

Санкт-Петербургский  
Государственный Университет

Научно-клинический и  
образовательный центр  
гастроэнтерологии и гепатологии

М. К. Прашнова, Э. А. Кондрашина, В. П. Гомонова,  
К. Л. Райхельсон, Н. В. Марченко

# Обмен билирубина и наследственные негемолитические желтухи

Учебное пособие  
Санкт-Петербург  
2025

УДК 616.36-008.51  
ББК 54.135

Рецензент:

д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики ПСПбГМУ  
им. ак. И.П. Павлова *Щукина Оксана Борисовна*

Составители:

к.м.н., доцент Медицинского института СПбГУ, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии *М.К. Прашнова*

к.м.н., доцент Медицинского института СПбГУ, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии *Э.А. Кондрашина*

ассистент Медицинского института СПбГУ, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии *В.П. Гомонова*

д.м.н., профессор Медицинского института СПбГУ, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии *К.Л. Райхельсон*

к.м.н., доцент Медицинского института СПбГУ, НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии *Н.В. Марченко*

*Прашнова, М. К.* Обмен билирубина и наследственные негемолитические желтухи. Учебное пособие. / М. К. Прашнова, Э. А. Кондрашина, В. П. Гомонова, К.Л. Райхельсон, Н. В. Марченко. — СПб.: Свое издательство, 2024 - 40 с.

В учебном пособии рассматриваются вопросы обмена билирубина, а также этиопатогенеза, диагностики и лечения различных наследственных негемолитических желтух. Обсуждаются особенности глюкуронидации различных веществ, сложности обмена лекарственных препаратов. Для лучшего усвоения материала учебное пособие снабжено наглядными иллюстрациями, таблицами, а также тестовыми заданиями для самостоятельного контроля. Предназначено для врачей различного профиля, в первую очередь гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров и может быть использовано в качестве дополнительной учебной литературы для клинических ординаторов по данным специальностям.

*Утверждено в качестве учебного пособия учебно-методической комиссией  
медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного  
университета протокол № 05/2.1/30-03-12-14*

© Прашнова М.К., Кондрашина Э.А., Гомонова В.П., Райхельсон К.Л., Марченко  
Н.В., 2024

© СПбГУ, 2024

© Свое издательство, 2024

Фото обложки: Женя Девятова <https://devyatova.ru>

**ISBN 978-5-4386-2328-1**

## Оглавление

<i>Предисловие.</i>	3
<i>Глава 1. Билирубин великий и ужасный?</i>	4
<b>Факты о билирубине</b>	4
<b>Биология билирубина – эволюционная перспектива?</b>	8
<b>Клиническая ценность циркулирующего билирубина</b>	11
Скорость катаболизма эритроцитов и гема	12
Всасывание билирубина из кишечника	13
Обработка билирубина в печени	13
Небилиарный транспорт билирубина из крови в кишечник	14
<i>Глава 2. Наследственные негемолитические гипербилирубинемии</i>	14
<b>Неконъюгированные наследственные негемолитические желтухи</b>	16
Нарушение поглощения неконъюгированного билирубина. Когда это не синдром Жильбера	16
Дефект конъюгации билирубина. Синдром Жильбера	17
Что происходит при синдроме Жильбера и почему «гнать желчь» для снижения билирубина бесполезно?	18
Дефект конъюгации билирубина. Синдром Криглера–Найяра. Когда билирубин действительно токсичен для мозга	20
Генная терапия синдром Криглера–Найяра	26
Неонатальная гипербилирубинемия и желтуха грудного молока	27
<b>Конъюгированные наследственные желтухи</b>	29
Конъюгированная гипербилирубинемия вследствие нарушения обратного захвата. Синдром Ротора	30
Дефектная канальцевая секреция билирубина. Синдром Дубина–Джонсона или когда печень как шоколад	31
Конъюгированные наследственные гипербилирубинемии и риск гепатотоксичности	33
Желтуха за счет прямого билирубина – как различить синдром Ротора и синдром Дубина–Джонсона?	34
<b>О сложностях обмена лекарственных препаратов. Глюкуронидация</b>	36
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b>	40
<b>Заключение</b>	45
<b>Источники</b>	47
<b>Список рекомендованной литературы</b>	36
<b>Тестовые задания</b>	37
<b>Список сокращений</b>	39

## **Предисловие.**

На каждые 1000 взрослых у 1,5 будет наблюдаться желтуха. Дифференциальный диагноз обширен и отражает сложный метаболизм билирубина, что зачастую вызывает трудности не только у молодых специалистов, но и у опытных клиницистов. Неконъюгированная или смешанная гипербилирубинемия приводит к увеличению продукции или снижению конъюгации, тогда как конъюгированная гипербилирубинемия приводит к нарушениям хранения или секреции желчи, в обоих случаях приобретенных или наследственных. В учебном пособии подробно разобраны вопросы обмена билирубина, этиопатогенеза, диагностики и лечения различных наследственных негемолитических желтух. Рассматриваются особенности глюкуронидации различных веществ, сложности обмена лекарственных препаратов. Пособие предназначено для врачей различного профиля, прежде всего гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров и может быть использовано в качестве дополнительной учебной литературы для клинических ординаторов по данным специальностям.

## Глава 1. Билирубин великий и ужасный?

### Факты о билирубине

**1. Конечный продукт распада (катаболизма) гемоглобина.** В среднем эритроцит живет 120 дней, после чего макрофаги его разрушают, образуя около 80% всего билирубина, в основном в селезенке и преждевременно разрушенных эритроидных клетках в костном мозге. За 1ч разрушается  $1-2 \times 10^8$  эритроцитов. Не зря селезенку прозвали «кладбищем эритроцитов».

При этом гемоглобин распадется на гем и глобин, а костный мозг обеспечивает нас молодыми эритроцитами. Белок глобин далее расщепляется на аминокислоты, которые используются на нужды организма. А гем расщепляется на железо, которое перерабатывается, и биливердин (рис. 1.1 и рис. 1.2). Оставшиеся 20% билирубина образуются в результате оборота различных гемсодержащих белков, обнаруженных в других тканях, прежде всего в печени и мышцах. Эти белки включают миоглобин, цитохромы, каталазу, пероксидазу и триптофанпиринолазу.

**2. Оранжево–желтый пигмент.** Именно цвет билирубина виновен в появлении желтушности слизистых оболочек и кожных покровов, когда уровень его в крови повышается (чаще всего желтизна появляется при билирубине 35–50 мкмоль/л и выше). Не бывает печеночной желтухи без высокого уровня билирубина в сыворотке крови.

**Интересно:** при длительном и/или обильном потреблении продуктов, содержащих большое количество каротина (тыква, морковь, листовая зелень, папайя), наша кожа также может приобретать желтушный оттенок без повышения билирубина. Это неопасное состояние называется каротинемия и возникает в результате отложения каротина в жирорастворимом роговом слое кожи. В отличие от желтухи вследствие повышения билирубина, слизистые оболочки склер при каротинемии не будут желтыми, что позволяет легко отличить эти два состояния. Однако каротинемия иногда может проявляться окрашиванием неба.

**3. В клинической практике гипербилирубинемия оценивается путем измерения общего билирубина (ОБ) в крови и подразделяется на преимущественно неконъюгированный билирубин (НКБ) или конъюгированный билирубин (КБ).** Лаборатория определяет ОБ и КБ, а НКБ легко вычисляется по формуле:  $НКБ = ОБ - КБ$ . При этом средняя «норма» конъюгированного билирубина в крови составляет около 5% от ОБ.

**4. Метаболизм билирубина включает в себя захват билирубина из кровообращения, внутриклеточное хранение, конъюгацию с глюкуроновой кислотой и выведение в желчь.** Нарушения любого из этих процессов приводят к гипербилирубинемии.

**5. Болезнь, вызывающая дисфункцию или повреждение печени, увеличивает как КБ, так и НКБ. Однако в плазме преобладает повышенная доля КБ.**

**6. Изолированная неконъюгированная гипербилирубинемия обычно возникает в результате увеличения продукции билирубина, как при гемолизе, и нарушениях захвата или конъюгации билирубина.**

**7. Неконъюгированный билирубин НЕ растворим в воде, соответственно выводиться с мочой не может.** Он жирорастворим. И в норме 99% билирубина в плазме связано с альбумином – 1 г альбумина связывает примерно 8.8 мг НКБ. Комплекс альбумин+билирубин (НКБ–А) НЕ проникает через гематоэнцефалический барьер, что при достаточной концентрации альбумина исключает повреждение нервных клеток головного мозга билирубином. Возможно, поэтому умеренное повышение НКБ не коррелирует с симптомами утомляемости при Синдроме Жильбера?

**8. Фермент УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (УГТ1A1), по-видимому, единственный фермент, глюкуронирующий билирубин.** Действительно, мутации, которые приводят к полному подавлению активности УГТ1A1 приводят к полному отсутствию глюкуронидов билирубина (БГ). И вот здесь кроется поломка двух состояний дефектной конъюгации билирубина – синдрома Жильбера (СЖ) и синдрома Криглера–Найяра (СКН).

Все помнят стадии окрашивания синяка? Катаболизм гема визуально полностью соответствует этим цветам: от темно-красной окраски тканевых скоплений разрушенных эритроцитов (и, собственно, гема) до зелено-синих оттенков биливердина и до конечного продукта обмена гема – билирубина с характерной для него стойкой желтой пигментацией. Считается, что резидентные лейкоциты, включая макрофаги, ответственны за удаление потенциально вредного гема из внеклеточной среды, а также для производства катаболитов гема, включая железо, окись углерода и биливердин/билирубин.

В физиологическом контексте примерно 20% гема поступает из неэффективного эритропоэза и гемсодержащих ферментов, а остальные 80% получены из стареющих эритроцитов, которые подвергаются рециркуляции в ретикуло-эндотелиальной системе.

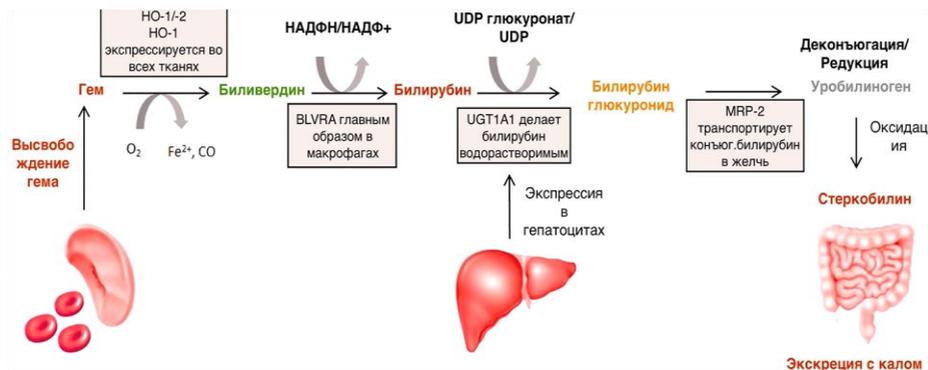


Рис. 1.1. Метаболизм желчных пигментов – от гема к билирубину

Источник: [Wagner K. et al., 2018, с.130].

Примечание. ГО: гемоксигеназа; БВР: биливердинредуктаза; УГТ1А1: уридинглюкуронозилтрансфераза 1А1; MRP2: белок-2 множественной лекарственной устойчивости (т.е. макрофаги селезенки и печеночные клетки Купфера – рис. 1.1). В макрофагах **распад гема** сначала осуществляется с помощью **гемооксигеназы (ГО)**, фермента, ограничивающего скорость катаболизма гема, с **образованием биливердина**, который затем восстанавливается до билирубина с помощью **биливердинредуктазы (БВР)**. Эта липофильная молекула накапливается внутриклеточно, диффундирует в кровь и **связывается с циркулирующим альбумином для доставки в печень**. В печени освободившаяся от альбумина фракция билирубина активно и пассивно поступает в гепатоциты и подвергается моно- или диглюкуронидации под действием фермента **УГТ1А1**, облегчая выведение через желчные каналцы посредством белка-2 множественной лекарственной устойчивости (MRP2).

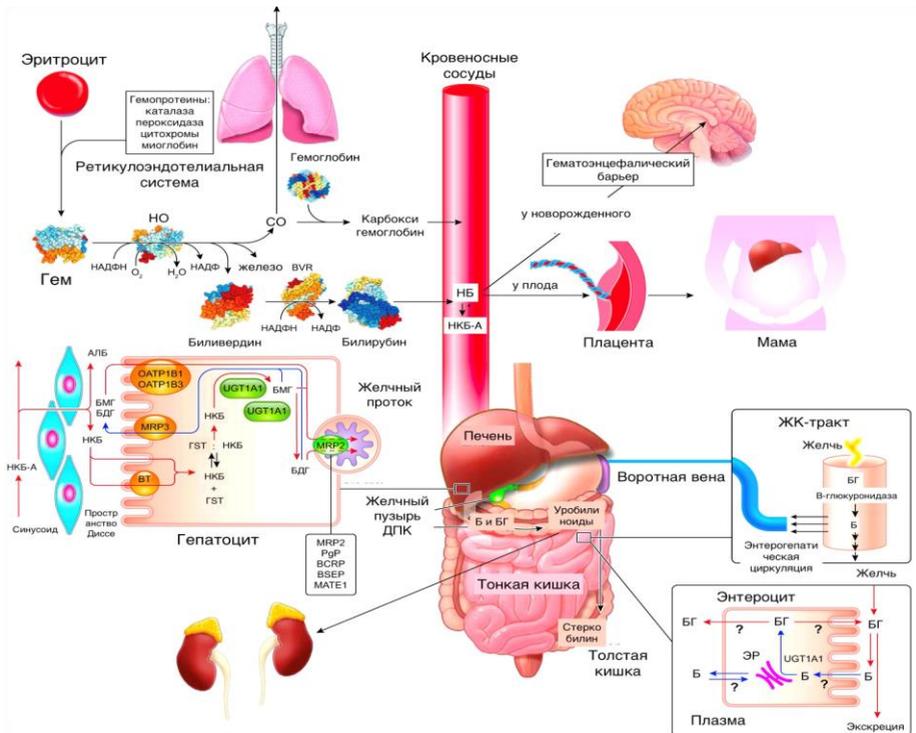


Рисунок 1.1. Обмен билирубина в организме

Источник: [Thor W.R. et al., 2020, с.1293].

