGPRX4), это группа рецепторов, сопряжённых с G-белком, (англ. *G-protein-coupled receptors, GPCRs*) аналогично PPARα выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала [32, 33, 43].

Эффектом этого гормонального влияния билирубина является выраженная противовоспалительная активность, которая реализуется при заболеваниях, где преобладает метаболическое воспаление, в частности, диабет 2 типа, ожирение, что было описано в ряде экспериментальных исследований на животных [65].

В настоящее время опубликованы результаты научных исследований, демонстрирующих потенциальный терапевтический эффект наночастиц билирубина в отношении ряда заболеваний,

в частности, неалкогольной жировой болезни печени [32,37], ожирения [33, 66], нарушений микроциркуляции [34], бронхиальной астмы [35], заболеваний желудочно-кишечного тракта [36], почек [66].

Протективная функция билирубина и его возможный терапевтический эффект при метаболическом воспалении являются относительно новой научной концепцией, которая требует продолжения фундаментальных исследований [67].

Заключение

СЖ вносит серьезную лепту в частоту развития ЖКБ во всем мире, определяя клинические варианты течения болезни. Пациенты, у которых генетически подтвержден диагноз СЖ, имеют высокий риск реализации ЖКБ, при этом безусловный «приоритет» для развития заболевания имеют мужчины. Желтуха является необязательным симптомом и основная часть пациентов с СЖ проявляет её в каких-то особых жизненных ситуациях.

Многочисленные научные исследования, проводимые в течение последних лет, на примере СЖ – как состояния, протекающего с гипербилирубинемией, демонстрируют новые физиологические и патофизиологические эффекты билирубина. С одной стороны, убедительно показана протективная роль легкой и умеренной гипербилирубинемии для заболеваний с метаболическим типом воспаления и опухолевой прогрессией. С другой стороны, обсуждается патофизиологическая роль гипобилирубинемии. Кроме того, увеличение количества научных исследований о гормональной функции билирубина и его потенциальном терапевтическом эффекте при многих заболеваниях дает возможность переосмыслить представления о «старой» молекуле, расширив их с привычного нашего понимания билирубина как конечного продукта метаболизма гема и антиоксиданта, до важной сигнальной молекулы, участвующей в патофизиологии многих заболеваний. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования билирубина и его гормональных влияний, чтобы полностью представить патофизиологические эффекты и терапевтические возможности этой биомолекулы.

Вклад авторов

Е. В. Лошкова – научная концепция обзора, поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи.
И. В. Дорошенко –поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.
Г. Н. Янкина – обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.
Ю. С. Рафикова – обсуждение рукописи и техническое сопровождение.
А. А. Терентьева – обсуждение рукописи.
В. А. Желев – контроль выполняемости.
О. Б. Анфиногнова – обсуждение рукописи.
А. И. Хавкин – обсуждение рукописи.
Н. Д. Одинаева – обсуждение рукописи.
Е. И. Кондратьева – обсуждение рукописи.
В. К. Прудникова – техническое сопровождение.
Т. С. Люлька – техническое сопровождение.
Е. А. Боженко – техническое сопровождение.
М. В. Ребриенко – техническое сопровождение.

Contribution of the authors

E. V. Loshkova – scientific review concept, literature search and analysis, material structuring, article writing.

I. V. Doroshenko – literature search and analysis, material structuring, article writing, technical editing.

G. N. Yankina – discussion of the manuscript and content verification, final approval of the manuscript for publication.

Yu. S. Rafikova – discussion of the manuscript and technical support.
A. A. Terentyeva – discussion of the manuscript.
V. A. Zhelev – performance control.
O. B. Anfinognova – discussion of the manuscript.
A. I. Khavkin – discussion of the manuscript.
N. D. Odinaeva – discussion of the manuscript.
E. I. Kondratieva – discussion of the manuscript.
V. K. Prudnikova – technical support.
T. S. Lyulka – technical support.
E. A. Bozhenko – technical support.
M. V. Rebrienko – technical support.

