

© Коллектив авторов, 2015

М.Г. Ипатова, П.В. Шумилов, Д.Л. Шагалова, Т.А. Нестерова, А.С. Иванова

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЖИЛЬБЕРА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, РФ

M.G. Ipatova, P.V. Shumilov, D.L. Shagalova, T.A. Nesterova, A.S. Ivanova

## FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель обзора – осветить современные представления о метаболизме лекарственных препаратов (ЛП) у пациентов с синдромом Жильбера (СЖ). В основе СЖ лежит снижение активности фермента глюкуронилтрансферазы, который является ключевым ферментом во второй фазе биотрансформации ЛП. В статье особое внимание уделено ЛП, которые метаболизируются с участием глюкуронилтрансферазы. Медикаментозная терапия у пациентов с СЖ должна проводиться с учетом выявленных генетических дефектов в семействе *UGT1A* и особенностей метаболизма ЛП, что позволяет минимизировать побочные эффекты.

**Ключевые слова:** синдром Жильбера, уридилдифосфатглюкуронилтрансфераза, метаболизм лекарственных препаратов, побочные эффекты лекарственных препаратов.

Objective of the review is to highlight the current understanding of drug metabolism in patients with Gilbert's syndrome (GS). GS is based on decreased activity of glucuronosyltransferase enzyme, the main enzyme in the second phase of medications biotransformation. The article focuses on drugs, which are metabolized with glucuronosyltransferase. Drug therapy for patients with GS should take into account identified genetic defects in *UGT1A* family and features of drug metabolism, which helps to minimize side effects.

**Keywords:** Gilbert's syndrome, uridine diphosphate-glucuronyltransferase, drug metabolism, medication side effects.

Синдром Жильбера (СЖ) является самой распространенной формой наследственного пигментного гепатоза. Впервые этот синдром был описан в 1901 г. французским гастроэнтерологом Огюстеном Николя Жильбером. СЖ характеризуется изолированным повышением уровня билирубина в крови до умеренных значений (уровень билирубина в пределах 21–85

мкмоль/л) без нарушения других биохимических показателей функции печени без нарушения ее структуры [1, 2].

В основе СЖ лежит нарушение конъюгации билирубина (рис. 1). Непрямой билирубин (НБ), образованный в результате разрушения эритроцитов и гемсодержащих белков, циркулирует в плазме преимущественно в связанном с аль-

### Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович – д.м.н., проф.,  
зав. каф. госпитальной педиатрии № 1 ГБОУ ВПО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,  
ул. Островитянова, 1  
Тел.: (495) 936-93-74,  
E-mail: peter\_shumilov@mail.ru  
Статья поступила 14.08.15,  
принята к печати 23.09.15.

### Contact Information:

Shumilov Petr Valentinovich – Ph.D., Prof. of  
Hospital Pediatrics Department, Pirogov Russian  
National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (495) 936-93-74,  
E-mail: peter\_shumilov@mail.ru  
Received on Aug. 14, 2015,  
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

бумином состоянии. Альбумин транспортирует НБ в печень, где он, связанный с лигандами, диффундирует в цитозоль с помощью белков-переносчиков семейства ОАТР. В эндоплазматическом ретикулуме происходит конъюгация билирубина в моно- и диглюкуронид с помощью фермента глюкуроилтрансферазы (UGT-1). Образовавшийся связанный билирубин (прямой билирубин – ПБ) экспортируется в желчный каналец с помощью транспортных белков семейства MRP2 (белок множественной лекарственной устойчивости-2) и небольшое количество с помощью белков MRP3 может выделяться через синусоидальную мембрану в кровь. Если в физиологических условиях экспрессия MRP1 и MRP3 находится на очень низком уровне, то при холестазах эти транспортеры начинают активно экспрессироваться [3].

Генетический дефект СЖ обусловлен наличием дополнительного динуклеотида ТА на промоторном участке А(ТА)6ТАА гена, кодирующего фермент уридилдифосфатглюкуроилтрансфераза (УДФГТ), что ведет к образованию участка А(ТА)7ТАА. Удлинение промоторной последовательности приводит к уменьшению образования УДФГТ. Эта мутация обозначается UGT1A1\*28 и является наиболее распространенной и изученной [4].