Примечание. АЛБ, альбумин; Б — билирубин; BCRP, белок устойчивости к раку молочной железы [также называемый членом 2 суперсемейства G АТФ-связывающей кассеты (ABCG2)]; БДГ — диглюкуронид билирубина; БГ — глюкурониды билирубина; БМГ, моноглюкуронид билирубина; BSEP, насос экспорта желчных солей [также называемый АТФ-связывающей кассетой, член 11 подсемейства В (ABCB11) или сестра Р-гликопротеина (sP-gp)]; ВТ, предлагаемый транспортер билирубина; BVR – биливердинредуктаза; ЭР – эндоплазматический ретикулум; GST – глутатион-S-трансфераза; НО, гемоксигеназа; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; MATE1, экструзия нескольких лекарств и токсинов 1; MRP2 и 3, белки 2 и 3, связанные с множественной лекарственной устойчивостью [также называемые членами С подсемейства АТФ-связывающих кассет 2 и 3 (ABCC2, ABCC3)]; OATP1B1/B3 – белки-переносчики органических анионов 1B1 и 1B3; O2 — кислород; НБ – несвязанный с альбумином билирубин; НКБ, неконъюгированный билирубин; НКБ-А — неконъюгированный билирубин, связанный с альбумином; UGT1A1, билирубин-УДФ-глюкуронозилтрансфераза

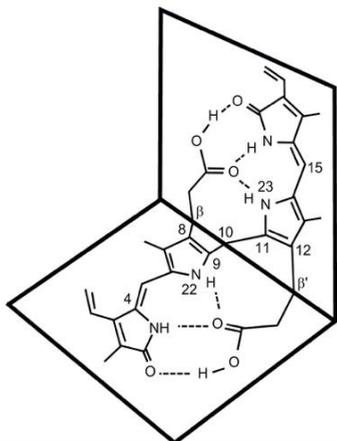
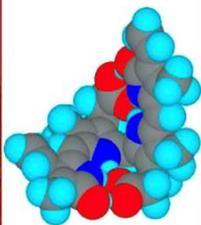


Рисунок 1.3. Структура билирубина: гребнево–черепичная конформация и гребнево–черепичная структура билирубина  
Источник: [Thor W.R. et al., 2020, с.1294].

## Биология билирубина – эволюционная перспектива?

С эволюционной потребностью в транспорте кислорода обмен гема и, следовательно, катаболизм стали критически важными для жизни в насыщенной кислородом среде. Синтез и катаболизм гема обеспечили адаптацию клеточного дыхания у позвоночных. Естественно, позвоночным требовались средства для распада и переработки железосодержащего гема, что подтверждается наличием ГО в тканях. Катаболизм гема приводит к образованию биливердина, который выделяется с желчью птиц и многих рыб.

Однако недавно эволюционировавшие виды, включая млекопитающих, получили дополнительный метаболический этап, который привел к потреблению НАДФН и химическому восстановлению центрального C10 мостика биливердина с образованием билирубина. Следовательно, НКБ может скручиваться на мостике C10 и образовывать трехмерную гребнево–черепичную конформацию (рис. 1.3).

Эта конформация предотвращает взаимодействие групп карбоновой кислоты билирубина с водой и делает молекулу практически нерастворимой в воде при физиологическом pH (предел растворимости <70 нмоль/л). Это довольно неожиданное

явление потребовало включения дополнительного метаболического процесса - конъюгации билирубина (с глюкуроновой кислотой) и дальнейшего энергетически затратного активного транспорта КБ в желчные каналцы перед экскрецией.

Приобретение множества энергозатратных этапов метаболической трансформации биливердина и экскреции билирубина позволяет предположить его физиологически важную роль, поскольку биливердин может выводиться печенью в неизменном виде. Следует отметить, что экскреция и элиминация билирубина у млекопитающих имеют решающее значение; без них накопление билирубина может вызвать серьезные неврологические повреждения. Это наблюдение

предполагает, что, *хотя образование билирубина является важным процессом, выведение билирубина имеет решающее значение для предотвращения токсичности.*

Интересно, что доказательства продолжающейся эволюции метаболических и экскреторных путей билирубина могут существовать в человеческой популяции с совершенно разной распространенностью доброкачественного, но слегка повышенного циркулирующего билирубина (синдром Жильбера или синдром Жильбера-Мейленграхта) у людей разного возраста и этнической принадлежности.

Например, люди восточноазиатского происхождения (т.е. китайцы и японцы), по-видимому, имеют самые низкие концентрации циркулирующего билирубина (распространенность СЖ ~2%), тогда как люди из Индии, Южной Азии и Ближнего Востока, значительно чаще имеют СЖ (~20%).

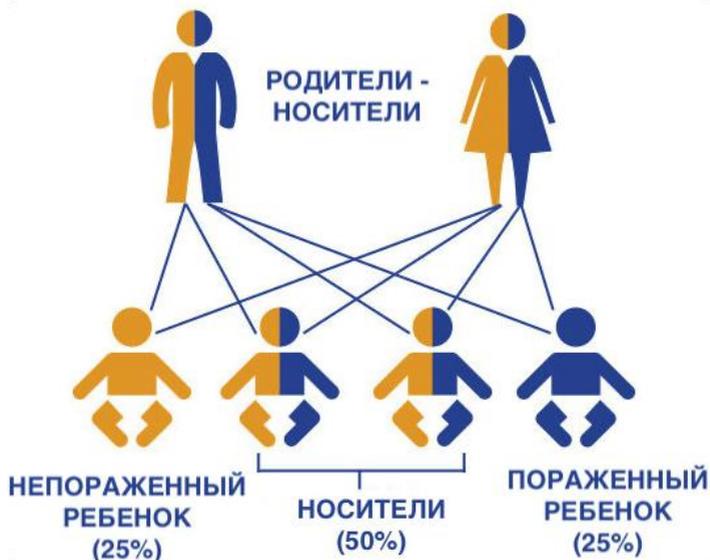


Рисунок 1.4. Аутомно-рецессивный тип наследования  
Источник. [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net), Shahin Asadi, 2020

Увеличение циркулирующего неконъюгированного билирубина тесно связано с полиморфизмом, который снижает индуцируемость генов, контролирующих конъюгацию билирубина (т.е. UGT1A1) и, следовательно, его

выведение. Поскольку наследование СЖ происходит по аутосомно-рецессивному типу, распространенность СЖ выше 20% предполагает возможность выживания/репродуктивного преимущества, связанного с повышенным билирубином в этих популяциях.

При рассмотрении гипербилирубинемии обычно существуют две основные точки зрения. Например, педиатров, неонатологов и гепатологов волнует прежде всего борьба с потенциальными негативными последствиями тяжелой гипербилирубинемии (или основных заболеваний, вызывающих гипербилирубинемию). Клинические симптомы хорошо известны, особенно у новорожденных, и включают желтуху, поведенческие и неврологические нарушения (нейротоксичность или ядерная желтуха) и холестаза, состояния, которые имеют значительный риск заболеваемости и смертности.

Вторым соображением являются потенциальные положительные, способствующие укреплению здоровья эффекты легкой гипербилирубинемии с умеренно повышенными концентрациями ОБ, связанные с защитой от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа, некоторых видов рака и смертности от всех причин, что было показано на крупных когортах. По некоторым данным увеличение НКБ на 1 мкмоль/л сыворотки снижает СС-риски на 6,5% [3].

Билирубин действует как антиоксидант *in vitro* и *in vivo*. Этот антиоксидантный эффект подавляет окисление липидов и липопротеинов, особенно ЛПНП. Билирубин также обладает некоторыми противовоспалительными свойствами, которые могут ингибировать фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), молекулу адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Билирубин может также действовать как антитромботическое средство, снижая окислительную гиперреактивность тромбоцитов, тем самым уменьшая атеротромбозы.

Чтобы различать потенциальные вредные и полезные эффекты ОБ, в современной литературе рассматриваются два ключевых момента: 1) характер гипербилирубинемии (т.е. повышен ли НКБ или КБ) и 2) концентрации билирубина, циркулирующего в крови. Чтобы подчеркнуть клиническое значение некоторых форм гипербилирубинемии, обсудим эти состояния, их проявления с прямой или непрямой гипербилирубинемией, а также их пороговые значения/диапазоны концентраций.

## Клиническая ценность циркулирующего билирубина

Билирубин традиционно измеряют для дифференциации различных гепатобилиарных состояний/заболеваний. Уровни ОБ и КБ (предположительно конъюгированного билирубина) используются для определения основной причины заболевания у пациентов с желтухой.

Например, повышенный уровень ОБ в сыворотке крови при нормальной концентрации КБ исключает окклюзию желчевыводящих путей (холестаза) и редкое состояние синдрома Дубина-Джонсона, но предполагает, что могут иметь место гемолитическая анемия или потенциально нарушенная конъюгация билирубина (СЖ И СКН). Повышенные значения ОБ и КБ указывают на основной холестаза или состояния, влияющие на выведение конъюгированного пигмента (синдром Дубина-Джонсона [СДД] и синдром Ротора [СР]).



Рис. 1.5. Факторы, влияющие на концентрацию циркулирующего неконъюгированного билирубина.

Источник: [Wagner K. et al., 2018, с.133].

Дополнительное тестирование необходимо для окончательного исключения конкретных состояний, включая гепатит и врожденные нарушения метаболизма билирубина. Однако широкое использование билирубина в качестве диагностического маркера заболеваний гепатобилиарной системы привело к

мнению, что билирубин вреден, поскольку его накопление обычно связано с заболеванием (и проявлением желтухи). Это наблюдение важно – следует подчеркнуть, что *накопление билирубина лишь в очень редких случаях «вызывает» заболевание и, чаще всего, отражает наличие основного состояния/заболевания, влияющего на метаболизм/выведение билирубина.*

### **Факторы, способствующие гипербилирубинемии**

Концентрация циркулирующего билирубина определяется скоростью катаболизма гема, абсорбцией билирубина из кишечника, печеночной экскрецией и трансэпителиальным транспортом из крови в кишечник. Следовательно, факторы, влияющие на эти процессы, потенциально могут привести к повышению концентрации билирубина (рис. 1.5).

### **Скорость катаболизма эритроцитов и гема**

Концентрация циркулирующего билирубина увеличивается в первые дни после рождения вследствие усиленного катаболизма гема и смены фетального гемоглобина на взрослый гемоглобин в эритроцитах. Этот обмен гема приводит к возникновению физиологической желтухи в первые 2 недели жизни у большинства доношенных новорожденных. Действительно тяжелая желтуха с потребностью фототерапии может наблюдаться в случае эритробластоза плода или резус-несовместимости. Кроме того, у взрослых увеличение массы эритроцитов и, следовательно, оборота гемоглобина также связано с увеличением концентрации билирубина. Некоторые подтверждения этого описаны у людей с СЖ. В исследовании [4] более 800 человек (мужчин и женщин) с СЖ продемонстрировали повышение гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита (среднее увеличение на 2–3%) по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола. Важно отметить, что не было отмечено никакой разницы в объеме эритроцитов, и в остальном все пациенты были здоровы.

Описано увеличение оборота эритроцитов при СЖ за счет значительного снижения выживаемости эритроцитов. В тоже время, не зафиксировано при СЖ никаких признаков выраженного гемолиза (т.е. сидероза костного мозга/печени) или аномального метаболизма железа, а морфология эритроцитов и костного мозга остается нормальной.

Кроме того, повышенный катаболизм гема (в результате распада эритроцитов) поддерживается увеличением концентрации карбоксигемоглобина в состоянии покоя и увеличением объемов производства монооксида углерода (СО), оба из которых усиливаются во время голодания при СЖ. Эти данные позволяют предположить, что в основе состояния доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии лежат как повышенный катаболизм гема, так и сниженная экскреция билирубина. Однако следует отметить, что существуют также данные, указывающие на отсутствие значимой связи между циркулирующим НКБ и

выживаемостью эритроцитов (снижение выживаемости эритроцитов наблюдалось только у ~42% лиц с СЖ), что может отражать значительную гетерогенность выживаемости эритроцитов в популяции.

Также известно, что билирубин имеет сильное сродство к фосфолипидам эритроцитов и может влиять на состав и динамику мембран. И высокие физиологические концентрации билирубина в плазме могут сопровождаться легким гемолизом. В совокупности эти данные позволяют предположить, что незначительное повышение НКБ может нарушить структуру мембраны эритроцитов и снизить выживаемость эритроцитов. Влияние увеличения оборота эритроцитов остается неизвестным; однако ожидается, что он увеличит катаболизм гема, активность НО и последующее высвобождение СО, железа и выработку билирубина, что может дополнительно способствовать повышению билирубина при СЖ. Интересно, что повышение концентрации билирубина наблюдается и у лиц с митральной регургитацией, что, вероятно, является следствием усиленного разрушения эритроцитов из-за их разрыва при прохождении через сердце.