Литература | References

1. Dhawan A., Lawlor M. W., Mazariegos G. V., et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct 24; 35 (4): 530–543. doi: 10.1111/jgh.14853.
2. Roy-Chowdhury, N.; Wang, X.; Roy-Chowdhury, J. Bile pigment metabolism and its disorders. In *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Cardiovascular, Respiratory, and Gastrointestinal Disorders*; Pyeritz, R., Korf, B., Grody, W., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 507–553.
3. Wagner K.H., Shiels R. G., Lang C. A., et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018. Mar; 55(2): 129–139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
4. Hamoud A.R., Weaver L., Stec D. E., et al. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Mar; 29(3): 140–150. doi: 10.1016/j.tem.2018.01.002.
5. Adeosun S.O., Moore K. H., Lang D. M., et al. A novel fluorescence-based assay for the measurement of biliverdin reductase activity. *React Oxyg Species (Apex).* 2018 Jan1; 5 (13): 35–45. doi: 10.20455/ros.2018.809.
6. Gordon D.M., Blomquist T. M., Miruzzi S. A., et al. RNA sequencing in human HepG2 hepatocytes reveals PPAR-α mediates transcriptome responsiveness of bilirubin. *Physiol Genomics*. 2019 Jun 1;51(6):234–240. doi: 10.1152/physiolgenomics.00028.2019.
7. Weaver L., Hamoud A. R., Stec D. E., et al. Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Jun 1;314(6): G668-G676. doi: 10.1152/ajpgi.00026.2018.
8. Steventon G. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1. *Xenobiotica*. 2020 Jan;50(1):64–76. doi: 10.1080/00498254.2019.1617910.
9. Wang J., Yin J., Xue M., et al. Roles of UGT1A1 Gly71Arg and TATA promoter polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia: A meta-analysis. *Gene*. 2020 Apr; 30;736:144409. doi: 10.1016/j.gene.2020.144409.
10. Chiddarwar A.S., D'Silva S.Z., Colah R. B., et al. Genetic variations in bilirubin metabolism genes and their association with unconjugated hyperbilirubinemia in adults. *Ann Hum Genet*. 2017 Jan;81(1):11–19. doi: 10.1111/ahg.12179.
11. Chen H., Zhong D., Gao Z., et al. Effect of the genetic mutant G71R in uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 on the conjugation of bilirubin. *Open Life Sci*. 2022 Mar 18;17(1):221–229. doi: 10.1515/biol-2022–0021.
12. Gu L., Han Y., Zhang D., et al. Genetic testing of UGT1A1 in the diagnosis of Gilbert syndrome: The discovery of seven novel variants in the Chinese population. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jul;10(7): e1958. doi: 10.1002/mgg3.1958.
13. Nguyen T.T., Zhao W., Yang X., et al. The relationship between hyperbilirubinemia and the promoter region and first exon of UGT1A1 gene polymorphisms in Vietnamese newborns. *Pediatr Res*. 2020 Dec;88(6):940–944.doi: 10.1038/s41390–020–0825–6.
14. Maruo Y., Nakahara S., Yanagi T., et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;31(2):403–8. doi: 10.1111/jgh.13071.
15. Sanchez-Dominguez C. N., Gallardo-Blanco H. L., Salinas-Santander M.A., et al. Uridine 5′-diphosphoglucronosyltrasferase: Its role in pharmacogenomics and human disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 Jul;16(1):3–11. doi: 10.3892/etm.2018.6184.
16. Tátrai P., Krajcsi P. Prediction of Drug-Induced Hyperbilirubinemia by In Vitro Testing. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 11;12(8):755. doi: 10.3390/pharmaceutics12080755.
17. Karas S., Innocenti F. All You Need to Know About *UGT1A1* Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract*. 2022 Apr;18(4):270–277. doi: 10.1200/OP.21.00624.
18. Owens D., Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet*. 1975 Jun;12(2):152–6. doi: 10.1136/jmg.12.2.152.
19. Méndez L., Lagoa M., Quiroga T., et al. Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticas en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev Med Chil*. 2013 Oct;141(10):1266–74. doi: 10.4067/S0034–98872013001000005.
20. Gwee K.A., Koay E. S., Kang J. Y. The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening programme in Singapore. *Singapore Med J.* 1992 Dec;33(6):588–9.
21. Sieg A., Arab L., Schlierf G., et al. Die Prävalenz des Gilbert-Syndroms in Deutschland [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1987 Jul 31;112(31–32):1206–8. doi: 10.1055/s-2008–1068222.
22. Bakhotmah M.A., Gasem A. A., Bairotee B. Asymptomatic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert syndrome) among Saudis in Jeddah. *Ann Saudi Med.* 1995 Jul;15(4):422–3. doi: 10.5144/0256–4947.1995.422.
23. Koul P.A., Geelani S. A., Mudasir S. Benign jaundice in healthy blood donors in the Kashmir valley of indian subcontinent. *Int J Intern Med*. 2006;6:1–5.
24. Hemmati F., Saki F., Saki N., et al. Gilbert syndrome in Iran, Fars Province. *Ann Saudi Med*. 2010; Jan-Feb;30(1):84. doi: 10.4103/0256–4947.59376.
25. Horsfall L.J., Zeitlyn D., Tarekegn A., et al. Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Hum Genet*. 2011; Mar;75(2):236–46. doi: 10.1111/j.1469–1809.2010.00638.x.
26. Botvinyev O. K., Dubrovina G. M., Kolotilina A. I. Defeat of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. *Russian Bulletin of perinatology and Pediatrics*. 2015; 60 (3): 104–107. (in Russ.)