Частота мутантного аллеля UGT1A1\*28 в различных популяциях варьирует: 32–39% для европеоидов, 16–33% – для азиатских популяций, 40–43% для негроидной популяций [5–7]. Мутантные аллели UGT1A1\*36 и UGT1A1\*37 обнаружены главным образом в негроидных популяциях с частотой от 3 до 16% [5, 6, 8].

Есть данные о наличии до 113 вариантов мутаций данного гена (UGT1A1\*1-113) [1]. При варианте А(ТА)7ТАА уровень продукции фермента может быть снижен до 80% от нормы у гетеро- и до 20% у гомозигот соответственно.

Для пациентов с СЖ характерна интермиттирующая иктеричность склер и кожи на фоне голодания, инфекционных заболеваний, эмоциональной и физической нагрузки [9]. СЖ ассоциируется с высоким риском развития холелитиаза [10]. Это подтверждено мета-анализом, в который были включены 2816 пациентов с желчно-каменной болезнью (ЖКБ) и 1617 пациентов без ЖКБ. В результате исследования выявлено, что риск развития ЖКБ при СЖ повышался на 21,2%, причем чаще среди мужчин [10, 11]. Следует отметить, что при СЖ развитие ЖКБ может формироваться уже в детском возрасте. В исследовании (1992–2010 гг.), проведенном А.Р. Рейзис и соавт., было показано, что у 76,5% детей с СЖ имелась дисфункция билиарного тракта, почти у половины из них со сладж-синдромом. У 11,8% детей диагностировали уже развившуюся ЖКБ [12].

Клинической особенностью СЖ является появление или усиление желтухи, связанной с приемом некоторых лекарственных средств (ЛС). В условиях дефицита УДФГТ лекарствен-

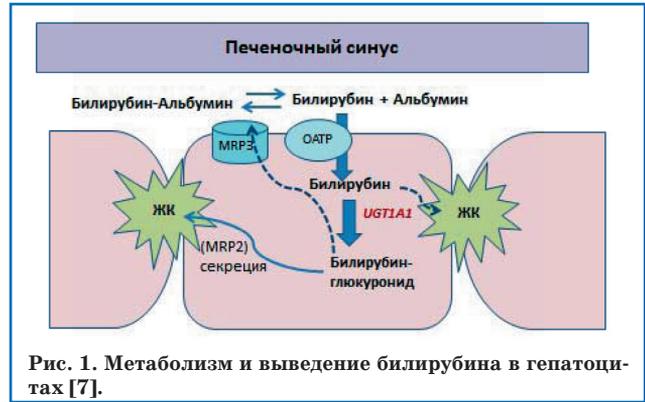


Рис. 1. Метаболизм и выведение билирубина в гепатоцитах [7].

ные средства конкурируют с билирубином за фермент, что ведет к повышению НБ в сыворотке крови. Такие препараты называются аглюконами. К ним относятся анаболические стероиды, глюкокортикостероиды, андрогены, рифампицин, циметидин, левомицетин, стрептомицин, салицилат натрия, ампициллин, кофеин, этинил-эстрадиол, парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, сульфаниламиды, диакарб, ментол, кофеин, статины и др. [1]. Следовательно, применение препаратов-аглюконов у пациентов с СЖ может служить причиной развития лекарственного поражения печени. Поэтому перед специалистами стоит задача ранней диагностики СЖ и обдуманного назначения ЛС с учетом особенностей их метаболизма у данной группы пациентов.

Метаболизм (биотрансформация) – это изменение химической структуры лекарственных веществ и их физикохимических свойств под действием ферментов организма. Метаболизм лекарственных препаратов (ЛП) включает в себя 3 фазы: фаза I или химическая модификация с участием ферментов CYP450, фаза II или трансформация метаболитов с помощью реакции конъюгации с глюкуроновой, серной, уксусной кислотой или аминокислотами и фаза III – активный транспорт и элиминация продуктов биотрансформированных метаболитов с желчью и мочой (рис. 2).

