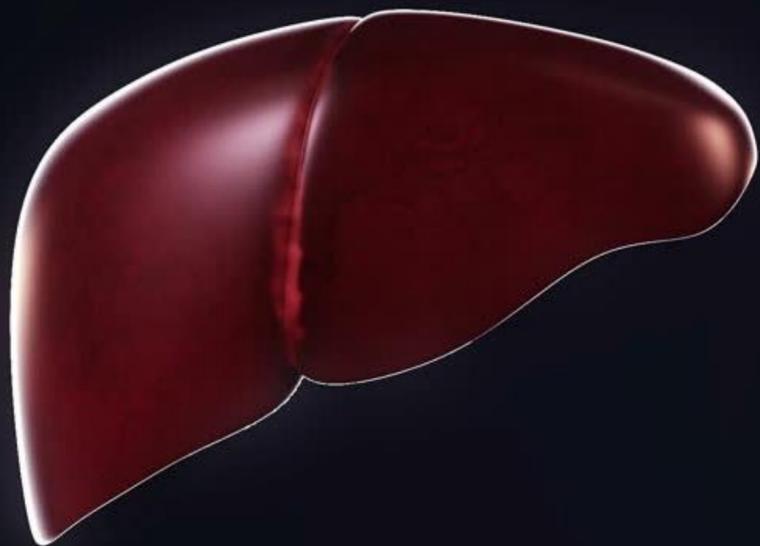


**VFP #009  
СИНДРОМ  
ЖИЛЬБЕРА**



# СОДЕРЖАНИЕ

- ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ;
- ДИАГНОСТИКА;
- ПЛЮСЫ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА;
- ИНГИБИТОРЫ UGT1A1;
- ИНДУКТОРЫ UGT1A1;
- ГЕРОИ И ЗЛОДЕИ;
- ИТОГИ

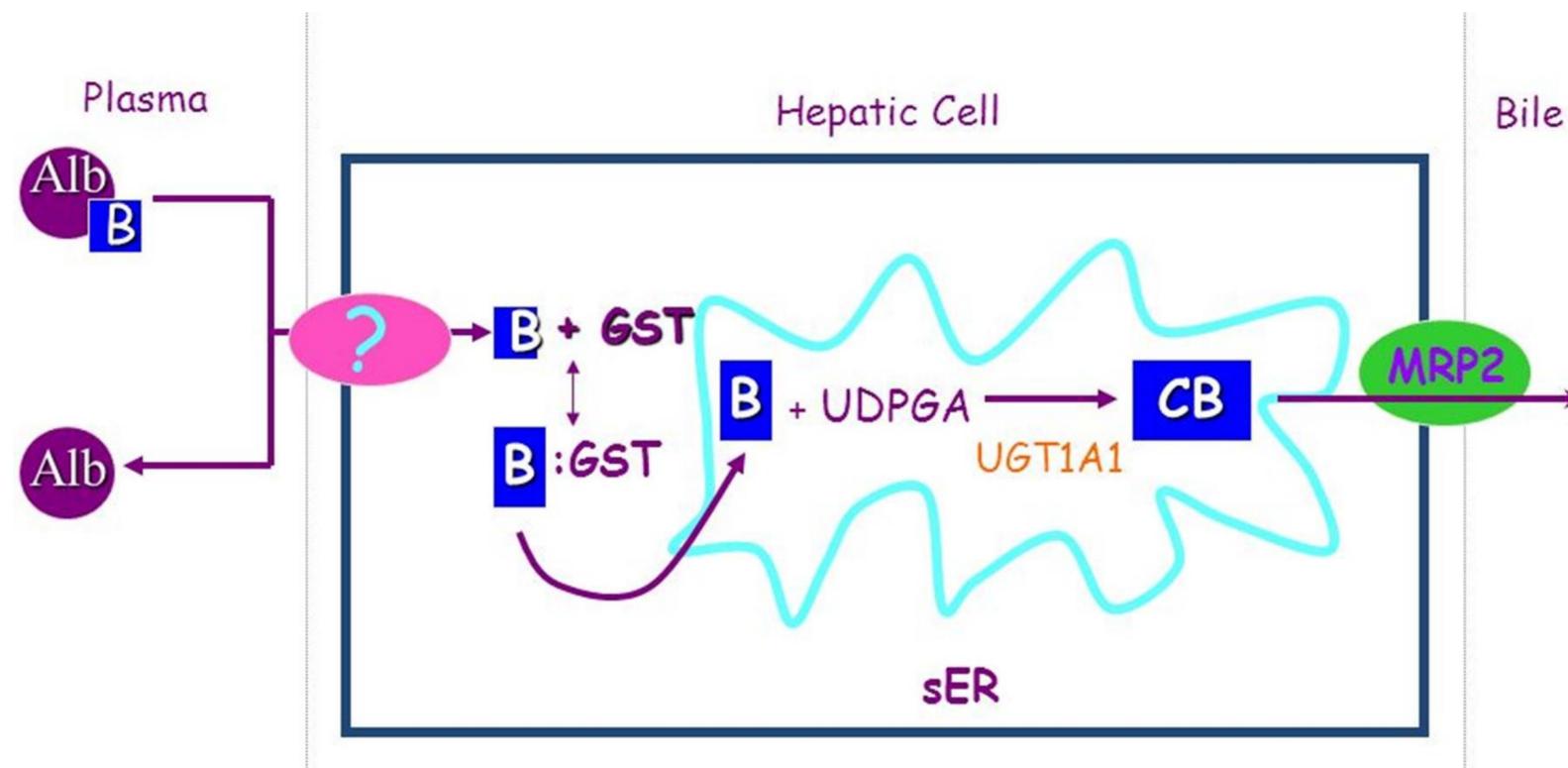
# **ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

# Хронически повышенный билирубин

Синдром Жильбера – дисфункция печени, при котором мы сталкиваемся с хронически повышенным билирубином.

Дисфункция опосредована **мутацией в UGT1A1 гене**, который кодирует фермент уридин-дифосфат-глюкороносилтрансферазу 1A1, который (как это уже ясно из названия) отвечает за глюкуронирование билирубина и других липофильных молекул