### **Всасывание билирубина из кишечника**

Время прохождения через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) явно влияет на концентрацию циркулирующего билирубина. Увеличение времени транзита (т.е. снижение перистальтики желудка во время голодания) позволяет абсорбировать из ЖКТ деконъюгированные глюкурониды билирубина посредством пассивной диффузии и сопровождается увеличением циркулирующего билирубина в 1,5–2 раза. Интересно, что некоторые данные [5] свидетельствуют о задержке опорожнения желудка при СЖ, что не исключает взаимное влияние моторики ЖКТ и концентрации билирубина.

### **Обработка билирубина в печени**

Этапы обмена билирубина в печени являются наиболее важным фактором, определяющим концентрацию циркулирующего билирубина у здоровых людей. Фермент, определяющий конъюгацию и, следовательно, выведение билирубина (УГТ1А1), ответственен за ~ 45% дисперсии концентраций циркулирующего билирубина. Неудивительно, что эндогенные и экзогенные молекулы, ингибирующие этот фермент (например, гормоны на основе холестерина, эстроген и тестостерон), существенно влияют на его концентрации в крови. *Наблюдения in vitro* хорошо согласуются с результатами клинических исследований, свидетельствующих о том, что *начало полового созревания, сопровождающееся повышением концентрация репродуктивных гормонов, часто связано по времени с постановкой диагноза СЖ.* Вероятно, концентрации циркулирующего билирубина должны меняться в течение менструального цикла и снижаться при наступлении менопаузы, что, возможно, способствует возрастному снижению уровня

билирубина и, потенциально, предрасположенности к ССЗ. Доказательства, подтверждающие это, еще не опубликованы, однако это важные идеи для будущих исследований.

Также имеются интересные данные о том, что концентрации гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) увеличиваются у людей с более высокими концентрациями билирубина [6]. Тот факт, что гормоны щитовидной железы также ингибируют транскрипцию UGT1A1, дает дополнительное объяснение повышенному билирубину у людей с СЖ и снижению билирубина у пациентов с метаболическим синдромом, у которых обычно наблюдается снижение концентрации гормонов щитовидной железы.

### **Небилиарный транспорт билирубина из крови в кишечник**

Билирубин также транспортируется из крови в кишечник у животных со сниженной активностью UGT1A1 в печени, что позволяет предположить, что этот путь секреции билирубина важен для регуляции пула циркулирующего билирубина. В доклинических испытаниях на мышах и в малочисленных исследованиях у новорожденных с желтухой манипуляции, которые также снижают уровень холестерина (пероральный прием орлистата, полиэтиленгликоля и агара), увеличивали трансэпителиальный (небилиарный) путь выведения билирубина. Механизм, с помощью которого холестерин или НКБ попадает в просвет кишечника транскишечно, остается неизвестным, вероятно, он будет переноситься пассивно.

## **Глава 2. Наследственные негемолитические гипербилирубинемии**

Данные состояния варьируются от доброкачественных до летальных, и все они вызваны дефектом транспорта билирубина или его конъюгации в печени.

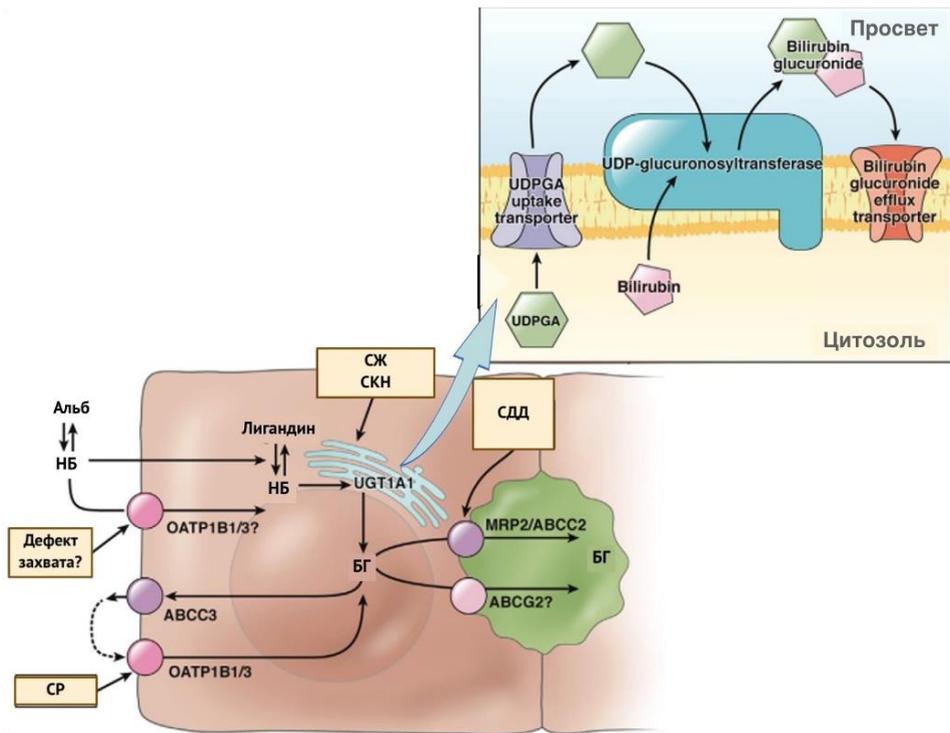


Рисунок 2.1. Схематическое изображение транспортеров, вовлеченных в наследственные расстройства обмена билирубина

Источник: [S. Erlinger et al., 2014, с. 1627].

Примечание. Альб – альбумин; НБ – неконъюгированный билирубин; БГ – билирубина глюкуронид; СР – синдром Ротора; СЖ – синдром Жильбера; СКН – синдром Криглера–Найяра; СДД – синдром Дубина–Джонсона

Снижение клиренса билирубина может быть вызвано следующими процессами:

**Нарушение поглощения билирубина гепатоцитами**, приводящее к неконъюгированной гипербилирубинемии;

**Дефектная конъюгация билирубина**, такая как при СЖ и СКН, неонатальная транзиторная семейная гипербилирубинемия и желтуха грудного молока;

**Дефектно-конъюгированный обратный захват билирубина**, например, при СР также известного как болезнь печеночного поглощения и накопления;

**Дефектная канальцевая секреция билирубина**, например, при СДД.

## **Неконъюгированные наследственные негемолитические желтухи. Когда преобладает непрямой билирубин**

Для данных состояний описаны нарушения на одном из этапов обмена билирубина: 1 — это нарушения захвата (поглощения гепатоцитом) и 2 — это нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой.

### **1. Нарушение поглощения неконъюгированного билирубина. Когда это не синдром Жильбера**

ЭТАП ОБМЕНА БИЛИРУБИНА – ПОГЛОЩЕНИЕ ГЕПАТОЦИТОМ (рис. 2.1). Неконъюгированный билирубин жирорастворим и поэтому легко проникает через биологические мембраны гепатоцитов пассивно, затем он связывается с лигандином и переносится в гладкий эндоплазматический ретикулум (ЭР). В то же время билирубин является субстратом для белков-переносчиков органических анионов (OATP1B1 и OATP1B3). Данные белки-транспортеры у человека могут транспортировать связанный и возможно, неконъюгированный билирубин *in vitro*

Полногеномные исследования у человека предполагают, что полиморфизмы генов *SLCO1B1/3*, которые снижают активность OATP1B1 или OATP1B3 связаны с более высокими сывороточными уровнями как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина. Роль OATP в захвате непрямого билирубина довольно скромна и значение этих генетических особенностей еще предстоит подтвердить.

Можно было бы ожидать, что нарушение поглощения билирубина будет систематически приводить к неконъюгированной гипербилирубинемии. Удивительно, однако, что лишь несколько случаев неконъюгированной гипербилирубинемии связаны с нарушением поглощения. Большинство нарушений захвата билирубина приводят к преимущественно конъюгированной гипербилирубинемии.

Сообщалось о редких случаях неконъюгированной гипербилирубинемии, при которых плазменный клиренс холефильных красителей, таких как бромсульфоталеин (БСФ) и индоцианин зеленый (ИЦЗ) заметно нарушен, что указывает на роль нарушения захвата билирубина печенью. Хотя этот тип неконъюгированной гипербилирубинемии, вероятно, встречается редко, его распространенность, тем не менее, может быть недооценена; в отсутствие кинетики БСФ в плазме и измерения активности фермента УГТ1A1 в печени многие случаи могут быть ошибочно классифицированы как СЖ.

## 2. Дефект конъюгации билирубина. Синдром Жильбера

ЭТАП ОБМЕНА БИЛИРУБИНА – КОНЪЮГАЦИЯ В ГЕПАТОЦИТЕ (рис. 2.1). В эндоплазматическом ретикулуме располагается трансмембранный белок-фермент УГТ1А1. Он имеет участок для связывания билирубина и еще один для глюкуроновой кислоты (уридиндифосфат глюкуроновой кислоты, УДФГК). Глюкуроновая кислота является производным из уридиндифосфоглюкуроновой кислоты, которая сама является производным из УДФ-глюкозы. Расположение участков связывания подразумевает, что билирубин и глюкуроновая кислота транспортируются из цитозоля в просвет эндоплазматической сети. УГТ1А1 катализирует превращение билирубина в моноглюкуронид билирубина, а затем в диглюкуронид билирубина. Затем глюкурониды билирубина перемещаются в цитоплазму, вероятно, через специфический мембранный транспортер эндоплазматической сети (УДФГК-транспортер), где они связываются с лигандином, хотя и с гораздо меньшим сродством, чем неконъюгированный билирубин

Впервые описанный на рубеже 20-го века СЖ характеризуется легким (обычно не более 70 мкмоль/л) повышением преимущественно непрямого билирубина без выраженного гемолиза. Чаще выявляется у молодых людей с нормальными результатами других печеночных тестов, включая нормальный уровень желчных кислот в сыворотке. Пациенты иногда описывают дискомфорт в правой верхней части живота или диспепсию, но связь с гипербилирубинемией неясна. За исключением желтизны кожных покровов, клинические данные, как и гистологическое исследование печени, в норме.

Неконъюгированная гипербилирубинемия и желтуха у пациентов с СЖ могут быть спровоцированы различными триггерами. Часто провоцирующими факторами являются голодание, гемолитические реакции, лихорадочные состояния, менструации и физические нагрузки. Снижение ежедневного потребления калорий до 400 ккал может привести к увеличению уровня билирубина в 2–3 раза в течение 48 часов. Более того, аналогичный рост билирубина может наблюдаться при соблюдении нормокалорийной диеты без потребления жиров. Однако лечение требуется редко в связи с доброкачественностью данного состояния. Уровень билирубина обычно возвращается к норме в течение 12–24 часов при нормальном питании. Было предложено несколько теорий, объясняющих неконъюгированную гипербилирубинемия после диетических манипуляций – увеличение обмена билирубина посредством энтерогепатической циркуляции, снижение конъюгации

за счет снижения уровня УДФГК, которая является ко-субстратом при глюкуронизации, и высвобождения билирубина из жировых клеток.

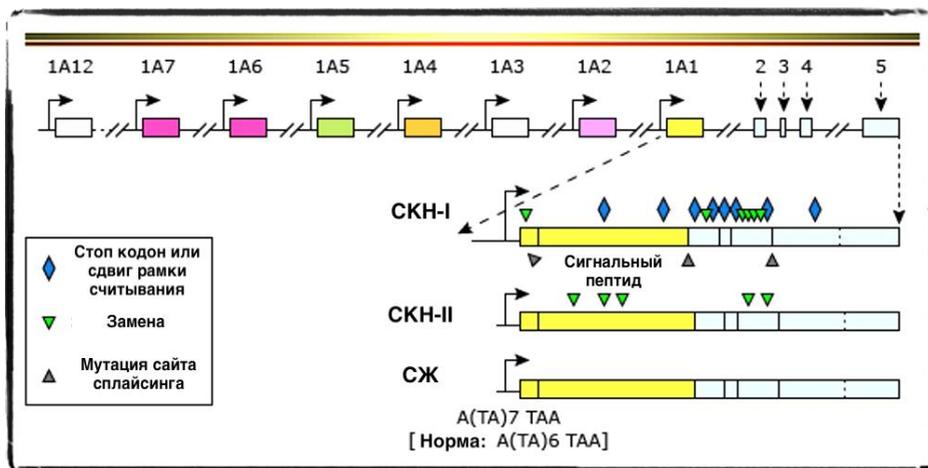


Рисунок 2.2. Генетические нарушения билирубин–УГТ1 синдромов  
 Источник. UpToDate, www.uptodate.com (адаптированный вариант), 2021

Распространенность СЖ среди населения в среднем составляет примерно 8%. На сегодня описано более 130 мутаций, ассоциированных с синдромом Жильбера, наиболее частая – добавление дополнительной динуклеотидной последовательности ТА к промотору ТАТА-бокса, конъюгирующего фермент УГТ1А1. И результат генетического теста у человека с СЖ выглядит как 7(ТА)/7(ТА) вместо обычного 6(ТА)/6(ТА) (рис. 2.2). В результате активность фермента УГТ1А1, отвечающего за связывание непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой, снижается до 10–35% от нормы.