Целью химической модификации в фазе I является образование окисленных гидрофильных соединений за счет включения в их структуру функциональных групп: -ОН, -NH<sub>2</sub>, -SH или -COOH. Введение гидроксильных групп в гидрофобный субстрат повышает полярность и раство-

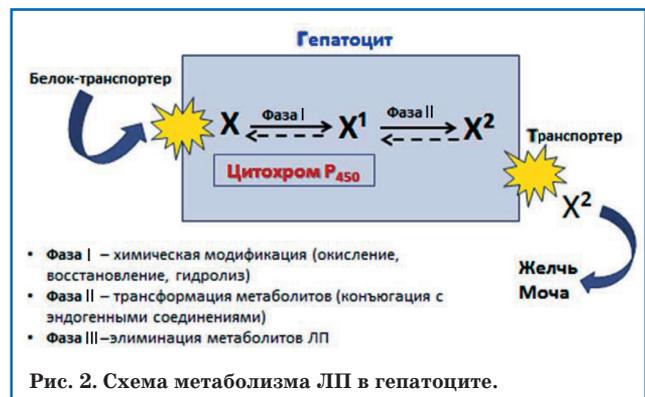


Рис. 2. Схема метаболизма ЛП в гепатоците.

римость молекулы ксенобиотика и облегчает ее выведение из организма.

Повышение водорастворимости химических соединений продолжается в реакциях биотрансформации (фаза II). К II фазе метаболизма ксенобиотиков относятся реакции глюкуронирования, сульфатирования, ацетилирования, метилирования, конъюгации с глутатионом и конъюгация с аминокислотами, такими как глицин, таурин, глутаминовая кислота. В результате реакций фазы III ксенобиотика обычно полностью утрачивают биологическую активность, однако возможно образование активных метаболитов и канцерогенов. Метаболизм ЛПП может осуществляться в реакциях исключительно фазы I или II, одновременно в обеих (одна часть ЛПП – в первой, другая – во второй), либо последовательно в каждой [13].

Конъюгация ЛПП и его метаболитов с глюкуроновой кислотой, протекающая под действием глюкуронилтрансфераз, является одной из ключевых реакций фазы II. Ферменты УДФГТ подразделяют на два семейства (*UGT1* и *UGT2*) и описаны более 20 изоферментов. Глюкуронированию подвергаются ЛПП, которые содержат функциональные группы, являющиеся акцепторами для УДФ-глюкуроновой кислоты (фенолы, спирты, алифатические амины, карбоновые и карбоксильные кислоты). Примером реакции может служить образование фенолглюкуронида (рис. 3).

Примеры некоторых ЛПП, подвергаемых глюкуронированию, представлены в табл. 1.

УДФГТ также участвуют в метаболизме тироксина и трийодтиронина, стероидных гормонов, желчных кислот, ретиноидов, однако эти реакции в настоящее время изучены недостаточно.

Благодаря гидрофильности глюкурониды легко выводятся с мочой и желчью. Большинство реакций II фазы метаболизма происходят в цитозоле, но глюкуронилтрансферазы относятся к микросомальным ферментам, поэтому продукты протекающей в микросомах I фазы метаболизма здесь же подвергаются конъюгации [13].

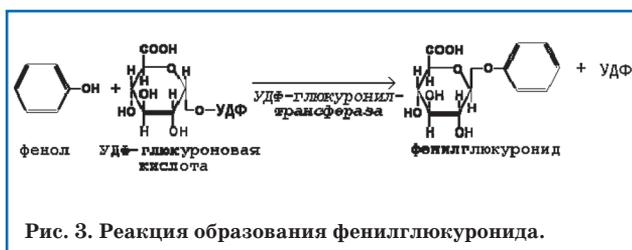


Рис. 3. Реакция образования фенолглюкуронида.

Учитывая то, что ряд ЛС метаболизируется с участием глюкуроновой кислоты, можно предположить, что у пациентов с СЖ при сниженной активности УДФГТ будет преобладать альтернативный путь их метаболизма. Образующиеся при этом метаболиты способны вызывать гепатотоксические реакции у пациентов с СЖ, либо усугублять побочные эффекты данных препаратов.

В зарубежной литературе имеются данные о доказанном лекарственном поражении печени у пациентов с СЖ на фоне приема Иринотекана, Атазанавира [1, 14, 15]. Иринотекан (камптотетин), используемый для лечения колоректального рака и других солидных опухолей, в организме превращается в активную форму SN-38 под действием карбоксилэстеразы [1, 15, 16]. SN-38 метаболизируется глюкуроновой кислотой в неактивные метаболиты и выводится с желчью или через почки. Побочные реакции Иринотекана связаны с миелосупрессией (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), а также с возникновением диареи. Было установлено, что чаще всего возникновение таких побочных эффектов ассоциировано с сочетанием мутации *UGT1A1\*28* и мутации в гене *UGT1A7*, что в значительной степени способствует снижению активности УДФГТ. В результате активный токсичный метаболит Иринотекана оказывает большее воздействие на кишечник и костный мозг, усугубляя проявление побочных реакций [1].