    Ботвиньев, О. К. Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера / О. К. Ботвиньев, Г. М. Дубровина, А. И. Колотилина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 104–107.
27. Dubrovina, G. M., Kolotilina A. I., Botvinyev O. K. Features of esophageal lesion in children with Gilbert's syndrome. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2015; 6:52–55. (in Russ.)

    Дубровина, Г. М. Особенности поражения пищевода у детей с синдромом Жильбера / Г. М. Дубровина, А. И. Колотилина, О. К. Ботвиньев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 6. – С. 52–55.
28. Bale G., Avanthi U. S., Padaki N. R., et al. Incidence and Risk of Gallstone Disease in Gilbert's Syndrome

Patients in Indian Population. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Dec;8(4):362–366. doi: 10.1016/j.jceh.2017.12.006.

29. Khodzhieva G. S. Frequency of spread and features of the course of functional diseases of the biliary tract in Gilbert's syndrome. *New science: Strategies and vectors of development*. 2017;2(3):12–15. (in Russ.)

Ходжиева, Г. С. Частота распространения и особенности течения функциональных заболеваний билиарного тракта при синдроме Жильбера / Г. С. Ходжиева // Новая наука: Стратегии и векторы развития. – 2017. – Т. 2. – № 3. – С. 12–15.

30. Gubergrits N. B., Lukashevich G. M., Borodiy K. N. Gilbert's syndrome and pancreatitis: modern ideas about pathogenesis, diagnosis and treatment. *Bulletin of the club of pancreatologists*. 2021;3(52): 11–18. doi: 10.33149/vkp.2021.03.02.

Губергриц, Н. Б. Синдром Жильбера и панкреатит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, К. Н. Бородий // Вестник клуба панкреатологов. – 2021. – № 3(52). – С. 11–18. – doi: 10.33149/vkp.2021.03.02.

31. Vítek L., Tiribelli C. B. Intestinal Integrity, the Microbiome, and Inflammation. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):684–686. doi: 10.1056/NEJMcibr2013250.

32. Hinds T. D. Jr., Creeden J. F., Gordon D. M., et al. Bilirubin nanoparticles reduce diet-induced hepatic steatosis, improve fat utilization, and increase plasma β-hydroxybutyrate. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 18;11:594574. doi: 10.3389/fphar.2020.594574.