### Что происходит при синдроме Жильбера и почему «гнать желчь» для снижения билирубина бесполезно?

Для понимания неэффективности ряда препаратов можно сравнить происходящие в организме пациента с СЖ процессы с ситуацией на платном участке скоростного автомобильного шоссе. Например, всего для проезда машин установлены 7 пропускных пунктов, работают в полную силу только 5, а количество желающих проехать автомобилем соответствует запланированным 7 пропускным пунктам. В итоге из-за медленной работы 2 точек оплаты возникает

автомобильная пробка. Вот так и непрямой билирубин, желающий «проехать» через гепатоцит, вынужден «стоять в пробке» в связи с генетической «ленью» ферментов УГТ1А1.

Именно поэтому при СЖ не следует назначать гепатопротекторы и желчегонные препараты, так они никак не влияют на активность ключевого в патогенезе заболевания фермента. Гепатоциты у таких пациентов не повреждены, не подвержены чрезмерной гибели и не требуют поддержки извне. Желчегонные средства не смогут уменьшить уровень непрямого билирубина.

Ускорить работу УГТ1А1 могут лишь индукторы микросомальных ферментов, к которым относится седативное и противосудорожное средство фенобарбитал. Но после окончания приема препарата уровень билирубина возвращается к уровню «автомобильной пробки». Важно обратить внимание на профиль безопасности фенобарбитала – часто развивается сонливость, снижение артериального давления, возможно развитие зависимости и синдрома отмены, а также реального лекарственного повреждения печени (оценка вероятности гепатотоксичности DILIN – класс В). Фенобарбитал запрещен лицам, находящимся за рулем и занятым на работах, требующих высокой концентрации внимания. С учетом исходной доброкачественности СЖ, его использование может быть оправдано при очень высоких уровнях непрямого билирубина в редких случаях.

Мутация промотора необходима, но недостаточна для возникновения гипербилирубинемии – популяционные исследования показывают, что только 40% гомозигот А(ТА)7ТАА имеют желтуху. Для биохимического или клинического проявления желтухи, возможно, необходимы дополнительные факторы, такие как легкий гемолиз (встречается у 50% пациентов с СЖ), дизэритропоэз, дополнительные нарушения захвата билирубина или возможно, другие мутации. Также у людей, гетерозиготных по мутации, значения билирубина в сыворотке могут быть выше, чем в среднем в популяции.

Гистопатология. Биопсия печени обычно не требуется пациентам с подозрением на СЖ, за исключением случаев, когда другие сопутствующие диагнозы требуют рассмотрения. В паренхиме печени выявляют неспецифический пигмент липофусцин, обнаруженный в центрилобулярной области образца биопсии; в остальном гистология без патологических находок.

Пациенты с синдромом Жильбера не требуют лечения. Следует избегать потенциальных триггеров для минимизации колебаний уровня неконъюгированного билирубина. Прогноз благоприятный, но, как всегда, есть нюансы. В связи с тем, что в желчи людей с СЖ существенно повышено содержание монодиглукуронид билирубина (20–34% вместо 7% в норме), в 2–3 раза выше риски желчекаменной болезни (ЖКБ), особенно, при дополнительном гемолизе. Также важным является безопасность использования различных

лекарственных средств, которые в своем метаболизме также как и билирубин нуждаются в конъюгации с глюкуроновой кислотой или ингибируют (подавляют) и без того «ленивые» ферменты УГТ1А1 – а это потенциально может приводить не только к более высокому уровню билирубина, но и к тому, что лекарство, ожидающее глюкуронидации, также как и билирубин будет «стоять в пробке», что может сопровождаться развитием его токсических эффектов. Примером подобных лекарственных средств являются – ментол, бензоат эстрадиола, этинилэстрадиол, ламотриджин, толбутамид, рифамицин, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты, статины и гемфиброзил, ингибиторы протеазы ВИЧ, иринотекан. Подробнее о веществах, которые в своем метаболизме нуждаются, как и билирубин, в глюкуронидации подробно описано в разделе «О сложностях обмена лекарственных препаратов. Глюкуронидация».

И пациенты, и их семьи должны знать о доброкачественной природе заболевания, его характере наследования и о том, что никакого лечения, как указано выше, не требуется.

### **3. Дефект конъюгации билирубина. Синдром Криглера–Найяра.**

#### **Когда билирубин действительно токсичен для мозга**

**ЭТАП ОБМЕНА БИЛИРУБИНА – КОНЪЮГАЦИЯ В ГЕПАТОЦИТЕ** (рис. 2.1). В эндоплазматическом ретикулуме располагается трансмембранный белок–фермент УГТ1А1. Он имеет участок для связывания билирубина и еще один для глюкуроновой кислоты (УДФГК). Глюкуроновая кислота является производным из уридиндифосфоглюкуроновой кислоты, которая сама является производным из УДФ-глюкозы. Расположение участков связывания подразумевает, что билирубин и глюкуроновая кислота транспортируются из цитозоля в просвет эндоплазматической сети. УГТ1А1 катализирует превращение билирубина в моноглюкуронид билирубина, а затем в диглюкуронид билирубина. Затем глюкурониды билирубина перемещаются в цитоплазму, вероятно, через специфический мембранный транспортер эндоплазматической сети (УДФГК-транспортер), где они связываются с лигандином, хотя и с гораздо меньшим средством, чем неконъюгированный билирубин.

Более значимый генетический дефект связывания билирубина. Синдром Криглера–Найяра подразделяется на два типа в зависимости от клинических критериев, таких как молекулярные и функциональные особенности, тяжесть клинических проявлений и ответ на фенобарбитал. В результате генетических поломок в гене УГТ1А (рис. 2.2). происходит полное отсутствие (I тип) или значительное снижение выработки (II тип) фермента УГТ1А1. В отличие от синдрома Жильбера, СКН это редкая–редкость и встречается у 1 из миллиона новорожденных.

В семьях с установленным диагнозом СКН возможна пренатальная генетическая диагностика образцов ворсин хориона или амниотических клеток для планирования рождения здорового потомства.

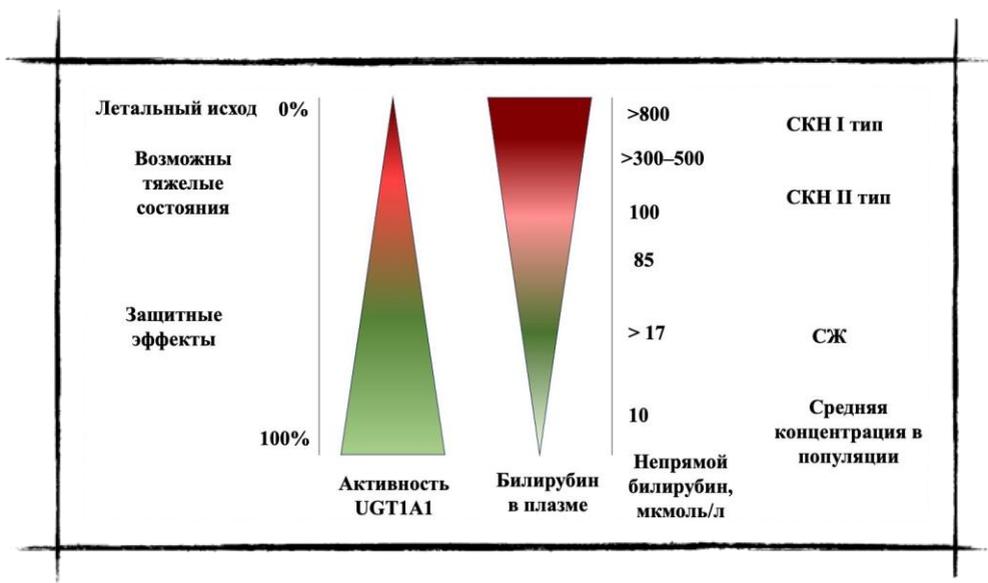


Рисунок 2.3. Схематическое изображение наследственных дефектов конъюгации билирубина на основе различной активности UGT1A1

Источник: [Wagner K. et al., 2018, с.133] (адаптированный вариант).

Чтобы внести ясность – при синдроме Жильбера и Синдроме Криглера–Найяра мутации происходят в одном и том же гене, но они разные и локализация их совершенно разная. В итоге при СЖ – фермент, связывающий билирубин, есть, но активность его снижена, а при СКН – фермента либо нет вообще (I тип), либо очень мало (II тип).

Это разные заболевания и СЖ никак не может переходить в СКН (табл. 2.1). Однако хорошо описаны промежуточные фенотипы, что позволяет предположить, что существует непрерывный спектр измененной конъюгации билирубина. Из-за высокой частоты промотора СЖ в общей популяции гетерозиготные носители мутаций, вызывающих СКН, также могут нести промотор СЖ, что приводит к сложной гетерозиготности и промежуточным уровням гипербилирубинемии.

Следовательно, изменчивость локуса гена УГТ1А1, скорее всего, приводит к непрерывному спектру измененной конъюгации билирубина, причем синдромы СЖ и СКН I типа представляют собой два конца спектра (рис. 2.3).

При I типе поражаются все изоформы УГТ1А, поэтому может нарушаться глюкуронидация широкого спектра субстратов, помимо билирубина (тип Ia).

Опасность СКН заключается в токсическом воздействии очень высоких концентраций НКБ на центральную нервную систему новорожденного (базальные ганглии и ядра ствола мозга, влияющие на глазодвигательные и слуховые функции). НКБ накапливается в плазме. Он выводится очень медленно и в небольших количествах альтернативными путями, которые заключаются в прямом попадании в желчь и тонкую кишку. Он не может выводиться через мочу, так как нерастворим в воде. Эти факторы способствуют чрезмерному накоплению НКБ в организме, что приводит к его отложению в тканях организма, таких как кожа, склера, мозг и т. д.

При нормальном физиологическом рН тела неконъюгированный билирубин в достаточной степени связывается с альбумином. Но при отсутствии конъюгации и экскреции количество НКБ превосходит количество присутствующего в организме альбумина. Следовательно, в крови увеличивается уровень несвязанного

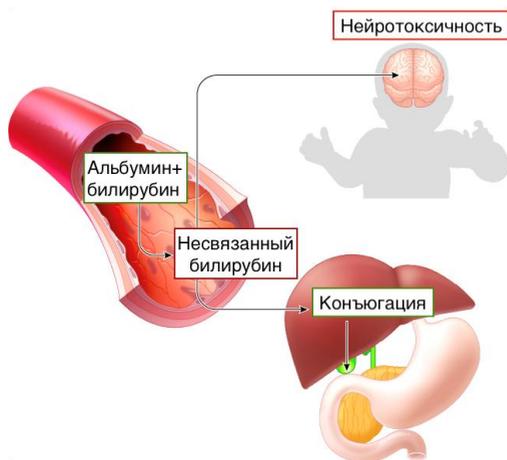


Рисунок 2.4. Суть развития билирубин–индуцированной неврологической дисфункции  
Источник: [Thor W.R. et al., 2020, с.1290]

с альбумином неконъюгированного билирубина (Н–НКБ). Обычно около 99% НКБ связано с альбумином и данный комплекс (НКБ–А) не взаимодействует с эндотелием головного мозга. Напротив, Н–НКБ легко проникает через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с нервной тканью (рис. 2.4).

При уровне НКБ 500 мкмоль/л и более (что значительно превышает способности нормальной концентрации альбумина в сыворотке связывать такое количество НКБ) возникает

состояние, называемое ядерной желтухой у детей с развитием билирубин-индуцированной неврологической дисфункции (БИНД).

Проявления БИНД варьируют от умеренных (сонливость, легкая или умеренная гипотония и пронзительный крик) до судорог, апноэ, развития комы и смерти в результате дыхательной недостаточности или судорог. Все это актуально в первую очередь для СКН I типа. У большинства пациентов с синдромом II типа с нормальным уровнем сывороточного альбумина длительно высокий билирубин в крови  $<250$  мкмоль/л не приводит к неврологическим повреждениям.

Диагностика. При осмотре очевидны физические признаки желтухи, т. е. желтоватый цвет кожи и склер. Цвет стула нормальный. Однако экскреция уробилиногена с калом снижается из-за значительного снижения конъюгации билирубина. У детей старшего возраста могут появиться царапины на теле из-за кожного зуда. В некоторых случаях прогрессирующая дисфункция печени и различные сопутствующие токсические явления вызывают гепатоспленомегалию.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) желчи, полученной из двенадцатиперстной кишки, является окончательным тестом. Желчь собирают из двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопа или с помощью дуоденального катетера, установленного перорально, и анализируют на наличие глюкуронидов билирубина. Конъюгированный билирубин либо отсутствует, либо присутствует в следовых количествах при I типе (табл. 2.1). Напротив, значительное количество КБ присутствует в желчи при II типе.

Анализ тканевых ферментов биопсии печени может помочь измерить уровень фермента УГТ. Также при СКН I типа в моче отсутствует билирубин. Функциональные пробы печени обычно в норме, однако уровень этих ферментов может повышаться из-за холестаза. Генетический анализ может быть проведен на ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, буккального соскоба, а также других тканей, и выявляет типы мутаций в гене, кодирующем фермент УГТ1А1.

Основной целью лечения является снижение уровня свободного билирубина с помощью фототерапии и плазмафереза. У большинства пациентов без значительного повреждения головного мозга во младенческом возрасте в конечном итоге развивается ядерная желтуха в более позднем возрасте. Единственным

доступным в настоящее время вариантом лечения СКН I типа является трансплантация печени.

