

Синдром Жильбера: свойства билирубина



Гипербилирубинемия является хорошо известным состоянием в клинической практике врачей разных специальностей. Наиболее распространенным наследственным нарушением глюкуронизации билирубина является синдром Жильбера (известный также как болезнь Мейленграхта). Распространенность синдрома составляет от 4 до 16% в разных популяциях [1-9].

Синдром Жильбера — это доброкачественное состояние, сопровождающееся повышением преимущественно неконъюгированного (непрямого) билирубина, которое также называют «конституциональной печеночной дисфункцией» и «семейной негемолитической желтухой».

Синдром является результатом дефекта промотора гена, кодирующего фермент уридиндифосфоглюкуронат-глюкуронозилтрансферазу 1A1 (UGT1A1), отвечающую за конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой.

У пациентов с синдромом Жильбера обычно отмечаются эпизоды легкой перемежающейся желтухи за счет преимущественно неконъюгированной гипербилирубинемии. Между эпизодами заболевание протекает бессимптомно. Впервые симптомы обычно появляются в подростковом возрасте, когда изменения концентрации половых стероидов влияют на метаболизм билирубина, что приводит к увеличению концентрации билирубина в плазме [10]. Помимо перемежающихся эпизодов легкой желтухи, у некоторых могут быть неспецифические жалобы, такие как недомогание, дискомфорт в животе или утомляемость [11].

Однако синдром Жильбера считается фенотипическим проявлением, а не серьезным расстройством из-за его полезных эффектов, включающих антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства неконъюгированного билирубина.

Билирубин как антиоксидант

Непрямой билирубин является мощным антиоксидантом, активность которого можно сравнить с антиоксидантным действием витамина С и витамина Е. В частности, непрямой билирубин способен защищать фосфолипиды от окислительного повреждения свободными радикалами, генерируемыми пероксисомой [12]. Неконъюгированный билирубин эффективно ингибирует окисление ЛПНП в сыворотке крови. Этот эффект был почти в двадцать раз сильнее, чем у витамина Е, известного нейтрализатора свободных радикалов [13].

Мощный антиоксидантный эффект проявляется клинически: низкий общий сывороточный билирубин является сильным, независимым фактором риска ишемической болезни сердца, по значимости приближающимся к установленным факторам риска, таким как курение и артериальная гипертензия [14]. Обратная связь между общим билирубином и коронарными заболеваниями регулярно подтверждалась [15-19].

Билирубин как иммуномодулятор

Токсичность значительно повышенных концентраций непрямого билирубина долгое время затмевала его потенциальные положительные эффекты. В то время как высокие концентрации непрямого билирубина оказывают цитотоксическое действие, умеренное повышение связано с иммуносупрессивными эффектами.

Неконъюгированный билирубин может влиять на физиологию системы комплемента, составную часть врожденного иммунитета, в концентрациях близких к физиологическим. Тридцать ферментов, которые участвуют в этой реакции, запускаются связыванием компонента C1 с антителом. Непрямой билирубин ингибирует каскад комплемента путем прерывания связывания компонента C1 с антителом [20]. Следовательно, непрямым билирубин, по-видимому, напрямую влияет на врожденный иммунитет.

Также было замечено, что непрямым билирубин взаимодействует с макрофагами. Неконъюгированный билирубин ингибирует экспрессию молекул МНС II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток [21-22].

Перехват системы комплемента, взаимодействие с макрофагами и модификация экспрессии МНС II в близких к физиологическим сывороточным концентрациям непрямого билирубина

означает, что молекула обладает способностью модулировать врожденный иммунитет независимо от его цитотоксического действия.

Концентрация непрямого билирубина при болезни Жильбера редко превышает 70 мкмоль/л, что позволяет предположить, что эти иммуносупрессивные эффекты проявляются на уровне, близком к физиологическому.

Многочисленные исследования подтверждают роль непрямого билирубина как мощного антиоксиданта. Непрямым билирубин оказывает защитное действие при заболеваниях, одним из звеньев в патогенезе которых выступает окислительное повреждение, например, при ишемической болезни сердца.

Индукция фенотипа, подобного синдрому Жильбера, может быть полезной стратегией в качестве дополнения к общепринятым методам лечения аутоиммунных заболеваний.

Литература

1. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1171-1175. doi:10.1056/NEJM199511023331802
2. Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):792-795. doi:10.1053/jhep.2000.18193
3. Sieg A, Arab L, Schlierf G, Stiehl A, Kommerell B. Die Prävalenz des Gilbert-Syndroms in Deutschland [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1987;112(31-32):1206-1208. doi:10.1055/s-2008-1068222
4. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet.* 1996;347(9001):578-581. doi:10.1016/s0140-6736(96)91273-8
5. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism?. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(14):8170-8174. doi:10.1073/pnas.95.14.8170
6. Biondi ML, Turri O, Dilillo D, Stival G, Guagnellini E. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population. *Clin Chem.* 1999;45(6 Pt 1):897-898.
7. Lampe JW, Bigler J, Horner NK, Potter JD. UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics.* 1999;9(3):341-349. doi:10.1097/00008571-199906000-00009
8. Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, Peters WH. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J Hepatol.* 2000;33(3):348-351. doi:10.1016/s0168-8278(00)80268-8
9. Roy-Chowdhury N, Deocharan B, Bejjanki HR, et al. Presence of the genetic marker for Gilbert syndrome is associated with increased level and duration of neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2002;91(1):100-101. doi:10.1080/080352502753458058
10. Muraca M, Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology.* 1984;87(2):308-313.
11. Powell LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families. *N Engl J Med.* 1967;277(21):1108-1112. doi:10.1056/NEJM196711232772102
12. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 1987;235(4792):1043-1046. doi:10.1126/science.3029864
13. Wu TW, Fung KP, Yang CC. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox. *Life Sci.* 1994;54(25):P477-P481. doi:10.1016/0024-3205(94)90140-6
14. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem.* 1994;40(1):18-23.
15. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(2):250-255. doi:10.1161/01.atv.16.2.250
16. Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Williams RR. Evidence for a major gene elevating serum bilirubin concentration in Utah pedigrees. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):912-917. doi:10.1161/01.atv.16.8.912
17. Kronenberg F, Coon H, Gutin A, et al. A genome scan for loci influencing anti-atherogenic serum bilirubin levels. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(9):539-546. doi:10.1038/sj.ejhg.5200842
18. Endler G, Hamwi A, Sunder-Plassmann R, et al. Is low serum bilirubin an independent risk factor for coronary artery disease in men but not in women?. *Clin Chem.* 2003;49(7):1201-1204. doi:10.1373/49.7.1201
19. Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, Rossetto S, Gottschall CA. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease. *Int Heart J.* 2010;51(2):86-91. doi:10.1536/ihj.51.86
20. Basiglio CL, Arriaga SM, Pelusa HF, Almará AM, Roma MG, Mottino AD. Protective role of unconjugated bilirubin on complement-mediated hepatocytolysis. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1770(7):1003-1010. doi:10.1016/j.bbagen.2007.03.005
21. Liu Y, Li P, Lu J, et al. Bilirubin possesses powerful immunomodulatory activity and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2008;181(3):1887-1897. doi:10.4049/jimmunol.181.3.1887
22. Wu J, Ma J, Fan ST, Schlitt HJ, Tsui TY. Bilirubin derived from heme degradation suppresses MHC class II expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(2):890-896. doi:10.1016/j.bbrc.2005.10.021

Материал принадлежит ООО «ММА«МедиаМедика», любое копирование и использование в коммерческих целях запрещено. Предназначено исключительно для специалистов здравоохранения.