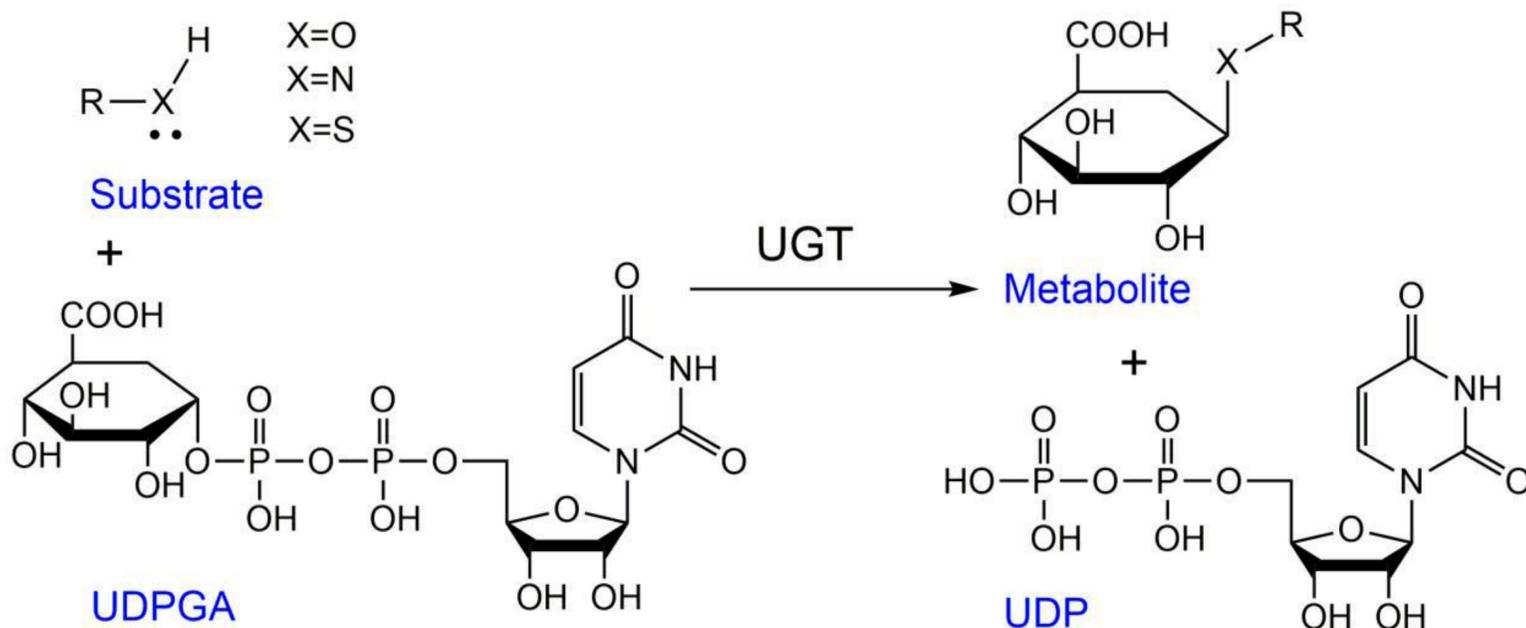
Распространённость синдром Жильбера: 4-16% в различных популяциях.



Alb = albumin      B = bilirubin      GST = glutathione-S-transferase  
UDPGA = uridine diphosphoglucuronic acid; CB = conjugated bilirubin  
UGT1A1 = UDP-glucuronosyltransferase 1A1  
MRP2 = Multi-drug Resistance Protein 2

*Adapted from Harrison's 15<sup>th</sup> Ed. "Principles of Internal Medicine", 2001.*

# UGT- ферменты

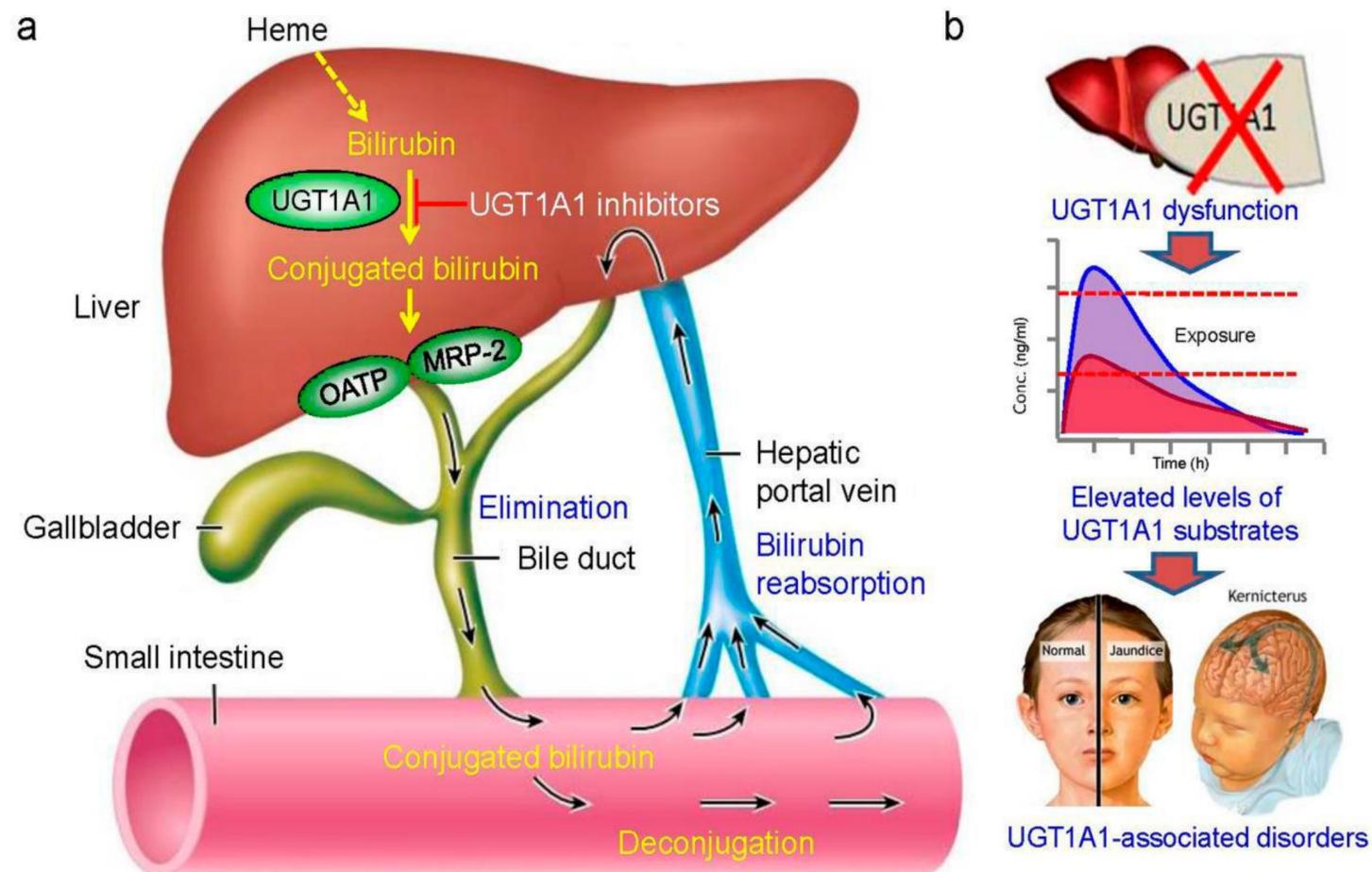


Уридин-дифосфат (UDP) глюкороносилтрансферазы (UGT) – суперсемейство конъюгирующих ферментов II фазы.

Эти ферменты катализируют ковалентное присоединение глюкороновой кислоты (UDPA) к большому количеству липофильных веществ, у которых есть подходящая функциональная группа на роль акцептора.

У млекопитающих UGT ферменты находятся в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и экспрессируются в специфичной тканям манере.