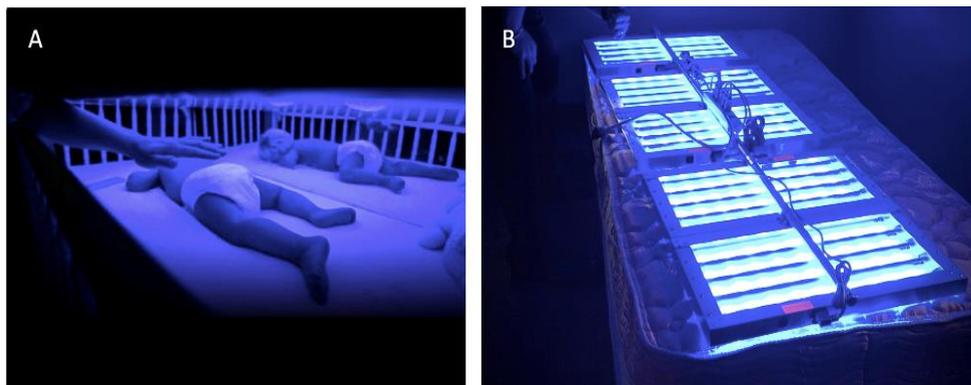


Рисунок 2.5. Интенсивная фототерапия  
Источник: [К.А. Strauss et al, 2020, с.21].

Лечение СКН направлено на снижение билирубина  $<340$  мкмоль/л и достижения соотношения билирубин/альбумин  $<6.15$  мг/г, а также предотвращение нарастания билирубина (профилактика обезвоживания, контроль уровень билирубина при интеркуррентных заболеваниях и осторожное использование лекарственных препаратов, конкурирующих с билирубином за альбумин (приложение, табл. 3.3).

Основной метод лечения – интенсивная фототерапия (рис. 2.5), которая более эффективная чем традиционная фототерапия. Она позволяет избежать формирования ядерной желтухи. Эффективность у детей старшего возраста и взрослых менее эффективна из-за более толстой кожи, повышенной пигментации кожи и меньшей площади поверхности тела по отношению к массе тела. Фототерапия действует путем преобразования части билирубина IX-альфа-ZZ в его конфигурационные изомеры, продукты фотоциклизации (люмирубин) и продукты фотоокисления, которые затем выводятся с желчью, не требуя конъюгации. При этом почти у каждого второго пациента с I типом болезни на фототерапии развивается формирование пигментных желчных конкрементов, что требует своевременного проведения холецистэктомии. Возможно профилактическое назначение фосфата кальция, который связывает билирубин IX-альфа-ZZ, образующийся в кишечнике из конфигурационных изомеров, выделяющихся в

результате фототерапии, тем самым нарушая энтерогепатическую рециркуляцию билирубина.

Плазмаферез является наиболее эффективным процессом удаления избытка неконъюгированного билирубина из крови во время тяжелого гипербилирубинемического криза. Во время процедуры у пациента удаляют кровь и разделяют клетки крови от плазмы. Затем плазму заменяют донорской плазмой, а кровь переливают обратно пострадавшему пациенту. Поскольку билирубин прочно связан с альбумином, удаление альбумина во время этого процесса приводит к снижению уровня билирубина в крови. Также в сочетании с плазмаферезом могут проводиться трансфузии альбумина.

Подавление выработки билирубина: однократная доза ингибиторов гемоксигеназы, таких как олово-протопорфирин или олово-мезопорфирин (испытания 1990-х годов), у новорожденных продемонстрировала снижение уровня билирубина на 76 % и устранила необходимость в фототерапии. Однако у взрослых этот эффект кратковременный и, следовательно, может применяться только в острых случаях.

Терапия фенобарбиталом в течение 2 недель работает только при II типе, так как его точка приложения — это фермент УГТ1А1, а при I типе фермента просто нет. Фенобарбитал может снизить уровень билирубина в среднем на 25%. Аналогичные эффекты дает клофибрат, однако, он противопоказан при беременности.

При СКН I типа (до 40%) довольно быстро могут развиваться фибротические изменения печени, что будет проявляться повышением других печеночных сывороточных тестов, помимо билирубина. Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения и быстро нормализует уровень билирубина. Показатели выживаемости детей, перенесших трансплантацию печени (все причины), как правило, составляют >90 % в течение 1 и 5 лет.

Трансплантация гепатоцитов также изучалась как обнадеживающая альтернатива трансплантации печени. При этом процессе нормальные гепатоциты вводят в воротную вену или брюшное пространство. Это временный метод снижения билирубина в сыворотке крови, опубликованы единичные сообщения о снижении уровня билирубина на 50%, что на какой-то период времени позволило пациентам избежать выраженных скачков билирубина, например, при интеркуррентной инфекции. Однако, в большинстве случаев пролеченным пациентам все же потребовалась трансплантация печени. Интересно, что доклинические работы показали большую эффективность в долгосрочном периоде при введении неонатальных, чем при использовании взрослых гепатоцитов.

Основные потенциальные осложнения внутрипортальной инфузии гепатоцитов включают тромбоз воротной вены с сопутствующим повреждением печени, портальную гипертензию, кровотечение и попадание клеток в легкие с последующей тромбоэмболией легочной артерии. А также иммуносупрессивная терапия, необходимая в этих случаях, имеет свои риски.

Долговечность клеток, трансплантированных в печень человека, еще предстоит установить; однако, когда гепатоциты трансплантируют в печень грызунов, они быстро интегрируются в печеночные тяжи, обеспечивая пожизненную выживаемость и функционирование.

### **Генная терапия синдром Криглера–Найяра**

Введение «нормального» гена UGT1A1 потенциально может вылечить генетический дефект. Это достижимо посредством трансдукции генов *ex vivo* (гены трансдуцируются в культивируемых гепатоцитах) и векторной доставки генов. Аденовирус является наиболее эффективно используемым вектором для переноса генов в клетки печени (уверены, что такой способ известен уже многим в эпоху вакцинации от коронавирусной инфекции).

В марте 2023 года Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) присвоило генной терапии СКН статус приоритетного препарата PRIME, который дает компании-разработчику право на активную поддержку со стороны EMA на протяжении всех этапов клинических исследований, что позволит как можно скорее сделать лекарство доступным для пациентов. И в августе 2023 года были опубликованы результаты клинического испытания 1–2 фазы генной терапии СКН I типа с впечатляющим снижением уровня билирубина [9]. О серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и изменения уровня печеночных ферментов. Аланинаминотрансфераза увеличилась до уровней, превышающих верхнюю границу нормального диапазона у четырех пациентов, что потенциально связано с иммунным ответом против введенного вектора; эти пациенты получали курс глюкокортикоидов. К 16 неделе уровень билирубина в сыворотке крови у пациентов, получивших более низкую дозу GNT0003, превысил 300 мкмоль на литр. У пациентов, получивших более высокую дозу, уровень билирубина был ниже 300 мкмоль на литр при отсутствии фототерапии в конце периода наблюдения (средний [ $\pm$ SD] исходный уровень билирубина 351 $\pm$ 56 мкмоль на литр; средний уровень при последнем наблюдении). Повторный визит (78-я неделя у двух пациентов и 80-я неделя у другого), 149 $\pm$ 33 мкмоль на литр).

Критерии	СКН I тип	СКН II тип	СЖ
Прогноз	Ядерная желтуха с развитием BIND без лечения	Обычно доброкачественная желтуха	Благоприятный
Сывороточный билирубин	20–50 мг/дл (340–850 мкмоль/л)	8–20 мг/дл (136–340 мкмоль/л)	Обычно <3мг/дл (<51 мкмоль/л)
Др.печеночные тесты	Норма, но возможен холестаз		Норма
Влияние фенобарбитала	Нет	Снижает	
ВЭЖХ	Минимальное содержание НКБ	Билирубин-глюкурониды: повышенная доля моноглюкуронида билирубина	
Гистология	Норма, но фиброз в 40%	Норма	
Активность UGT1A1 в печени	Отсутствует	Снижена значительно (<10%)	Снижена до 30%

Таблица 2.1. Различия наследственной дефектной конъюгации билирубина

*Возможно ли использование генной терапии при синдроме Жильбера?* Да. Это ведь один и тот же ген с СКН. Но маловероятно, что она будет использоваться при СЖ – состояние это благоприятное, а риски побочных эффектов (поскольку ген чужеродный и пациенты вынуждены принимать иммуносупрессивную терапию, чтобы сохранить жизнеспособность этого гена) явно превышают преимущества при СЖ.

#### 4. Неонатальная гипербилирубинемия и желтуха грудного молока

Иногда тяжелая неонатальная неконъюгированная гипербилирубинемия возникает без конкретной причины. Одним из таких состояний является **транзиторная семейная неонатальная гипербилирубинемия**. В 1960 году Люси

Дж. и др. [13] описали редкое семейное заболевание, которое вызывало тяжелую неконъюгированную гипербилирубинемия в первые несколько дней жизни. *Тестирование in vitro* показало, что сыворотка больных младенцев и их матерей содержала неидентифицированный ингибитор активности УГТ1А1. В связи с редкостью описания синдрома Люси-Дрисколла его существование ранее подвергалось сомнению. Ингибирующий эффект сыворотки постепенно снижается после родов, и, следовательно, это состояние разрешается самостоятельно. Однако, учитывая риск развития тяжелой гипербилирубинемии, за этими детьми необходимо тщательно наблюдать в первые две недели жизни, и им может потребоваться лечение агрессивной фототерапией и, возможно, обменное переливание крови, если достигнут пороговый уровень билирубина.

**Желтуха грудного молока** – состояние хорошо известное, но его патогенез до сих пор неясен. Первоначальная гипотеза касалась присутствия в материнском молоке веществ, способных взаимодействовать с печеночной конъюгацией (таких как прегнандиол или избыток неэстерифицированных свободных жирных кислот). Другая гипотеза касается фермента бета-глюкуронидазы, который в норме присутствует в щеточной кайме кишечника и способен деконъюгировать билирубин, увеличивая его реабсорбцию в энтерогепатической циркуляции. Некоторые исследования показали повышенную активность бета-глюкуронидазы у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с детьми, находящимися на искусственном вскармливании. Ряд исследований оценивали наличие мутации СЖ у детей с желтухой на грудном вскармливании по сравнению с младенцами на грудном вскармливании без желтухи и не обнаружили различий. Возможно, комбинированный эффект мутации УГТ1А1 вместе с грудным вскармливанием может привести к более тяжелой желтухе у некоторых младенцев с предрасполагающими факторами.

Хотя сообщалось о длительной неконъюгированной гипербилирубинемии у детей, находящихся на искусственном вскармливании, несущих мутации УГТ1А1, у детей, находящихся на грудном вскармливании, такая клиническая картина встречается чаще, возможно, за счет комбинированный эффект мутации УГТ1А1 вместе с грудным вскармливанием. Тем не менее, не у всех младенцев на грудном вскармливании, несущих мутации УГТ1А1, наблюдается желтуха грудного вскармливания. В таких случаях ядерная желтуха не регистрировалась, вероятно, потому что тяжелая желтуха не развивается до 7-10-го дня жизни, когда гематоэнцефалический барьер ребенка становится относительно непроницаемым для неконъюгированного билирубина. Желтуха может сохраняться в течение 3–4 месяцев, прежде чем спонтанно разрешится. Ее отличают от «желтухи грудного вскармливания», которая возникает при легком обезвоживании и потере веса в первые несколько дней жизни из-за недостаточного потребления или выработки грудного молока. Младенцы с желтухой грудного молока в остальном здоровы,

имеют нормальный прирост веса, нормальный стул и диурез, а также нормальное физическое обследование.

В некоторых случаях это состояние связывают с мутацией 211G/A УГТ1А1. Недавно были описаны 2 случая тяжелой неонатальной желтухи без ответа на фототерапию, но с полным купированием на терапии фенобарбиталом [10]. Авторы объясняют это состояние гомозиготностью по вариантному сайту в кодирующей области гена в 4-м экзоне, с.1091C>T, р.Pro364Leu, но, с учетом отсутствия потребности в повторном использовании фенобарбитала, склоняются к тому, чтобы отнести данные случаи скорее к СЖ, чем к СКН II типа.

Конъюгированные наследственные желтухи. Когда преобладает прямой билирубин. Синдром Ротора и синдром Дубина–Джонсона

ЭТАП ОБМЕНА БИЛИРУБИНА – СЕКРЕЦИЯ В ЖЕЛЧЬ И ПЛАЗМУ (рис. 2.1). Вернувшись в цитозоль, диглюкуронид билирубина может диффундировать либо к канальцевому полюсу, либо к синусоидальному полюсу гепатоцита. На канальцевом полюсе билирубин эффективно секретирован в желчь, в основном АТФ-зависимым MRP2/ABCC2 транспортером. Этот белок опосредует канальцевую секрецию нескольких органических анионов, включая глюкурониды билирубина, красители, такие как ВБСФ и ИЦЗ, двухвалентные соли желчных кислот и восстановленный глутатион. Другие транспортеры, особенно ABCG2, могут участвовать в секреции билирубина через мембрану канальцев. Интересно, что значительная часть глюкуронида билирубина перенаправляется к синусоидальному полюсу и секретирован обратно в плазму другим транспортером ABCC3. Оттуда он может быть снова поглощен гепатоцитами через OATP1B1/3. Возможно, что этот процесс обратного захвата происходит в расположенных ниже гепатоцитах (гепатоцитах вблизи центральной вены) для предотвращения насыщения емкости желчных секретов вышестоящих гепатоцитов (гепатоцитов вблизи портальных трактов)

Синдромы Ротора и Дубина-Джонсона — редкие аутосомно-рецессивные заболевания печени, характеризующиеся хронической конъюгированной гипербилирубинемией, обусловленной отсутствием печеночной функции OATP1B1/B3 (приводящей к нарушению обратного захвата и хранения билирубина в печени) и транспортеров MRP2 (приводящей к нарушению печеночной экскреции билирубина), соответственно.