Другое проведенное исследование – метаболизм Атазанавира у пациентов с СЖ. Данное вещество относится к ингибиторам протеаз, которые используются в антиретровирусной терапии. У ВИЧ-инфицированных пациентов

Таблица

ЛПП, подвергаемые глюкуронированию различными изоферментами УДФГТ [13]

UGT1A1	UGT1A4	UGT1A6	UGT1A9	UGT1B7	UGT2B7
Бупренофин	Имипрамин	Фенол	Фенол	Клофибрат	Морфин
	Амитриптилин	Парацетамол	Вальпроевая кислота	Фенопрофен	
	Хлорпромазин	Буметанид	Напроксен	Зомепирак	
	Ламотриджин	Ибупрофен	Кетопрофен	Дифлунизал	
	Доксепин	Вальпроевая кислота	Лабетолол	Фенопрофен	
	Прометазин		Этинил-эстрадиол	Ибупрофен	
	Ципрогептидин		Дапсон	Кетопрофен	
	Кетотифен		Микофенольная кислота	Оксазепам	
				Морфин	



с одним из генетических вариантов СЖ наблюдалось нарастание гипербилирубинемии во время терапии данным ЛС. Однако это связано не с путем элиминации, а со способностью Атазанавира ингибировать активность УДФГТ. Вероятно, что тем же эффектом обладают другие ЛС из группы ингибиторов протеазы, так как желтуха является частым побочным эффектом у препаратов из данной группы [1, 17].

Следует отметить, что токсичные метаболиты некоторых ЛП могут вызывать развитие гипербилирубинемии с внутрипеченочным холестазом вследствие повреждения белков-переносчиков семейства *BSEP* (bile salt export pump), экспортирующих желчные кислоты, либо белков-транспортёров семейства *MRP2*, участвующих в экспорте билирубина и других молекул из гепатоцита в желчные каналцы (рис. 4) [18]. К таким препаратам относятся андрогены (метилтестостерон, ретаболил, неробол) и эстрогены (регивидон, триквилар, ноновлон), цитостатики (циклоспорин А), хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), цефалоспорины (цефтриаксон и цефтазидим), блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), пероральные сахароснижающие препараты – производные сульфаниламочевин (глибурид, гликлазид, глибенкламид) и др. [19, 20].

Выбор гепатопротектора при лекарственном

поражении печени осуществляется в зависимости от клинико-морфологических проявлений поражения печени. На сегодняшний день препаратом выбора в лечении холестаза, в т.ч. лекарственно-индуцированного, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В многочисленных исследованиях было показано, что УДХК стимулирует как канальцевые белки-транспортёры (*MRP2*, *BSEP*), так и базолатеральные транспортные белки (*MRP3*, *MRP4*). Это способствует элиминации потенциально токсических субстратов из гепатоцитов [20].

Также доказана эффективность УДХК в качестве превентивного лечения холелитиаза у пациентов с СЖ. В исследовании А.Р. Рейзис было показано, что количество больных с ЖКБ сократилось в 4,5 раза на фоне приема УДХК [12].

Урсофальк является референтным препаратом УДХК. Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением препарата Урсофальк (более 4000 научных работ) [21]. Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны представить доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

### Заключение

Исследования, направленные на выявление генетических дефектов в семействе *UGT1A*, позволяют врачам более рационально назначать ЛП пациентам с учетом их генетических особенностей. Одним из направлений ведения пациентов с СЖ должна стать минимизация лекарственных воздействий, а при необходимости длительной терапии потенциально токсичными ЛС – индивидуальный подбор препаратов с учетом особенностей метаболизма ЛП.

Включение фармакогенетического тестирования в стандарты обследования пациентов с СЖ позволит предотвратить возможные токсические эффекты от применения препаратов-аглюконов.

Для профилактики и лечения неблагоприятных последствий СЖ целесообразно применение УДХК (Урсофальк).