# UGT1A1



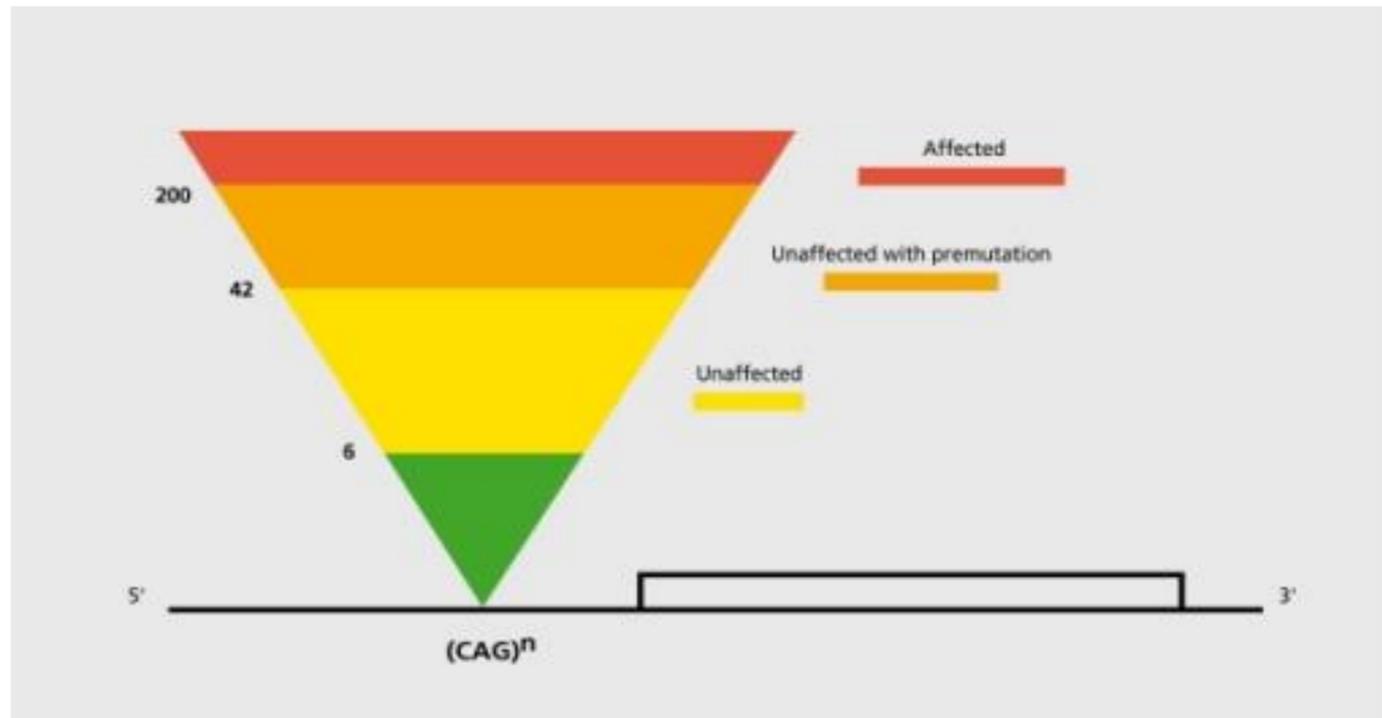
Детоксификация билирубина, эндогенного продукта метаболизма гем;

Катализирует глюкоронизацию как ксенобиотиков, так и эндобиотиков;

Может подавляться и активироваться рядом лекарств, токсинов, растительных экстрактов, натуральных продуктов;

Интересующая нас вариация называется в литературе UGT1A1\*28.

# Генетика unstable repeats



Нестабильные повторения в HTT гене, приводящие к хорее Гентингтона:

- Доброкачественная (*benign*) вариация — Менее 26 повторений CAG;
- Промежуточная (*intermediate*) вариация – 27 – 35 повторений CAG;
  - Пре-мутация – 36-40 повторений CAG;
- Патологическая мутация – больше 40 повторений CAG

Такой тип мутаций называют **unstable repeats**, **нестабильные повторения**.

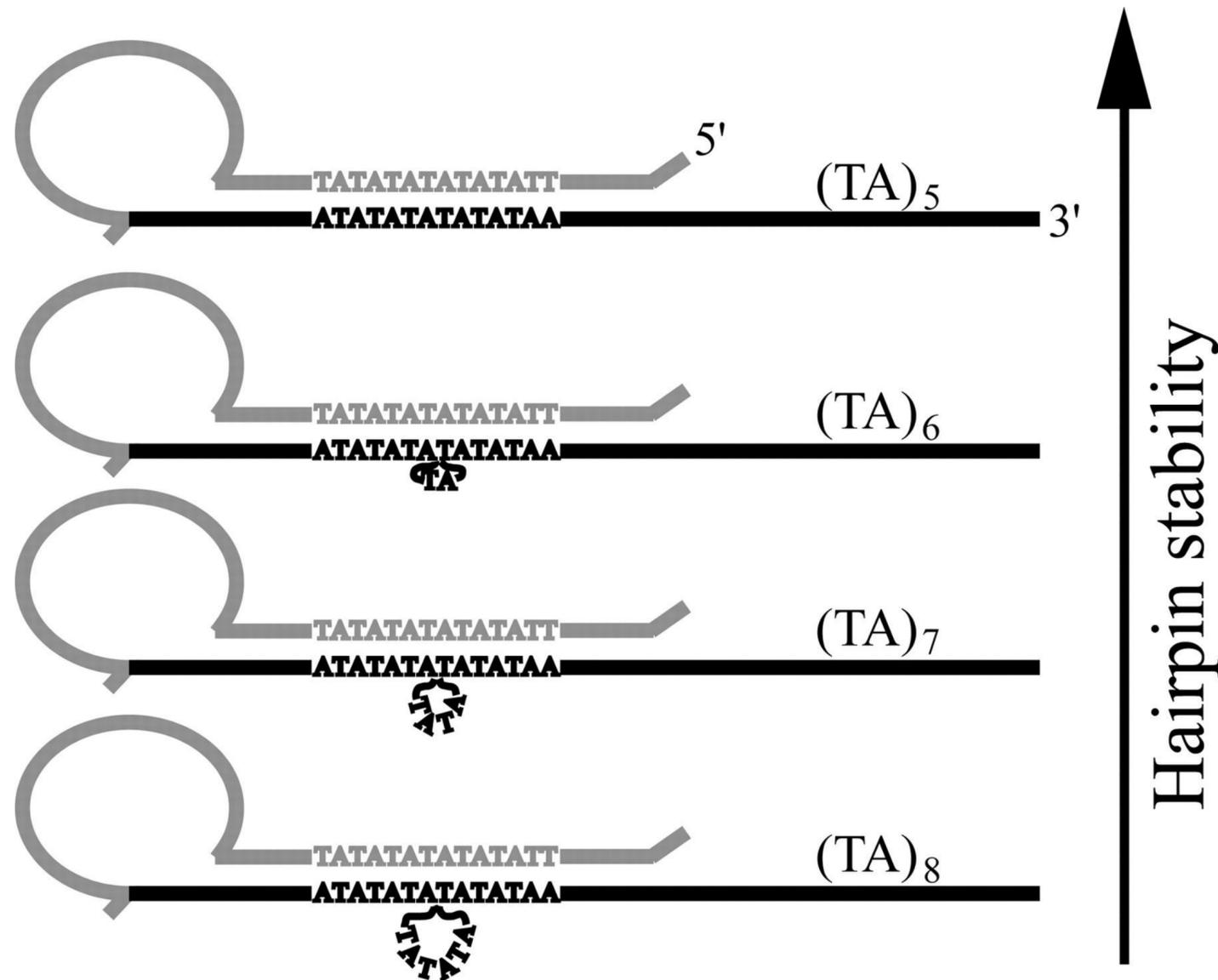
Последовательность нуклеотидов в определенных местах ДНК имеет тенденцию к дупликации.

Лучше всего мы знаем это на примере нестабильных повторений в HTT гене и хорее Гентингтона.