Эти заболевания были описаны во всем мире среди представителей всех этнических групп, хотя СДД особенно распространен (1:1300) среди иранских евреев. Пациенты обычно появляются во втором десятилетии жизни, однако у мужчин заболевание обычно проявляется раньше. Синдром Ротора встречается

значительно реже, чем СДД, с предполагаемой распространенностью менее 1:1000000, что можно объяснить необходимостью одновременного дефекта двух белков (OATP1B1 и OAT1B3).

Синдром Дубина-Джонсона и СР являются доброкачественными заболеваниями, связанными с нормальной продолжительностью жизни, характерно манифестирующими во втором десятилетии жизни. Некоторые факторы, такие как интеркуррентные заболевания, пероральная контрацепция и беременность, могут спровоцировать желтуху. Важно отметить, что эти состояния не влияют на прогноз для матери или плода.

За исключением развития желтухи, других симптомов нет, и остальные печеночные сывороточные тесты не изменены. Данные состояния не вызывают токсичности для печени и не приводят к появлению фиброза/цирроза печени и поэтому не требуют специфического лечения. Пациентов следует заверить в том, что состояние доброкачественное.

### **Конъюгированная гипербилирубинемия вследствие нарушения обратного захвата. Синдром Ротора**

Заболевание, впервые описанное Ротором и др. в 1948 г, представляет собой редкое и доброкачественное состояние, характеризующееся средней степенью (40–100 мкмоль/л), транзиторной или флюктуирующей желтухой преимущественно за счет прямого билирубина.

Из-за отсутствия в крови прямого билирубина первоначально СР относили к нарушению желчевыделения и считали вариантом дисфункции желчевыводящих путей. Но в 1975г ученые установили низкий плазменный клиренс холефильных соединений при СР, тогда как максимум желчевыводящего транспорта нарушался незначительно. С этого времени болезнь печеночного поглощения и накопления и СР стали считать одним и тем же явлением.

Синдром Ротора — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное гомозиготными мутациями в генах *SLCO1B1* и *SLCO1B3* на хромосоме 12. Эти гены обеспечивают инструкции для создания полипептидов, переносящих органические анионы, 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3 соответственно). Эти белки обнаруживаются в клетках печени и опосредуют независимое от натрия поглощение клетками соединений, в том числе глюкуронида билирубина, желчных кислот, стероидных и тиреоидных гормонов, многочисленных лекарств, токсинов и их конъюгатов.

В нормальной печени большая часть билирубина конъюгируется гепатоцитами и секретируется обратно в кровь. Затем он реабсорбируется в расположенных ниже гепатоцитах белками OATP1B1 и OATP1B3.

При синдроме Ротора белки OATP1B1 и OATP1B3 аномально короткие; следовательно, билирубин менее эффективно поглощается печенью и выводится из организма, вызывая накопление билирубина в крови и моче, что приводит к желтухе и потемнению мочи.

OATP1B1	OATP1B3
Циклоспорин А	
Правастатин	
Рифампицин	
Аторвастатин	Таурохолат
Симвастатин	Троглитазона сульфат
Гемфиброзил	-
APBT	-

Аномалия OATP1B1/3 также объясняет другие диагностические признаки СР: снижение плазменного

Таб. 2.2. Субстраты OATP1B1 и OATP1B3, связанные с лекарственным взаимодействием

клиренса анионных диагностических красителей, таких как BSP (также является субстратом этих белков), снижение визуализации печени с помощью анионных холесцинтиграфических радиоиндикаторов, таких как 99m Tc-NIDA, а также как повышенная экскреция копропорфирина с мочой (в результате взаимодействия нескольких порфиринов с OATP1B1).

### **Дефектная канальцевая секреция билирубина. Синдром Дубина–Джонсона или когда печень как шоколад**

В 1954 году Дубин и Джонсон, а также Спринц и Нельсон, патологоанатомы армии США, описали в остальном здоровых в остальном молодых солдат, у которых была хроническая желтуха умеренной степени, ассоциированная с «шоколадной» печенью, задержкой в плазме преимущественно конъюгированного билирубина и органических анионных соединений, таких как БСФ. У них также отмечалось отсутствие визуализации желчного пузыря после введения органического анионного контрастного вещества (йодопаноевой кислоты), но никаких других признаков гепатобилиарного заболевания обнаружено не было.

Геномные исследования показали, что фенотип СДД возникает в результате мутаций в белке, кодируемом ABCG2, – MRP2, который известен также как MOAT (мультиспецифический транспортер органических анионов) и является членом большого семейства транспортеров ABC. У пациентов с СДД были описаны мутации, включая пропуск экзона, миссенс, нонсенс и делецию оснований.

Точечные мутации приводят к появлению стоп-кодонов и неспособности транскрибировать белок MRP2.

ABCC2 соединяется с АТФ, активно транспортируя широкий спектр эндогенных и экзогенных органических анионов массой <1000 дальтон в желчные каналцы. Эндогенные лиганды включают глюкуроны билирубина, дисульфид глутатиона и глюкуроны или глутатионовые конъюгаты лейкотриенов, простаноидов и некоторых гормонов. Экзогенные лиганды включают конъюгаты различных лекарств, химических веществ и металлов.

В отличие от ABCB11, переносчика желчных кислот, который экспрессируется только в мембране каналцев, ABCC2 дополнительно экспрессируется в домене апикальной плазматической мембраны эпителиальных клеток проксимальных почечных каналцев, желчного пузыря, тонкой кишки, бронхов и плаценты и является эффлюксным насосом, который выводит многие токсины и канцерогены в желчь, мочу и кишечник.

Функциональный дефект СДД ограничивается органическими анионами, не относящимися к желчным кислотам; желчные кислоты обычно секреторируются в желчь с помощью ABCB11. Холестаз связан со снижением каналцевого и увеличением внутриклеточного MRP2 и других каналцевых переносчиков ABC.

Фенобарбитал использовался при СДД в качестве попытки уменьшить гипербилирубинемия с очень разными результатами. Некоторые пациенты сообщали об уменьшении легких неспецифических конституциональных и абдоминальных жалоб, независимо от улучшения гипербилирубинемии. Важно отметить, что хроническое применение фенобарбитала не рекомендуется. Беременность и прием КОК усиливают гипербилирубинемия (неясно значимо ли в этом случае наличие гетерозиготной мутации).

## Конъюгированные наследственные гипербилирубинемии и риск гепатотоксичности

Следует отметить, что эти состояния могут быть фактором риска гепатотоксичности препаратов. Выведение лекарственных средств модулируется взаимодействием переносчиков гепатоцитов, которые действуют скоординировано и взаимно влияют на их активность. У пациентов с СДД и СР наблюдается измененный гепатобилиарный метаболизм, который предрасполагает их к токсичности лекарств. Таким образом, необходимо тщательное наблюдение за этими пациентами при назначении препаратов, перечисленных в таблицах 2.1 и 2.2. Помимо индукции гипербилирубинемии, генетические вариации MRP2 и OATP1B1/3 могут быть факторами, способствующими межличностной вариативности в распределении и реакции на лекарства.

### Синдром Ротора.

Несмотря на умеренные фенотипические отклонения, даже полиморфизмы OATP1B1/3 со сниженной активностью могут приводить к токсичности лекарств, и такие риски, вероятно, повышаются у субъектов с СР. Вариации OATP1B1/3 играют роль в фармакокинетике и фармакодинамике некоторых лекарств, таких как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, противодиабетические средства, циклоспорин и рифампицин (табл. 2.2). Например, варианты SLCO1B1 являются фактором риска побочных реакций на ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, таких как миопатия или рабдомиолиз, которые зависят от их концентрации в плазме.

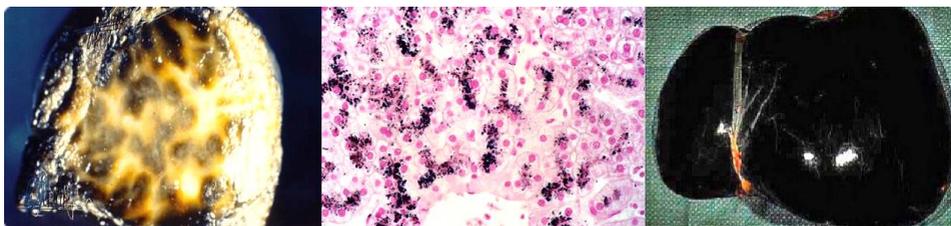


Рисунок 2.6. Гистопатология при синдроме Дубина–Джонсона: «шоколадная» или «черная» печень за счет меланоподобного пигмента

Источник: Captions Trendy, <https://captionstrendyus.blogspot.com>, 2021.

## Синдром Дубина–Джонсона.

Хотя MRP2 важен для секреции анионных лекарств, металлов и их конъюгатов, информации о его роли в распределении, секреции и взаимодействии лекарств мало, а также нет сообщений о токсичности лекарств у пациентов с СДД. Действительно, генетические вариации MRP2 связаны с измененной чувствительностью к нескольким лекарствам, включая противораковые препараты, противоэпилептические препараты и антибиотики (табл. 2.3). Тем не менее, несмотря на интенсивные усилия, большинство попыток определить корреляцию между экспрессией MRP2 и ее клиническим воздействием не увенчались успехом, и поэтому функциональные последствия этих генетических вариантов все еще в значительной степени неизвестны.

### **Желтуха за счет прямого билирубина – как различить синдром Ротора и синдром Дубина–Джонсона?**

Клинические данные. При СДД и СР концентрация билирубина в сыворотке обычно составляет от 34 до 85 мкмоль/л, хотя сообщалось о значениях, достигающих 340–425 мкмоль/л. Уровни сывороточного билирубина часто колеблются, иногда могут быть нормальными и повышаться во время интеркуррентных заболеваний. Более половины сывороточного билирубина является связанным, и обычно обнаруживается билирубинурия. Другие печеночные тесты в норме, признаков гемолиза нет. Уровень желчных кислот в норме у большинства пациентов с СДД и повышен у пациентов с СР.

Класс препаратов	Примеры
Противоопухолевые	Метотрексат, тамоксифен, доцетаксел, винбластин, иринотекан
Противоэпилептические	Карбамазепин, вальпроевая кислота
Антибиотики	Ампициллин, цефтриаксон, рифампин
НПВП	Салицилаты, ибупрофен, напроксен
Противовирусные	Тенофовир

Таблица 2.3. Лекарственные средства с потенциальной модуляцией фармакокинетики/фармакодинамики за счет дисфункции MRP2

Метаболизм БСФ нарушается при обоих состояниях, но по-разному. Любопытным открытием при СДД является то, что после внутривенного введения БСФ за нормальной начальной кривой исчезновения БСФ следует второй (двухфазный) пик с увеличением концентрации БСФ через 90 мин, что указывает на экскреторный дефект. БСФ конъюгируется с глутатионом и этот «вторичный» подъем связан с рефлюксом конъюгированного БСФ из печени в плазму.

При СР после введения БСФ начальная скорость исчезновения из плазмы заметно снижается с увеличением 45-минутного удержания. Вторичного повышения уровня БСФ в плазме не наблюдается. Более того, во время исследований с постоянной инфузией максимальный транспорт БСФ снижается лишь минимально, в то время как относительная емкость хранения значительно уменьшается, что указывает на нарушение поглощения и хранения в печени. Этот тест больше не используется в клинической практике из-за его низкой специфичности и возможности возникновения серьезных побочных эффектов, таких как периодический шок, подобный анафилаксии.

Экскреция копропорфирина с мочой. Характер экскреции копропорфирина с мочой помогает дифференцировать СДД и СР. Примерно 75% копропорфиринов, выделяющихся ежедневно, выводится с желчью и 25% – с мочой. Изомер типа I преимущественно выводится с желчью (содержит 65% копропорфиринов желчи), а тип III преимущественно с мочой (содержит 75% копропорфиринов мочи).

Во время холестаза общий уровень копропорфирина в моче повышается за счет попадания в мочу веществ, обычно выводимых с желчью, что приводит к увеличению доли изомера I, но обычно не более чем до 65%. При синдроме СДД общая экскреция копропорфирина с мочой либо в норме, либо умеренно повышена, но доля копропорфирина I типа в моче составляет более 80%. У гетерозиготных носителей мутаций MRP2/ABCC2 концентрация билирубина нормальная, но уровень изомера I копропорфирина в моче может быть повышен, что указывает на некоторые нарушения в распределении и выведении метаболитов. При СР общее количество копропорфиринов в моче увеличивается в 2,5–5 раз, а соотношение изомера I к изомеру III высокое, но обычно ниже, чем при СДД, и аналогично другим гепатобилиарным заболеваниям.

Визуализирующие исследования. Пациентам с подозрением на СДД/СР дальнейшее диагностическое обследование обычно не требуется, хотя визуализация брюшной полости может помочь исключить другие состояния. Следует отметить, что при СДД компьютерная томография может выявить значительно повышенное печеночное затухание.

Гистопатология. При синдроме СДД описывают «шоколадную» печень за счет накопления темного, крупнозернистого пигмента в центрилобулярных

гепатоцитах при отсутствии других патологических находок в биопсии печени. При электронной микроскопии пигмент имеет лизосомальное расположение. Его природа противоречива: некоторые авторы считают его липофусцином, а другие – меланиноподобным пигментом, который образуется как результат полимеризации анионных метаболитов тирозина, фенилаланина и триптофана.