33. Stec D.E., Gordon D. M., Nestor-Kalinoski A.L., et al. Biliverdin reductase A (BVRA) knockout in adipocytes induces hypertrophy and reduces mitochondria in white fat of obese mice. *Biomolecules*. 2020 Mar 2;10(3):387. doi: 10.3390/biom10030387.

34. Kim J.Y., Lee D. Y., Kang S., et al. Bilirubin nanoparticle preconditioning protects against hepatic ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2017 Jul;133:1–10. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.011.

35. Kim D.E., Lee Y., Kim M., et al. Bilirubin nanoparticles ameliorate allergic lung inflammation in a mouse model of asthma. *Biomaterials*. 2017 Sep;140:37–44. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.014.

36. Lee Y., Sugihara K., Gillilland M. G., et al. Hyaluronic acid-bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome and immune responses in colitis. *Nat Mater*. 2020 Jan;19(1):118–126. doi: 10.1038/s41563–019–0462–9.

37. Hinds T. D. Jr., Stec D. E. Bilirubin safeguards cardiorenal and metabolic diseases: a protective role in health. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Oct 10;21(11):87. doi: 10.1007/s11906–019–0994-z.

38. Vítek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys*. 2019 Sep 15;672:108062. doi: 10.1016/j.abb.2019.108062.

39. Xiang G.Q., Sun F. R., Wang B. Y. Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021; Oct 20;29(10):1024–1027. doi: 10.3760/cma.j.cn501113–20200212–00041.

40. Pereira E.E.B., Leitão L. P.C., Andrade R. B., et al. *UGT1A1* Gene Polymorphism Contributes as a Risk Factor for Lung Cancer: A Pilot Study with Patients from the Amazon. *Genes (Basel)*. 2022 Mar 11;13(3):493. doi: 10.3390/genes13030493.

41. Horsfall L.J., Burgess S., Hall I. Genetically raised serum bilirubin levels and lung cancer: a cohort study and Mendelian randomisation using UK Biobank. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):955–964. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020–214756.

42. Seyed Khoei N., Jenab M., Murphy N., et al. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses. *BMC Med* 2020 Sep 3;18(1): 229. doi: 10.1186/s12916–020–01703-w.

43. Creeden J.F., Gordon D. M., Stec D. E., et al. Bilirubin as a metabolic hormone: The physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021 Feb 1;320(2): E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020.

44. Kwon Y.J., Lee Y. J., Park B. J., et al. Total serum bilirubin and 8-year incident type 2 diabetes mellitus: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Metab*. 2018 Sep;44(4):346–353. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.004.

45. Yang M., Ni C., Chang B., et al. Association between serum total bilirubin levels and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Jun;152: 23–28. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.033.

46. Uribe-Weichers A.C., Gómez-Pérez F.J., Lam-Chung C.E., et al. Patients with Gilbert syndrome and type 2 diabetes have lower prevalence of microvascular complications. *Metabol Open*. 2021 Jul 28;11: 100114. doi: 10.1016/j.metop.2021.100114.

47. Hana C.A., Tran L. V., Mölzer C., et al. Serum metabolomics analysis reveals increased lipid catabolism in mildly hyperbilirubinemic Gilbert's syndrome individuals. *Metabolism*. 2021 Dec;125: 154913. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154913.

48. Zengin O., Sahiner E. S., Inan O., et al. Endothelial Dysfunction and Endocan Levels in Patients with Gilbert Syndrome and Moderate Hyperbilirubinemia. *Angiology*. 2022 Nov-Dec;73(10):920–926. doi: 10.1177/00033197211057692.

49. Abdurakhmanov Z.M., Umarov B. Ya., Abdurakhmanov M. M. Modern biomarkers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):612–618. (in Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2021–08–08.

Абдурахманов З. М., Умаров Б. Я., Абдурахманов М. М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):612–618. doi: 10.20996/1819–6446–2021–08–08.

50. Kundur A.R., Santhakumar A. B., Bulmer A. C., et al. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome. *Platelets*. 2017 Dec;28(8):779–785. doi: 10.1080/09537104.2017.1280146.