Проблема нестабильных повторений как раз в том, что с поколениями они могут увеличиваться.

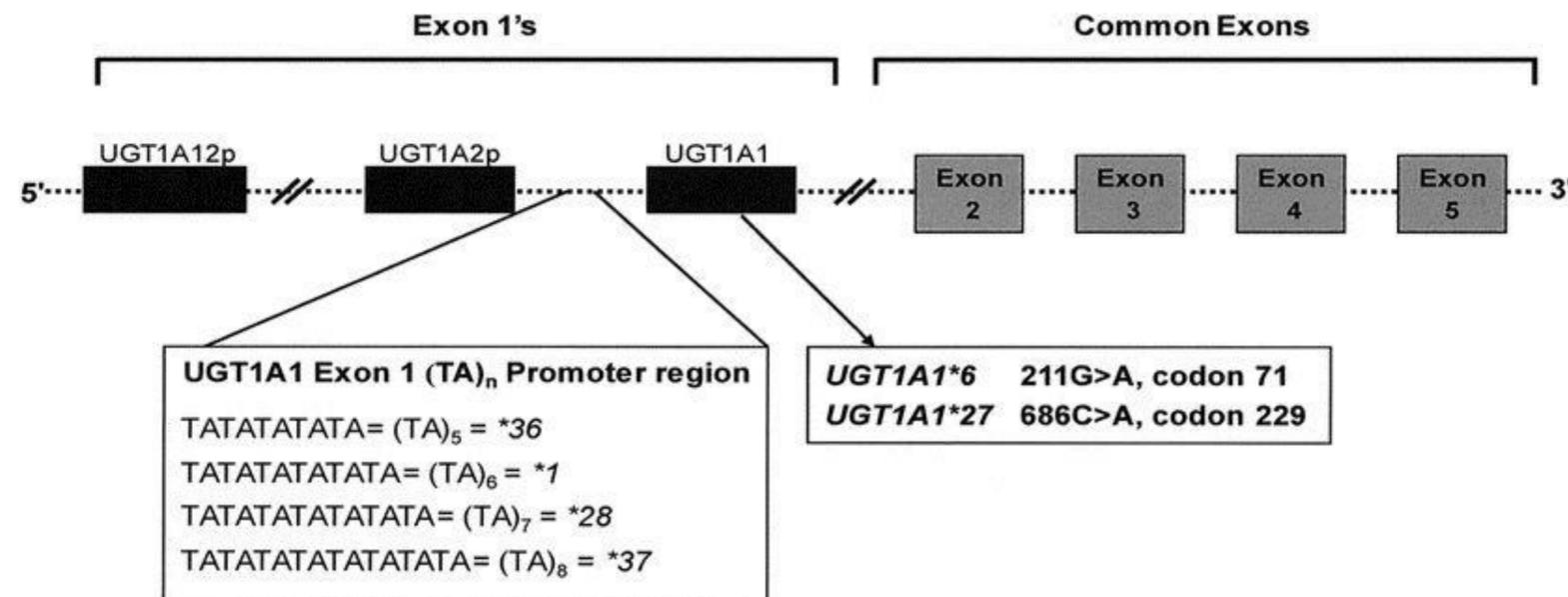
Причины **unstable repeats** до конца нам не ясны. В литературе обсуждаются структурные и эпигенетические причины.

# Полиморфизм rs8175347



- rs8175347 полиморфизм – тот «снип», по которому мы генотируем болезнь Жильберта.
- TA 7 и TA 8 (особенно в гомозиготных вариантах – то, что нам и нужно);
- Встречаются как гомозиготные, так и гетерозиготные вариации с клиническими проявлениями.

# Полиморфизм rs8175347



ТА-бох или ТА-коробка с повторениями расположена в promoter части гена UGT1A1.

Промоутер часть влияет на транскрипцию гена. С ТА7 и ТА8 повторениями у нас будет меньше UGT1A1 фермента.

[Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review;](#)

# Выводы

## СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА

Хронически повышенный билирубин при отсутствии других патологий печени

## UGT1A1

Фермент, глюкуронирующий циркулирующий билирубин. Его сниженная функция приводит к синдрому Жильбера.

## RS8175347

Полиморфизм типа «нестабильное повторение» в промоторе части гена UGT1A1.

Вариации TA7 и TA8 (могут быть гомозиготные и гетерозиготные варианты) приводят к нарушениям транскрипции этого гена и недостаточной функции одноименного фермента.

# **ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА**

# Генотипирование UGT1A1

## СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА

Дата взятия биоматериала: 14.06.2018

Штрих-код: 3886490067

Вн.№: D114H0024

Материал: Кровь с ЭДТА

Параметр	Результат
Полиморфизм rs8175347 в гене UGT1A1, (TA)5/6/7/8	Генотип (TA)7/(TA)7

### Комментарий лаборатории

*Один и тот же полиморфизм, являясь фактором риска по одному заболеванию/состоянию, может обладать защитным эффектом для других заболеваний. Для интерпретации результатов необходима консультация врача-специалиста.*

*Результат лабораторного исследования не является диагнозом. Тактика обследования, лечения пациента, а также интерпретация результатов лабораторных исследований определяется лечащим врачом.*

**Вариации TA 7 и TA8  
Гомозиготные и гетерозиготные вариации**



Vladimir Fokin  
PODCAST

# Общий анализ крови

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ БЕЗ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ И БЕЗ СОЭ

Дата взятия биоматериала: 14.06.2018

Штрих-код: 3886490051

Вн.№: P97H0274

Материал: Кровь с ЭДТА

Параметр	Пред. результат	Результат	Референсные значения	Ед. изм.
<a href="#">Общее количество лейкоцитов (WBC)</a>	6.72 09.03.2018	6.22	4.50 — 11.00	10 <sup>9</sup> /л
<a href="#">Общее количество эритроцитов (RBC)</a>	6.09 09.03.2018	<b>6.02 ▲</b>	4.30 — 5.70	10 <sup>12</sup> /л
<a href="#">Гемоглобин (Hb)</a>	168.00 09.03.2018	164.00	132.00 — 173.00	г/л
<a href="#">Гематокрит (Ht)</a>	47.50 09.03.2018	47.40	39.00 — 49.00	%
<a href="#">Средний объем эритроцита (MCV)</a>	78.00 09.03.2018	<b>78.70 ▼</b>	80.00 — 99.00	фл
<a href="#">Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)</a>	27.60 09.03.2018	27.20	27.00 — 34.00	пг
<a href="#">Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC)</a>	354.00 09.03.2018	346.00	320.00 — 370.00	г/л
<a href="#">Распределение эритроцитов по объему (RDW CV)</a>	12.5 09.03.2018	12.8	12.0 — 13.6	%
<a href="#">Тромбоциты (PLT)</a>	232.00 09.03.2018	271.00	187.00 — 381.00	10 <sup>9</sup> /л

Возможно, но НЕ обязательно:

Общее количество эритроцитов имеет тенденцию быть у верхней границы или даже чуть выше референса

Средний объем эритроцита имеет тенденцию быть у нижней границы или чуть ниже референса



# Белковые фракции

<a href="#">Альбумины</a>	63.3	55.8 — 66.1	%
<a href="#">Альбумины, abs</a>	45.5	40.2 — 47.6	г/л
<a href="#">Альфа1-глобулины</a>	3.4	2.9 — 4.9	%
<a href="#">Альфа1-глобулины, abs</a>	2.4	2.1 — 3.5	г/л
<a href="#">Альфа2-глобулины</a>	<b>5.0 ▼</b>	7.1 — 11.8	%
<a href="#">Альфа2-глобулины, abs</a>	<b>3.6 ▼</b>	5.1 — 8.5	г/л
<a href="#">Бета1-глобулины</a>	5.3	4.7 — 7.2	%
<a href="#">Бета1-глобулины, abs</a>	3.8	3.4 — 5.2	г/л
<a href="#">Бета2-глобулины</a>	4.9	3.2 — 6.5	%
<a href="#">Бета2-глобулины, abs</a>	3.5	2.3 — 4.7	г/л
<a href="#">Гамма-глобулины</a>	18.1	11.1 — 18.8	%
<a href="#">Гамма-глобулины, abs</a>	13.0	8.0 — 13.5	г/л
<a href="#">А/Г-коэффициент</a>	1.72	1.30 — 1.95	отн.ед.