При СР печень гистологически не изменена, без накопления пигмента. Важно отметить, что подозрение на наследственную желтуху не является показанием для биопсии печени и инвазивная процедура может проводиться с целью дифференциального диагноза с другими патологиями печени.

Для точной диагностики неонатального синдрома Дубина-Джонсона возможно проведение иммуногистохимического окрашивания паренхимы печени на MRP2 и проведение молекулярно-генетического анализа АВСС2.

### **О сложностях обмена лекарственных препаратов. Глюкуронидация**

Глюкуронидация — это хорошо известный путь метаболизма II-й фазы для различных химических веществ, включая лекарства и эндогенные вещества. Хотя обычно это вторичный путь метаболизма, которому предшествует фаза I гидроксирования, глюкуронидация сама по себе может служить доминирующим метаболическим путем соединений, включая некоторые соединения с высокой растворимостью в воде.

Глюкуронидация включает метаболизм исходного соединения с помощью УДФ-глюкуронозилтрансфераз в гидрофильные и отрицательно заряженные глюкурониды, которые не могут покинуть клетку без помощи эффлюксных переносчиков. УГТ, часто действующие совместно с другими ферментами и переносчиками, метаболизирующими лекарства, могут участвовать в инактивации ксенобиотиков, включающих токсины окружающей среды и пищи, а также фармакологические соединения, включая противораковые препараты.

***В начале XXI века глюкуронидация стала важным механизмом выведения примерно 1 из 10 среди 200 наиболее часто назначаемых лекарств***

Широкий спектр как эндобиотиков (аналоги естественных метаболитов организма – например, витамины, гормоны), так и ксенобиотиков (любые чужеродные для человеческого организма молекулы) обеспечивает высокий потенциал лекарственных взаимодействий (drug-drug interaction, DDIs), связанных с глюкуронидацией (приложение, табл. 3.4. - *обратите внимание на значительное количество флаваноидов, которыми богата растительные препараты, часто считающимися «безобидными».*

Существуют также клинические данные, демонстрирующие потенциальные DDІ для лекарств, подвергающихся глюкуронидации у человека. Например, цизаприд снижает  $C_{\max}$  глюкуронида ацетаминофена (парацетамола) и увеличивает системное воздействие ацетаминофена. Одновременное применение пробенецида снижает выведение глюкуронида ацетаминофена с почками.

Таким образом, понимание и прогнозирование глюкуронидации *in vivo* имеет решающее значение для здоровья человека, особенно, при наследственных негемолитических желтухах.

УГТ представляют собой суперсемейство мембраносвязанных белков, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) клеток различных тканей человеческого тела. У людей УГТ подразделяются на 4 подсемейства: УГТ1, УГТ2, УГТ3 и УГТ8.

*Большинство УГТ 1 и 2 экспрессируются в печени человека, включая УГТ 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 и 2B15. Помимо распределения в печени, многие УГТ 1A и УГТ 2B также экспрессируются в почках, тонкой и толстой кишке, желудке, легких, эпителии, яичниках, молочных железах и предстательной железе. Среди всех УГТ подсемейства УГТ 1A и 2B ответственны почти за весь метаболизм лекарств.*

Распределение лекарственных веществ, подвергающихся глюкуронидации, обычно контролируется множеством последовательных и/или параллельных процессов. Сначала в кишечнике препарат всасывается в энтероциты путем пассивной диффузии, где он превращается в глюкурониды под действием кишечных УГТ. Образующиеся в кишечнике глюкурониды затем выводятся в просвет кишечника и попадают в воротную вену посредством апикальных и базолатеральных переносчиков кишечного оттока. Из воротной вены лекарство, подобно билирубину (рис. 1.1. и рис. 1.2), попадает в гепатоциты путем пассивной диффузии и подвергается глюкуронидации с помощью печеночных УГТ, тогда как глюкурониды поглощаются печеночными транспортерами. Из гепатоцитов глюкурониды, генерируемые как кишечником, так и печенью, затем выводятся в желчь и системный кровоток посредством апикальных и базолатеральных переносчиков печеночного оттока, соответственно. *Такое сложное взаимодействие различных компонентов, возможно, необходимо организму для поддержания жесткого контроля над обменом различных эндогенных соединений, таких как желчные кислоты, билирубин и стероиды, для поддержания их гомеостаза, а также для детоксикации веществ из окружающей среды и пищевых продуктов.*

*Отсутствие или ингибирование определенного компонента в этом сложном уравнении может вызвать компенсацию одним или несколькими*

компонентами во избежание клеточной токсичности, что приводит к увеличению или снижению концентрации исходного соединения или глюкуронида в системном кровотоке, поэтому *отказ любого из отдельных компонентов сети вряд ли приведет к отказу всей сети.*

Примечательно, что инактивация лекарств с помощью УГТ становится важным механизмом устойчивости опухолевых заболеваний к противораковой терапии. Многочисленные клинические наблюдения подтверждают растущую роль УГТ как модуляторов реакции на лекарства и посредников лекарственной устойчивости при многих типах рака. Накапливающиеся данные также свидетельствуют о влиянии пути УГТ на усугубление тяжести течения рака. Нарушение регуляции экспрессии и активности УГТ связано с прогрессированием некоторых видов рака, что доказывает, что УГТ являются возможными медиаторами онкогенных путей и/или ускорителями заболеваний в контексте лечения без применения лекарств.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

Характеристики	Синдром Дубина-Джонсона	Синдром Ротора
Молекулярный механизм	дефект транспортера АВСС2; дефицит желчевыводящего транспорта органических анионов нежелчных кислот	Затронуты транспортеры ОАТР1В1 и ОАТР1В3; дефицит депонирования конъюгированного билирубина в печени
Ожидаемая концентрация конъюгированного билирубина в плазме	35–85 мкмоль/л (возможно до 350–430 мкмоль/л)	
Гистология	Макро: «шоколадная» печень; Микро: лизосомальный пигмент	Норма
Анализ мочи на копропорфирины	Общий копропорфирин повышен в 2–5 раз и копропорфирин I составляет $\approx 65\%$	Общий копропорфирин повышен и копропорфирин I составляет $\approx 90\%$
	Соотношение копропорфирин I к III	
Аминотрансферазы, ГГТ, ЩФ	Обычно норма, но могут умеренно повышаться	
Гепатобилиарный транспорт (холестистосцинтиграфия с бромсульфталлином)	Двухфазный клиренс: норма через 45 мин; второй пик на 90 мин	Увеличение задержки бромсульфталлина на 45 минуте; нет 90-мин пика
Зуд	Отсутствует	
Прогноз	Благоприятный	
Провоцирующие факторы	Беременность, интеркуррентные заболевания, лекарственные препараты	Интеркуррентные заболевания, лекарственные препараты

Таблица 3.1. Синдром Дубина-Джонсона vs Синдром Ротора

Источник: [M.V. Morais et al, 2022, с.749]

Дефект клиренса билирубина		Заболевание	Повышение билирубина (основное)	Молекулярный дефект	Наследование	Степень желтухи	Гистология	Прогноз	Лечение	
Дефект поглощения билирубина	КБ	–	Непрямой	?	?	Легкая–умеренная	Норма	Благоприятный	Нет	
	Б	СР	Преимущественно прямой	OATP1B1/3, хромосома 12	АР					
Дефект конъюгации	СЖ	Непрямой	UGT1A1, хромосома 2	Очень тяжелая		Выраженная	Пигментные депозиты	Благоприятный в целом	Редко – фенobarбитал	
	СКН, тип I								Серьезный	Плазмаферез, фототерапия; трансплантация печени
	СКН, тип II								Благоприятный в целом	Фенobarбитал
Дефект секреции	СДД	Прямой	ABCC2, хромосома 10	Легкая и умеренная	Благоприятный	Нет				

Таблица 3.2. Основные характеристики наследственных негемолитических синдромов гипербилирубинемий

Источник: [S. Erlinger et al, 2014, с.1633]

Примечание. НКБ – неконъюгированный билирубин; КБ – конъюгированный билирубин; СР – синдром Ротора; СЖ – синдром Жильбера; СКН – синдром Криглера–Найяра; СДД – синдром Дубина–Джонсона; АР – аутосомнорецессивное наследование

Класс препаратов	Безопасны		Вариабельное взаимодействие или неизвестно		Небезопасны	
Антибиотики, противовирусные, антимикотики	Ацикловир Амфотерицин В Лизосомальный амфотерицин Цефалотин Цефоранид Цефтазимид Цефуроксим Цефепим Цефтриаксон Ципрофлоксацин Клиндамицин Эритромицин Фузидовая кислота	Гентамицин Имипенем Имепинем-циластатин Изониазид Линкомицин Метронидазол Нафциллин Оксациллин Пенициллин G Пиперациллин-тазобактам Стрептомицин Тобрамицин Триметоприм Ванкомицин	Амоксициллин Амоксициллин-клавуланат Ампициллин Ампициллин-сульбактам Азитромицин Азлоциллин Карбенициллин Цефазолин Цефепим Цефиксим Цефотаксим Цефоситин	Цефподоксим проксетил Цефалексин Кларитромицин Доксициклин Ганцикловир Левифлоксацин Линезолид Меропенем Метициллин Миноциклин Нитрофурантоин Рифампин	Азтреонам Цефметазолин Цефоницид Цефоперазон Цефотетан Цефтриаксон Диклоксациллин	Эритромицин-сульфизоксазол Пенициллин V Сульфизоксазол Сульфаметаксазол Сульфасалазин Триметоприм-сульфа (Бактрим)
Противовоспалительные средства	Ацетоминофен (парацетамол) Напроксен	Фенацетин Преднизолон Дексаметазон	Ибупрофен Индометацин Кеторолак		Аспирин Салицилат натрия	
Контрастные вещества	Метризамид		Натрия диatrizоат Натрия метризоат		Йодид натрия Лодипамид натрия	Йопаноевая кислота Меглумин йоглукомат
Кардиоваскулярные	Атропин Бретилия тозилат Дигоксин Дизопирамид Добутамин Допамин Эналаприл	Эпинефрин Гидралазин Изопроterenол Лидокаин Нитропруссид Прокаинамид Пропранолол Верапамил	-		-	

Диуретики	Буметанид Маннитол Спиронолактон		Хлоротиазид Фуросемид Гидрохлортиазид		Ацетазоламид Этакриновая кислота
Нейро–мышечные	Амитриптилин НСI Карбамазепин Хлоралгидрат Клоназепам Кодеин Диазепам Эдрофония хлорид Этосуксимид Фентанил Ингаляционные анестетики Кетамин Лоразепам	Мидазолам Морфин Налоксон Неостигмин Нортриптилин Оксазепам Панкурониум Фенобарбитал Фенитоин Примидон Тиопентал Векурониум Меперидин	Атомоксетин Бупропион Дезипрамин НСI Этомидат Флуоксетин/ Норфлуоксетин Имипрамин НСI Метилфенидат Оланзапин	Пароксетин Пропофол Рisperидон Рокурониум Сукцинилхолин Теofilлин Вальпроевая кислота Венлафаксин	Аминофиллин
БАД (консерванты)	–		Каприловая кислота Гипсурат (из бензойной кислоты)	2–гидроксibenзой глицин Бензойная кислота (бензоат натрия)	
Прочие	Бикарбонаты Кальция хлорид Кальция глюконат L-карнитин	Клофибрат Гепарин Магния сульфат Простагландин E1	Интралипид	–	

Таблица 3.3. Относительная безопасность различных лекарственных средств, консервантов и контрастных веществ на основании взаимодействия с комплексом билирубин-альбумин.