### Литература

1. Cristian P. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (6): 706–715.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998: 704.
3. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Eponym. Gilbert syndrome. *Eur. J. Pediatr*. 2012; 171: 11–15.
4. Thomas D, Boyer MD, Michael P, Manns MD. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease – Expert Consult, 6<sup>th</sup> ed. 2011/ISBN: 1437708811/1408.
5. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95 (14): 8170–8174.
6. Farrar JS, Palais RA, Wittwer CT. Snapback primer genotyping of the Gilbert syndrome *UGT1A1(TA)(n)* promoter

- polymorphism by high-resolution melting. *Clin. Chem*. 2011; 57 (9): 1303–1310.
7. Fertrin KY, Goncalves MS, Saad ST, Costa FF. Frequencies of UDP glucuronosyltransferase 1 (*UGT1A1*) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am. J. Med. Genet*. 2002; 108 (2): 117–119.
8. Premawardhana A, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, Clegg JB, Weatherall DJ. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (*UGT1A1*): hematologic and evolutionary implications. *Blood Cells Mol. Dis*. 2003; 31 (1): 98–101. PMID: 12850492.
9. Еселев М.М., Сценупо П.Г. Синдром Жильбера. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1991: 68.
10. Tsezou A. Gilbert syndrome as a predisposing factor for

cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2009; 13 (1): 143–146.

11. *Buch S, Schafmayer C, Volzke H, et al.* Loci from a genome-wide analyses of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology.* 2010; 139 (6): 1942–1951.

12. *Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Никитина Т.С.* Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия. *Доктор.ру.* 2012; 3 (71): 42–45.

13. *Кукес В.Г.* Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР Медицина, 2004: 936.

14. *Ali Rasa, John Vierling, Khozema B. Hussain.* Genetics of Drug-Induced Hepatotoxicity in Gilbert's syndrome. *The American Journal of Gastroenterology.* 2013; 108: 1936–1937.

15. *Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al.* Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet.* 2000; 355 (9209): 1041–1047.

16. *Folprecht G, Kohne CH.* The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology.* 2004; 66 (1): 1–17.

17. *McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al.* Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3227–3233.

18. *Полунина Т.Е., Маев И.В.* Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2011; 2: 54–60.

19. *Хомерики С.Г., Хомерики Н.М.* Лекарственные поражения печени: Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012: 40.

20. *Paumgartner G, Beuers U.* Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 67–81.

21. *Морозов С.В., Кучерявый Ю.А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012: 28.

© Коллектив авторов, 2015

*Е.В. Шабалдина<sup>1</sup>, С.В. Рязанцев<sup>2</sup>, А.В. Шабалдин<sup>1,3</sup>*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИРАМИСТИНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИНДАЛИН ЛИМФОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА, С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ К *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха горла носа и речи» МЗ РФ,

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, РФ

*E. V. Shabaldina<sup>1</sup>, S. V. Ryazantsev<sup>2</sup>, A. V. Shabaldin<sup>1,3</sup>*

## MIRAMISTIN EFFECTIVENESS IN INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN WITH TONSILS PHARYNGEAL LYMPHOID RING HYPERTROPHY, WITH RECURRENT ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AND SENSITIZATION FOR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy; <sup>2</sup>St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech;

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Лекарственный препарат Мирамистин® (бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат) является катионным антисептиком и обладает антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием. Мирамистин® разрешен для топического лечения острого фарингита, ларингита и обострений хронического тонзиллита, в т.ч. у детей. Препарат усиливает функциональную активность иммунных клеток за счет активации погло-

### Контактная информация:

*Шабалдина Елена Викторовна* – к.м.н., доц., зав. каф. оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 650003, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22  
Тел.: (8384) 272-08-34, E-mail: weit2007@yandex.ru  
Статья поступила 4.09.15, принята к печати 12.10.15.

### Contact Information:

*Shabaldina Elena Viktorovna* – Ph.D., Assistant Professor, Head of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology Department, Kemerovo State Medical Academy  
Address: Russia, 650003, Kemerovo, Voroshilova str., 22  
Tel.: (8384) 272-08-34, E-mail: weit2007@yandex.ru  
Received on Sep. 4, 2015  
submitted for publication on Oct. 12, 2015.