## Альфа-2-глобулины

Понижены

## Гамма-глобулины

Ближе к верхней границе референса

## Вопрос для пытливого ума

Так ли плохо для функции иммунной системы нахождение гамма-глобулинов ближе к верхней границе референса?



# Скрининг печени

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дата взятия биоматериала: 01.09.2018

Штрих-код: 4008242360

Вн.№: P03A0534

Материал: Кровь (сыворотка)

Параметр	Пред. результат	Результат	Референсные значения	Ед. изм.
<a href="#">Аланинаминотрансфераза (ALT)</a>	19.00 27.06.2018	15.00	10.00 — 40.00	Ед/л
<a href="#">Аспартатаминотрансфераза (AST)</a>	17.00 27.06.2018	15.00	15.00 — 40.00	Ед/л
<a href="#">Билирубин непрямой (билирубин неконъюгированный)</a>	16.00 27.06.2018	<b>21.90 ▲</b>	<12.40	мкмоль/л
<a href="#">Билирубин общий (TB)</a>	24.00 27.06.2018	<b>30.50 ▲</b>	5.00 — 21.00	мкмоль/л
<a href="#">Билирубин прямой (DB)</a>	8.0 27.06.2018	8.6	0.0 — 8.6	мкмоль/л
<a href="#">Гаммаглутаминтрансфераза (GGT)</a>	14.00 27.06.2018	19.00	<49.00	Ед/л
<a href="#">Щелочная фосфатаза (Alkaline phosphatase)</a>	52.0 27.06.2018	<b>47.0 ▼</b>	53.0 — 128.0	Ед/л

Наши главные показатели:

**Повышенный общий билирубин;**

**Повышенный непрямой (неконъюгированный билирубин);**



# СИМПТОМЫ



Чаще всего встречаются (на фоне перечисленных выше анализов):

- Желтизна склер глаз;
- Периодически боль в правом подреберье;

Иногда симптомы проявляются только при голодании, переутомлении и других факторах.

Можно провести стресс-тест суточным голоданием. В случае синдрома Жильбера склеры глаз начнут желтеть.

Другие симптомы: от усталости до тошноты не так однозначно «наводят» нас синдром Жильбера



# Выводы

## Диагностика Синдрома Жильбера

- UGT1A1 генотипирование в поиске TA7 и TA8 полиморфизмов;
- Уровень общего и/или непрямого билирубина повышен при отсутствии других патологий печени;
- Можно дополнить общим анализом крови и анализом белковых фракций;
- Желтизна склер глаз и боли в правом подреберье, усиливающиеся при сильном утомлении или голодании

# **ПЛЮСЫ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА**

# Теломеры и не только они

	Gilbert's Syndrome (n = 49–60)	Controls (n = 49–60)
Age (years)	37 ± 14	37 ± 14
Female gender	33%	33%
<b>Unconjugated BR (µmol/l)</b>	<b>33.12 ± 9.86</b>	<b>9.22 ± 3.41**</b>
Haem (µmol/l)	0.75 ± 0.14	0.76 ± 0.11
AST (U/l)	26.02 ± 8.31	25.43 ± 8.31
ALT (U/l)	23.56 ± 8.15	24.78 ± 9.07
GGT (U/l)	21.10 ± 15.04	23.78 ± 17.47
LDH (U/l)	160 ± 22	163 ± 29
CO-hemoglobin (%)	1.21 ± 0.35	1.32 ± 0.72
Haemoglobin (g/dl)	14.53 ± 1.30	14.27 ± 1.21
Haematocrit (%)	42 ± 3.37	41 ± 3.50
<b>Iron (µmol/l)</b>	<b>30.26 ± 10.05</b>	<b>23.11 ± 9.48**</b>
Transferrin (mg/dl)	266 ± 45	268 ± 40
<b>Transferrin saturation (%)</b>	<b>45 ± 15.60</b>	<b>35 ± 14.14**</b>
Ferritin (µg/l)	120 ± 111	120 ± 87
<b>Haptoglobin (mg/dl)</b>	<b>78 ± 33</b>	<b>103 ± 51**</b>
Hemopexin (mg/dl)	84 ± 10	87 ± 14*
Albumin (g/l)	47 ± 3	47 ± 3
<b>Free BR (nmol/l)</b>	<b>2.20 ± 0.79</b>	<b>0.25 ± 0.23**</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>22.81 ± 3.03</b>	<b>25.38 ± 4.91**</b>
<b>Lean body mass (%)</b>	<b>78 ± 6.51</b>	<b>75 ± 8.59*</b>
<b>Body fat (%)</b>	<b>22 ± 6.51</b>	<b>25 ± 8.59*</b>
BP systolic (mmHg)	129 ± 13	133 ± 16
BP diastolic (mmHg)	67 ± 12	69 ± 12
<b>Framingham risk score (%)*</b>	<b>1.5 ± 2.9</b>	<b>2.3 ± 4.2*</b>

Основные находки этого исследования Nature, у людей с синдромом Жильбера:

- Теломеры лимфоцитов в среднем на 1 килобазу длиннее (длина теломер при рождении – 11 килобаз);
- Выше железо в сыворотке;
- Выше сатурация трансферрина;
- Ниже гаптоглобин;
- Ниже индекс массы тела;
- Выше костно-мышечная масса;
- Ниже риск сердечно-сосудистных заболеваний

[Longer telomeres in chronic, moderate, unconjugated hyperbilirubinaemia: insights from a human study on Gilbert's Syndrome](#)

# Исследования смертности

	Gilbert's cohort (n=4,266)	Comparison cohort (n=21,968)
Male (%)	2,871 (67)	14,711 (67)
Serum total bilirubin µmol/L	Median (IQR) 29 (24-37)	Median (IQR) 10 (7-12)
Co-morbidity (%)		
CVD	171 (4)	1,488 (7)
Type II diabetes	90 (2)	1,405 (6)
Chronic respiratory disease	115 (3)	1,210 (6)
Mental illness	498 (12)	5,326 (24)

Когортное исследование 2013 года показало, что у людей с синдромом Жильбера ниже смертность от:

- **Сердечно-сосудистных заболеваний;**
- **Диабета II типа;**
- **Хронических респираторных заболеваний;**
- **Психических болезней**

Везде P Value < 0,001

[Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study](#)

# Особенности синдрома Жильбера

## Иммунная система:

- Выше гамма-глобулины (лучше транспорт лейкоцитов);
- Длиннее теломеры лейкоцитов

## Кровяная система:

- Выше железо в сыворотке;
- Выше сатурация трансферрина;
- Ниже гаптоглобин (выше гемоглобин?);

## Ниже риск смертности от:

- Сердечно-сосудистных заболеваний;
- Диабета II типа;
- Хронических респираторных заболеваний;
- Психических болезней

## Метаболическое здоровье:

- Ниже ИМТ;
- Выше скелетно-мышечная масса;
- Выше фоточувствительность?