Источник: [K.A. Strauss et al., 2020, с.1923-1939]

Вещество	Путь метаболизма	Метаболит содержится в
Кверцетин	Около 8,5%	Кровь, Моча
Апигенин	Первичный, незрелый 10,0–31,6% зрелый 4,9%	Моча, кал, кровь
Байкалеин	Незначительный, менее 2,9%	Моча, кал, кровь
Ресвератрол	Первичный, более 9–16%	Моча, кровь,
Дайдзеин	Первичный, более 11%	Моча, кал, кровь
Биоханин А	Около 30,8%	Кровь, моча, кал
Формонотетин	Незначительный, менее 0,18%	Желчь
Лютеолин	Первичный, более 48,78%	Кровь, моча, кал
Ралоксифен	Первичный, более 11%	Кровь, желчь, кал, моча
Нарингенин	Первичный, более 86%	Кровь, моча
3-гидроксифлаван	Первичный, около 95%	Кровь
Мааккианн	Первичный, около 58%	Кровь
Хрисин	Незначительный, менее 1%	Кровь, моча, желчь, кал
Эмодин	Около 40%	Кровь, моча, кал, желчь
Троглитазон	Незначительный, менее 5%	Кровь, желчь, моча, кал
Пропранолол	Около 17%	Желчь, моча, кровь, кал
SN-38*	Первичный, около 40%	Желчь, кровь, моча
Морфий	Первичный, более 50%	Кровь, моча, спинномозговая, желчь
Микофеноловая кислота	Первичный, около 87%	Кровь, желчь, моча
Вогонин	Вторичный, около 5,9%, 5,7% составляют метаболиты его сульфатов	Кровь, моча
Эстрадиол	Первичный, около 53%	Моча, Кровь, желчь
Арбидол	Незначительный, около 3,6%	Кровь, кал, моча
Орнидазол	Около 37,3%	Кровь, моча
Магнолол	Первичный, около 18%	Моча, кровь, кал, желчь

Таблица 3.4. Список лекарств, эндогенных соединений, которые подвергаются глюкуронидации в качестве основного механизма выведения у животных и человека

Источник: [G. Yang et al, 2017, с. 45-48]

Примечание. \* - метаболит иринотекана

## Заключение

Билирубин представляет собой конечный продукт распада эритроцитов, именно благодаря нему кожа может окрашиваться в желтый цвет (в случае повышения его уровня - гипербилирубинемии). Чтобы различать потенциальные вредные и полезные эффекты ОБ, рассматриваются два ключевых момента: 1) характер гипербилирубинемии (т.е. повышен ли НКБ или КБ) и 2) концентрации билирубина, циркулирующего в крови. Уровни ОБ и КБ используются для определения основной причины заболевания у пациентов с желтухой. Важно отметить, что накопление билирубина лишь в очень редких случаях «вызывает» заболевание и, чаще всего, отражает наличие основного состояния/заболевания, влияющего на метаболизм/выведение билирубина. Метаболизм билирубина включает в себя захват билирубина из кровообращения, внутриклеточное хранение, конъюгацию с глюкуроновой кислотой и выведение в желчь. Нарушения любого из этих процессов приводят к гипербилирубинемии. За глюкуронидацию билирубина отвечает фермент УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (УГТ1A1). Эндогенные и экзогенные молекулы, ингибирующие этот фермент, существенно влияют на концентрации билирубина в крови. Синдром Жильбера чаще всего возникает в результате мутации в гене УГТ1A1, в результате активность фермента снижается до 10-35% от нормы, что приводит к повышению уровня НКБ. Пациенты с СЖ не требуют лечения, однако имеют выше риски жёлчекаменной болезни, а также особенности использования лекарственных препаратов, которые подавляют активность УГТ1A1 или метаболизируются посредством связывания с глюкуроновой кислотой.

Синдром Криглера-Найяра обусловлен полным отсутствием (I тип) или значительным снижением (II тип) выработки фермента УГТ1A1. Опасность СКН заключается в токсическом воздействии очень высоких концентрацию НКБ на центральную нервную систему. Основными методами лечения являются интенсивная фототерапия, плазмаферез, при СКН I типа – трансплантация печени.

Синдромы Ротора и Дубина-Джонсона — редкие аутомно-рецессивные заболевания печени, характеризующиеся хронической конъюгированной гипербилирубинемией, обусловленной отсутствием печеночной функции OATP1B1/B3 (приводящей к нарушению обратного захвата и хранения билирубина в печени) и транспортеров MRP2 (приводящей к нарушению печеночной экскреции билирубина), соответственно. Являются доброкачественными заболеваниями, связанными с нормальной продолжительностью жизни, не требующими специфического лечения. Однако ввиду измененного гепатобилиарного метаболизма, эти состояния могут быть фактором риска гепатотоксичности препаратов. Глюкуронидация — это важный путь метаболизма для различных химических веществ (в т.ч. лекарств), в котором задействованы УДФ-

глюкуронозилтрансферазы. Понимание и прогнозирование глюкуронидации *in vivo* имеет решающее значение для здоровья человека, особенно, при наследственных негемолитических желтухах.

Авторы надеются, что представленное пособие будет полезным и своевременным для широкого круга практических врачей, ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

## Источники

1. Wagner K. H., Shiels R. G., Lang C. A., Khoei N. S., Bulmer AC. 2018. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 55(2), 129–139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526
2. Hansen T. W. R., Wong R. J., Stevenson D. K. 2020. Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiological Reviews* 100(3), 1291–1346. doi:10.1152/physrev.00004.2019
3. Novotny L., Vitek L. 2003. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 228:568–571. doi:10.1177/15353702-0322805-29
4. Buyukasik Y., Akman U., Buyukasik N. S., Goker H., Kilicarslan A., Shorbagi A. I., Hascelik G., Haznedaroglu I. C. 2008. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *The American journal of the medical sciences* 335(2), 115–119. doi:10.1097/MAJ.0b013e318142be0d
5. Méndez-Sánchez N., González V., Flores A., Martínez M., Graef A., Uribe M. 2001. Delayed gastric emptying in subjects with Gilbert's syndrome. *Hepatology* 48(40):1183–1185.
6. Deetman P.E., Bakker S. J., Kwakernaak A. J., Navis G., Dullaart R. P., PREVEND Study Group. 2014. The relationship of the anti-oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects. *PLoS one* 9(3), e90886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090886>.
7. Erlinger S., Arias I. M., Dhumeaux, D. 2014. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 146(7), 1625-1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.047>
8. Strauss K. A., Ahlfors C. E., Soltys K., Mazareigos G. V., Young M., Bowser L. E., Fox M. D., Squires J. E., McKiernan P., Brigatti K. W., Puffenberger E. G., Carson V. J., Vreman H. J. 2020. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 71(6), 1923–1939. <https://doi.org/10.1002/hep.30959>
9. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N., Baumann U., Di Giorgio A., Aronson S., Hubert A., Romano R., Junge N., Bosma P., Bortolussi G., Muro A. F., Soumoudronga R. F., Veron P., Collaud F., Knuchel-Legendre N., Labrune, P., Mingozi F. 2023. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *The New England journal of medicine* 389(7), 620–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214084>
10. Cozzi L., Nuti F., Degrossi I., Civeriati D., Paolella G., Nebbia, G. 2022. Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity. *Italian journal of pediatrics*, 48(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01251-4>

- 11.** Morais M.B., Machado M.V. 2022. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia—A narrative review. *United European gastroenterology journal* 10(7), 745–753. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12279>
- 12.** Yang G., Ge S., Singh R., Basu S., Shatzer K., Zen M., Liu J., Tu Y., Zhang C., Wei J., Shi J., Zhu L., Liu Z., Wang Y., Gao S., Hu M. 2017. Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition. *Drug metabolism reviews* 49(2), 105–138. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293682>
- 13.** Lucey J., I. Arias, R. McKay. 1960. Transient familial neonatal hyperbilirubinemia. *American Journal of Diseases of Children*. 100:78

## Список рекомендованной литературы

1. Wagner K. H., Shiels R. G., Lang C. A., Khoei N. S., Bulmer AC. 2018. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 55(2), 129–139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526
2. Hansen T. W. R., Wong R. J., Stevenson D. K. 2020. Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiological Reviews* 100(3), 1291–1346. doi:10.1152/physrev.00004.2019
3. Novotny L., Vitek L. 2003. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 228:568–571. doi:10.1177/15353702-0322805-29
4. Buyukasik Y., Akman U., Buyukasik N. S., Goker H., Kilicarslan A., Shorbagi A. I., Hascelik G., Haznedaroglu I. C. 2008. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *The American journal of the medical sciences* 335(2), 115–119. doi:10.1097/MAJ.0b013e318142be0d
5. Méndez-Sánchez N., González V., Flores A., Martínez M., Graef A., Uribe M. 2001. Delayed gastric emptying in subjects with Gilbert's syndrome. *Hepatology* 48(40):1183–1185.
6. Deetman P.E., Bakker S. J., Kwakernaak A. J., Navis G., Dullaart R. P., PREVENT Study Group. 2014. The relationship of the anti-oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects. *PloS one* 9(3), e90886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090886>.
7. Erlinger S., Arias I. M., Dhumeaux, D. 2014. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 146(7), 1625-1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.047>
8. Strauss K. A., Ahlfors C. E., Soltys K., Mazareigos G. V., Young M., Bowser L. E., Fox M. D., Squires J. E., McKiernan P., Brigatti K. W., Puffenberger E. G., Carson V. J., Vreman H. J. 2020. Crigler-Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 71(6), 1923–1939. <https://doi.org/10.1002/hep.30959>
9. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N., Baumann U., Di Giorgio A., Aronson S., Hubert A., Romano R., Junge N., Bosma P., Bortolussi G., Muro A. F., Soumoudronga R. F., Veron P., Collaud F., Knuchel-Legendre N., Labrune, P., Mingozi F. 2023. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *The New England journal of medicine* 389(7), 620–631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214084>
10. Cozzi L., Nuti F., Degrassi I., Civeriati D., Paoletta G., Nebbia, G. 2022. Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L

- UGT1A1 homozygosity. *Italian journal of pediatrics*, 48(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01251-4>
- 11.** Morais M.B., Machado M.V. 2022. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia—A narrative review. *United European gastroenterology journal* 10(7), 745–753. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12279>
- 12.** Yang G., Ge S., Singh R., Basu S., Shatzer K., Zen M., Liu J., Tu Y., Zhang C., Wei J., Shi J., Zhu L., Liu Z., Wang Y., Gao S., Hu M. 2017. Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition. *Drug metabolism reviews* 49(2), 105–138. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1293682>

## Тестовые задания

1. ПРИ ЖЕЛТУХЕ ЛАБОРАТОРНО НЕОБХОДИМО ОПРЕДЕЛИТЬ (ВЫБЕРИТЕ ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Общий билирубин
- б/ Общий и неконъюгированный билирубин
- в/ Общий и конъюгированный билирубин
- г/ Общий, конъюгированный и неконъюгированный билирубин

2. ОСНОВНОЕ МЕСТО РАСПАДА СТАРЕЮЩИХ ЭРИТРОЦИТОВ («КЛАДБИЩЕ ЭРИТРОЦИТОВ») ЭТО (ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Печень
- б/ Костный мозг
- в/ Селезенка
- г/ Кишечник

3. ПОВЫШАЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ НЕКОНЪЮГИРОВАННОГО БИЛИРУБИНА (ВЫБЕРИТЕ НЕСКОЛЬКО ОТВЕТОВ):

- а/ женский пол
- б/ физиологический гемолиз
- в/ голод
- г/ патологический гемолиз

4. СНИЖАЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ НЕКОНЪЮГИРОВАННОГО БИЛИРУБИНА (ВЫБЕРИТЕ НЕСКОЛЬКО ОТВЕТОВ):

- а/ женский пол
- б/ физиологический гемолиз
- в/ дефицит железа
- г/ возраст

5. СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА ОТНОСЯТ К (ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Нарушение поглощения билирубина гепатоцитами
- б/ Дефектная канальцевая секреция билирубина
- в/ Дефектно-конъюгированный обратный захват билирубина
- г/ Дефектная конъюгация билирубина

6. ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПРИ НЕКОНЪЮГИРОВАННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ ПРОИСХОДИТ ЗА СЧЕТ (ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Свободного неконъюгированного билирубина
- б/ Комплекса неконъюгированного билирубина и альбумина
- в/ Конъюгированного и неконъюгированного билирубина
- д/ Моноглокуронида билирубина

7. НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНОЙ ПРИЧИНОЙ ВЫРАЖЕННОЙ НЕКОНЬЮГИРОВАННОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ ЯВЛЯЕТСЯ НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Синдром Криглера–Найара
- б/ Синдром Ротора
- в/ Синдром Дубина–Джонсона
- г/ Синдром Жильбера

8. КОНЬЮГИРОВАННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ (ВЫБЕРИТЕ НЕСКОЛЬКО ОТВЕТОВ):

- а/ Холестаз
- б/ Синдром Ротора
- в/ Синдром Дубина–Джонсона
- г/ Болезнь Вильсона

9. НЕКОНЬЮГИРОВАННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ (ВЫБЕРИТЕ НЕСКОЛЬКО ОТВЕТОВ):

- а/ Внутрисосудистый гемолиз
- б/ Синдром Ротора
- в/ Синдром Жильбера
- г/ Болезнь Вильсона

10. ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕГЕМОЛИТИЧЕСКИХ НЕКОНЬЮГИРОВАННЫХ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯХ ПОВЫШЕНЫ РИСКИ (ОДИН ОТВЕТ):

- а/ Холестаза
- б/ Желчнокаменной болезни
- в/ Анемии
- г/ Накопления меланиноподобного пигмента в лизосомах гепатоцитов

#### ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1	в
2	в
3	б, в, г
4	а, в, г
5	г
6	а
7	а
8	а, б, в
9	а, в, г
10	б

## Список сокращений

- ОБ – общий билирубин  
НКБ – неконъюгированный билирубин  
КБ – конъюгированный билирубин  
Н–НКБ – несвязанный с альбумином неконъюгированный билирубин  
НКБ–А – комплекс неконъюгированный билирубин и альбумин  
УГТ1А1 – уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 1А1  
БГ – билирубин глюкуроид  
СЖ – синдром Жильбера  
СКН – синдром Криглера–Найара  
ГО – гемоксигеназа  
БВР – биливердинредуктаза  
MRP2 - белок-2 множественной лекарственной устойчивости он же MOAT  
– мультиспецифический транспортер органических анионов  
НАДФН –  
ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
СДД – синдром Дубина–Джонсона  
СР – синдром Ротора  
СО – монооксид углерода  
ЖКТ – желудочно–кишечный тракт  
ОАТР – белки–переносчики органических анионов  
БСФ – бромсульфалеин  
ИЦЗ – индоцианин зеленый  
УДФГК – уридиндифосфат глюкуроновой кислоты  
БИНД – билирубининдуцированная неврологическая дисфункция  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ЭР – эндоплазматический ретикулум  
DDI – drug-drug interaction (лекарственные взаимодействия)

---

Подписано в печать 27.12.2024 г.    Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>    Цифровая печать  
Печ. л. 2,3    Тираж 100 экз.    Заказ № 40/12

---

Типография «Фалкон Принт»  
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,  
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: [falconprint.ru](http://falconprint.ru)