51. Cure M. C., Cure E., Kirbas A., et al. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013 Jul;24(5):484–8. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e4230.

52. Hinds T. D. Jr., Stec D. E. Bilirubin, a cardiometabolic signaling molecule. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):788–795. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11130.

53. Gordon D. M., Neifer K. L., Hamoud A. A., et al. Bilirubin remodels murine white adipose tissue by reshaping mitochondrial activity and the coregulator profile of peroxisome proliferator-activated receptor α. *J Biol Chem* 2020 Jul 17;295(29): 9804–9822. doi: 10.1074/jbc.RA120.013700.

54. Meixiong J., Vasavda C., Green D., et al. Identification of a bilirubin receptor that may mediate a component of cholestatic itch. *Elife*. 2019 Jan 21;8: e44116. doi: 10.7554/eLife.44116.

55. Takei R., Inoue T., Sonoda N., et al. Bilirubin reduces visceral obesity and insulin resistance by suppression of inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2019 Oct 2;14(10): e0223302. doi: 10.1371/journal.pone.0223302.

56. 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 Mar;239(1):73–84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042.

57. Higuchi S., Kabeya Y., Uchida J., et al. Low bilirubin levels indicate a high Risk of cerebral deep white matter lesions in apparently healthy subjects. *Sci Rep*. 2018 Apr 24;8(1):6473. doi: 10.1038/s41598–018–24917–8.

58. Buyukasik Y., Akman U., Buyukasik N. S., et al. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci*. 2008 Feb;335(2):115–9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318142be0d.

59. Sarlak H., Arslan E., Cakar M., et al. Relation between unconjugated bilirubin and RDW, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in Gilbert's syndrome. *Springerplus*. 2016 Aug 22;5(1):1392. doi: 10.1186/s40064–016–3085–5.

60. Méndez-Sánchez N., González V., Flores A., et al. Delayed gastric emptying in subjects with Gilbert's syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jul-Aug;48(40):1183–5.

61. Radlović N., Leković Z., Mladenović M., et al. Gilbert's syndrome in children-our experience. Srp Arh Celok Lek. 2007 May-Jun;135(5–6):317–20. doi: 10.2298/sarh0706317r.

62. Deetman P. E., Bakker S. J., Kwakernaak A. J., et al. PREVEND Study Group. The relationship of the anti-oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects. *PLoS One*. 2014 Mar 3;9(3): e90886. doi: 10.1371/journal.pone.0090886.

63. Cuperus F. J., Iemhoff A. A., van der Wulp M., et al. Acceleration of the gastrointestinal transit by polyethylene glycol effectively treats unconjugated hyperbilirubinaemia in Gunn rats. *Gut*. 2010 Mar;59(3):373–80. doi: 10.1136/gut.2009.183921.

64. Nishioka T., Hafkamp A. M., Havinga R., et al. Orlistat treatment increases fecal bilirubin excretion and decreases plasma bilirubin concentrations in hyperbilirubinemic Gunn rats. *J Pediatr*. 2003 Sep;143(3):327–34. doi: 10.1067/s0022–3476(03)00298–1.

65. Landerer S., Kalthoff S., Paulusch S. et al. A Gilbert syndrome-associated haplotype protects against fatty liver disease in humanized transgenic mice. *Sci Rep*. 2020 May 26;10(1):8689. doi: 10.1038/s41598–020–65481–4.

66. Stec D.E, Tiribelli C., Badmus O. O., et al. Novel Function for Bilirubin as a Metabolic Signaling Molecule: Implications for Kidney Diseases. *Kidney360*. 2022 Mar 25;3(5):945–953. doi: 10.34067/KID.0000062022.

67. Thomas D. T., DelCimmuto N.R., Flack K. D., et al. Reactive Oxygen Species (ROS) and Antioxidants as Immunomodulators in Exercise: Implications for Heme Oxygenase and Bilirubin. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jan 18;11(2):179. doi: 10.3390/antiox11020179.