# **ИНГИБИТОРЫ UGT1A1**

# Ингибиторы UGT1A1

## Ингибиторы протеазы:

- Атазанавир;
- Индинавир;
- Лопинавир;
- Нелфинавир;
- Ритонавир;
- Саквинавир

## Ингибиторы тирозин киназы:

- Нилотиниб;
- Регорафениб;
- Сорафениб;
- Пазопаниб;
- Лапатиниб;
- Эрлотиниб;
- Гефитиниб;
- Икотиниб

## Другие лекарства:

- Толкапон;
- Энтакапон;
- Амфетамин и подобные стимуляторы;
- Левотироксин;
- Кетоконазол;
- Витамин А (ретинол);
  - НСПВП;
  - Эверолимус;
- Диэтилстилбестрол;
  - Зафирлукаст;
- Канаглифлозин;
- Дапаглифлозин;

# Ингибиторы UGT1A1

## Растительные экстракты:

- **Расторопша / Milk Thistle;**
  - Сереноя / Saw Palmetto;
    - Эхинация;
- Галлат эпигаллокатехина (зеленый чай);
  - Чеснок;
- Женьшень / Ginseng;
- Воронец кистевидный / Black Cohosh;

## Жировые кислоты

## Хиноны

Горец многоцветковый / polygonum multiflorum / Fo-Ti

## Некоторые флавоноиды:

Например из лакрицы

## Лигнаны

## Другие натуральные компоненты

Полифенольные кислоты, полифенолы, терпеноиды, кумарины, алкалоиды.

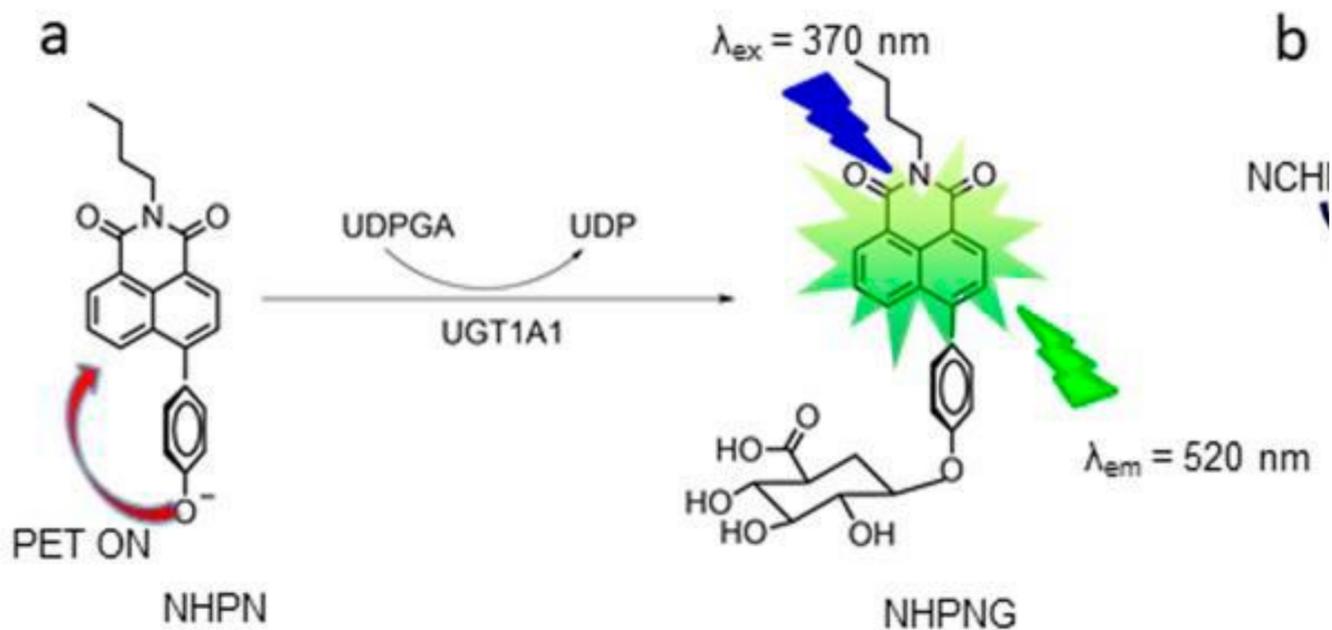
Триптериgium Вильфорда / лоза Бога грома;  
Лютеин,  $\beta$ -криптоксантин, астаксантин;  
Corydalis Eubers / Yan Hu Suo



# **ИНДУКТОРЫ**

## **UGT1A1**

# Свет 370 нм и 520 нм

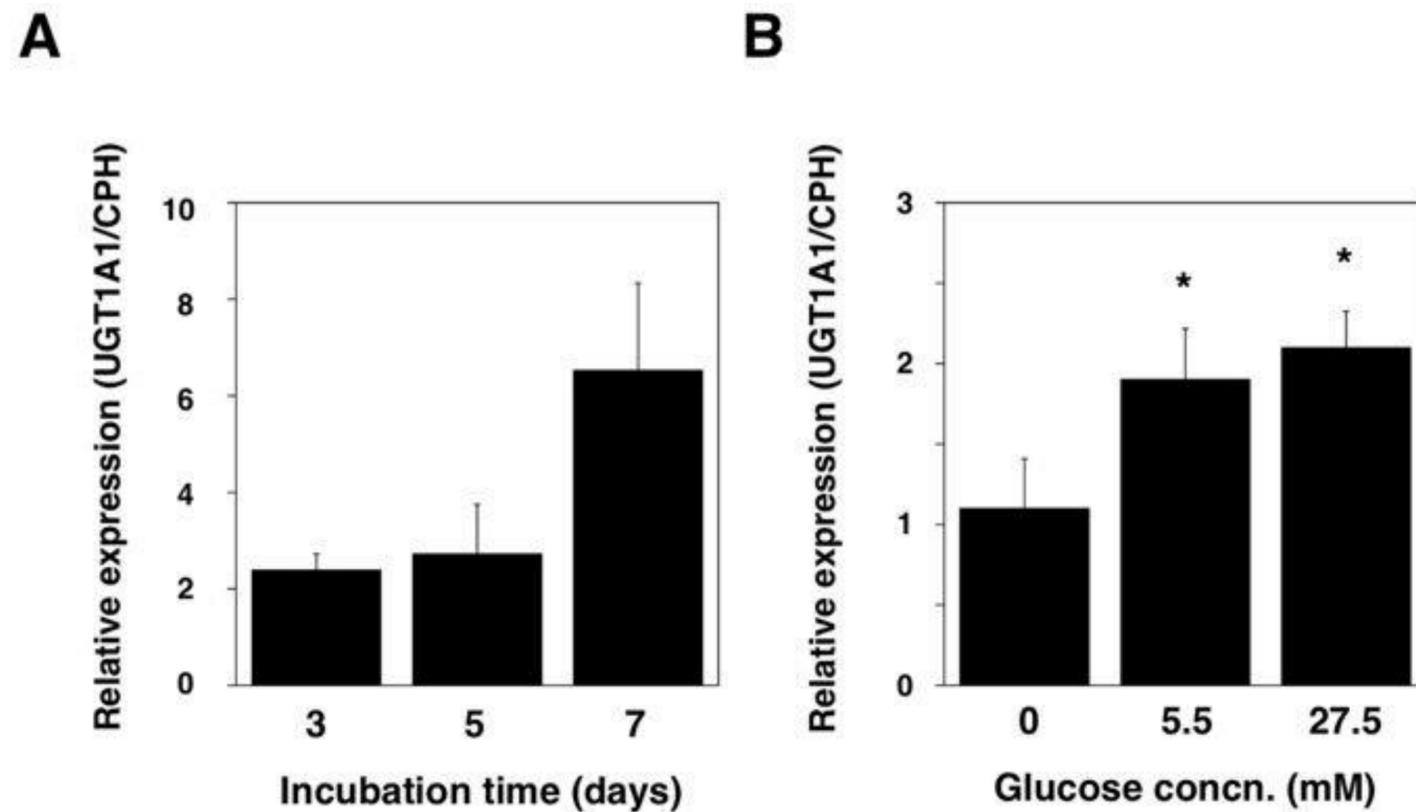


370 нм – UVB свет, ультрафиолет;

520 нм – зеленый свет;

Солярий как замена фенобарбиталу?

# Глюкоза



Низкоуглеводные в том числе кетогенные диеты – дополнительный стресс для нашего ЖКТ за счет понижения экспрессии UGT1A1 и роста билирубина.

# Сульфорафан

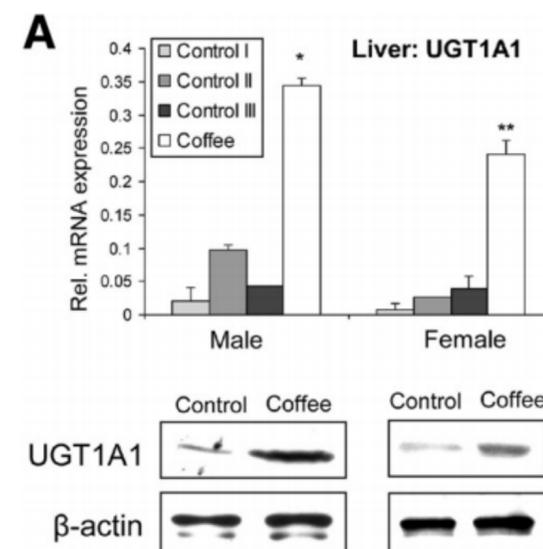
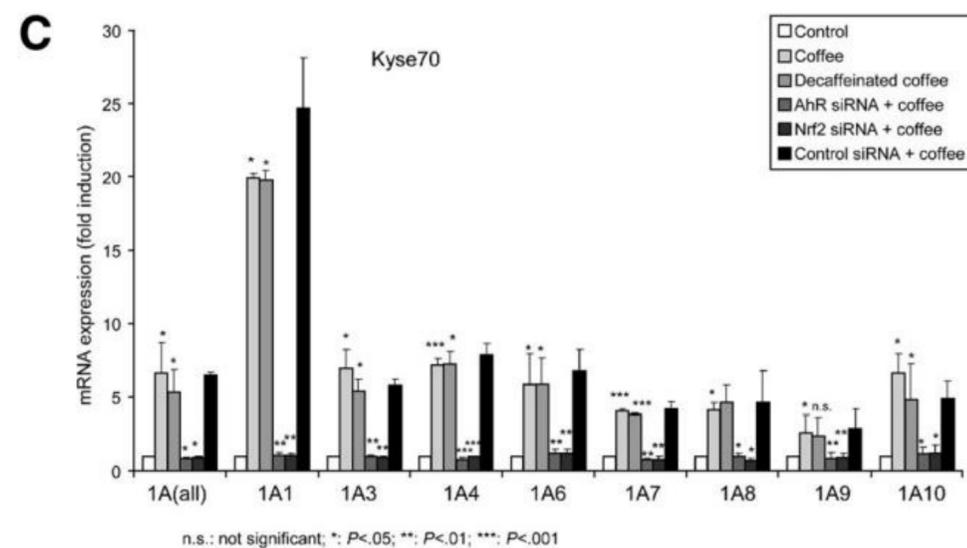
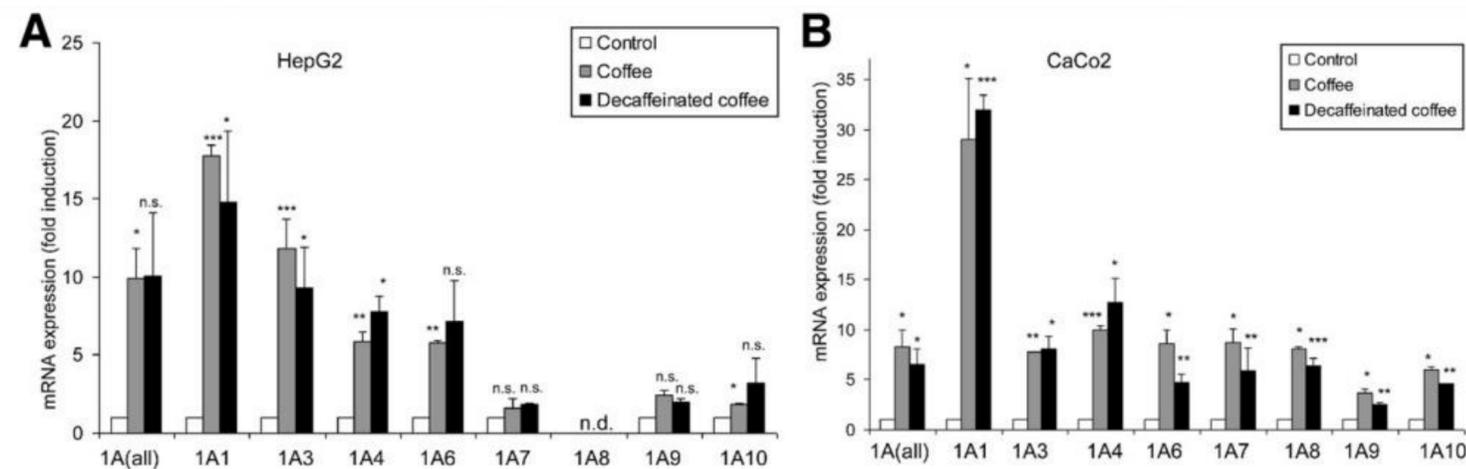


Один «трехэтажный» комплект для проращивания обеспечивает одного взрослого сульфорафаном на неделю.

- Полив 2 раза в день;
- Примерно 6 дней;
- Перед едой замочить в воде 60-70 градусов на 10 минут;
- Во время еды добавить по вкусу хрена;
- Ростки можно хранить в zip-lock пакетах в холодильнике около недели;

[Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects](#)

# Кофе и чай



Aryl hydrocarbon receptor – относительно новая фармакологическая цель активации UGT1A1.

В исследовании на раковых клетках:

- HepG2 – гепатоциты;
- CaCo2 – эпителиальные колоректальные
- Kyse70 – плоскоклеточные клетки пищевода

[Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and Nrf2 in liver and stomach](#)



# Ресвератрол, куркумин, хризин

ЭКСПРЕССИЯ UGT1A1	РЕСВЕРАТРОЛ	КУРКУМИН	ХРИЗИН
РЕСВЕРАТРОЛ	x4	x12	x20
КУРКУМИН	x12	x2	
ХРИЗИН	x20		x7

In vitro исследования на CaCo2 клетках.

Повышали экспрессию mRNA,  
кодирующей UGT1A1:

- Ресвератрол: x4;
- Куркумин: x2;
- Хризин: x7;
- Ресвератрол + Куркумин: x12;
- Ресвератрол + Хризин: x20.

Для здоровых гепатоцитов эффект вряд ли бы был столь выраженным.

[Resveratrol in combination with other dietary polyphenols concomitantly enhances antiproliferation and UGT1A1 induction in Caco-2 cells](#)

# Индукторы UGT1A1

## Крестоцветные:

- Брокколи;
- Брюссельская капуста;
- Кейл;
- **Артишок;**
- Цветная капуста;
- Зелень редиски
- Многие другие



## Остальное:

- Кофе;
- Чай;
- Цитрусовые;
- Ресвератрол;
- Куркумин;
- Розмарин;
- Соя;
- Одуванчик



## Феруловая кислота:

- Цельное зерно;
- Жареный кофе,
- Помидоры;
- Спаржа;
- Оливки;
- Ягоды;
- Горох;
- Овощи;
- Цитрусовые;



# Ферменты P450 и UGT1A1

Ферменты цитохрома P450 также важны для метаболизма билирубина. В частности **CYP1A2**. Но также CYP1A1 и CYP1A3.

Ряд ксенобиотиков индуцирующих UGT1A1, ингибируют CYP1A-ферменты.

Например:

Ресвератрол – селективный ингибитор CYP1A1;  
Кофеин – ингибитор CYP1A2

В идеале хорошо бы **учитывать генетически определенную активность CYP1A2 фермента** («кофейное» генотипирование) перед рекомендацией кофе и других ингибиторов CYP1A-ферментов.

[Role of cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferases in metabolic pathway of homoeogonol in human liver microsomes](#)

[Role of cytochrome P450 1A2 in bilirubin degradation Studies in Cyp1a2 \(-/-\) mutant mice](#)

# Выводы

Терапия при Синдроме Жильбера:

- Ограничение приема ингибиторов UGT1A1;
- Добавление в рацион индукторов UGT1A1;
- Учет генетически определенной активности CYP1A2 при рекомендации диеты, добавок и лекарств пациенту с синдромом Жильбера

# ГЕРОИ И ЗЛОДЕИ

# Герои и злодеи ЖКТ

## Ингибиторы протонной помпы:

Хаос в желудке и тонкой кишке;

Урон почкам;

Печеночная энцефалопатия;

Подверженность кишечным инфекциям

Натуропатическая замена:

**Хиосская мастика**

## Домперидон (мотилиум):

Для меня как для психолога, это неудачный нейрорептик (с плохим проникновением в ЦНС), но с полным возможным клубком побочных действий, вплоть до экстрапирамидальных расстройств (паркинсонизма и других).

Натуропатическая замена:

**Таурин, желатин**



# Герои и злодеи ЖКТ

## Фенобарбитал:

Грубое вмешательство в работу ГАМК-рецепторов;  
Абнормальное течение фаз сна;  
Зависимость

Натуропатическая замена:  
**Замена**

## Расторопша

Повышает билирубин;  
Эстрогено-миметик

## Алкоголь

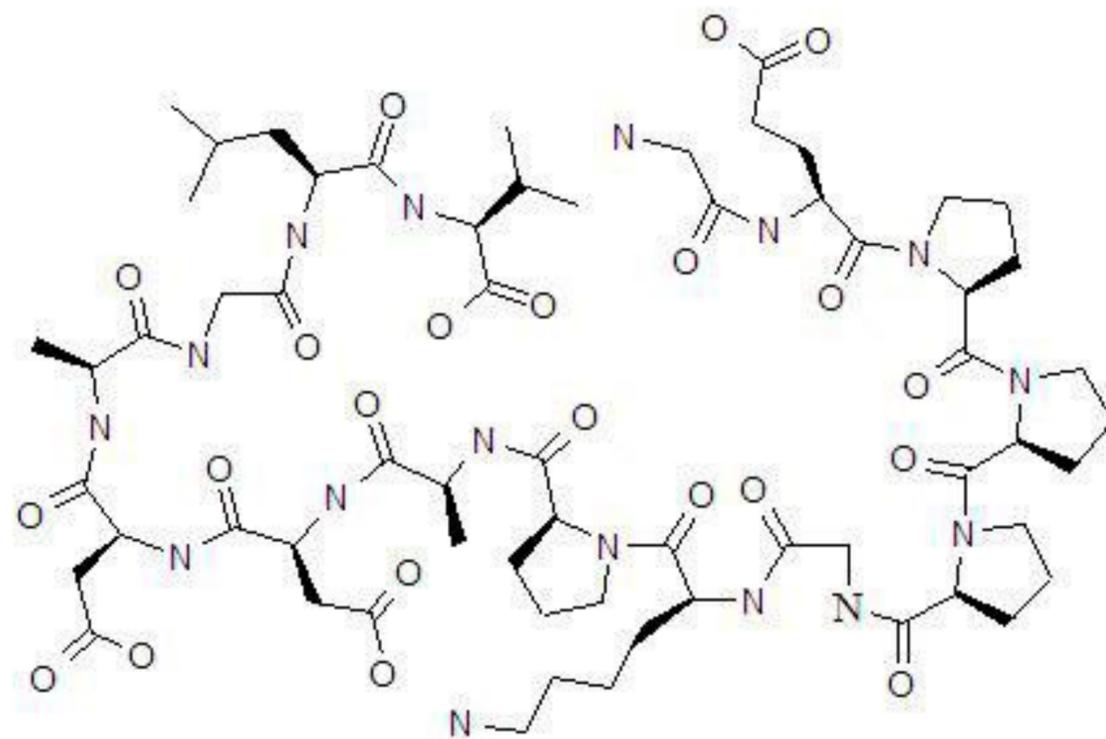
Ничего положительно вне радости  
токсикации;

## Низкоуглеводные диеты

Меньше глюкозы – больше билирубина



# BPC-157



Секретное оружие по борьбе с синдромом раздраженного кишечника.

10 мкг на 1 кг веса в сутки;

Прием – дважды в день подкожно в область живота.

Курс – месяц, можно гораздо дольше.

Мужчина 80 кг – 800 мкг в день в двух уколах по 400 мкг.

Можно вначале снизить дозировку до 200 мкг, если не уверены в качестве

**НЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**ИТОГИ**

# Герои и злодеи ЖКТ



**Диагностика:**  
Скрининг печени;  
Физикальный осмотр;  
Фракции белка;  
Общий анализ крови

**Терапия:**  
Избегать ингибиторов UGT1A1;  
Диета, богатая индукторами UGT1A1;  
В идеале учитывать активность CYP1A2 фермента пациента;  
Симптоматическое лечение

**Полезные советы:**  
Отказ от ингибиторов протонной помпы;  
Отказ от мотилияума;  
Экстракт артишока (крестоцветное) – ок;

**СПАСИБО**