

StatusPraesens

Для библиографических ссылок

• Лёгкий С.В. Билирубин и заболевания, связанные с нарушением его обмена в организме. — Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. — 2024. — №9 (114). — С. 18–22. — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.

next
ПРО
СВЕТ

из гема рождённый

Билирубин и заболевания, связанные с нарушением его обмена
в организме



Автор: Сергей Витальевич Лёккий,
Status Praesens (Екатеринбург)

Медики древности не сомневались, что жёлчь имеет важное значение для здоровья. Знаменитые античные врачи Гиппократ и Гален считали эту субстанцию одной из **основных жидкостей тела**. Влиянием двух её видов — жёлтой (*xanthē chole*) и чёрной (*melaina chole*) — учёные объясняли поведение обладателей таких темпераментов, как **холерик и меланхолик**¹.

Упоминание жёлчи, используемой в виде клизм с лечебной целью, встречается ещё в древнеегипетском сборнике медицинских текстов XVI века до н.э. — папирусе Эберса². В разных языках её отождествляли с ядом, горечью, называли зеленью. В древнегреческом термин *chole* соответствовал жёлтому цвету и, кроме того, имел значения «гнев, негодование». Он сохранён в современных понятиях (холецистит, холекинетики), а латинский синоним *bilis* дал основу английскому *bile*².

Со временем выяснилось, что характерный цвет жёлчи придаёт один из основных её компонентов — жёлто-красный пигмент **билирубин** (БР), получивший название от латинских слов *bilis* и *ruber* («красный»). В 1847 году Рудольф Вирхов с коллегами выделили это вещество **из гематомы**, что можно считать началом изучения путей обмена БР в организме человека³.

Цепочка превращений

Выделение кристаллов БР из тканей гематомы показало его связь с гемоглобином. Примерно 80–85% БР образуется **в результате разрушения эритроцитов** (окончание 120-дневного жизненного цикла клеток, травма, гемолиз и т.д.). Это происходит в печени, селезёнке, костном мозге и лимфоузлах. Остальные 15–20% — следствие неэффективного эритропоэза или катаболизма **гру-**

гих железосодержащих белков⁴. Процесс синтеза БР служит для **выведения из организма** продуктов распада гема*. Для этого микросомальный фермент гемоксигеназа превращает его в пигмент зелёного цвета **биливердин**, переходящий под воздействием биливердинредуктазы в жёлтый БР⁵.

Образованный из биливердина БР называют **непрямым** (свободным, несвязанным, неконъюгированным). Он гидрофобен, хорошо растворяется в липидах и **крайне токсичен**. Для транспортировки в печень пигмент связывается с альбумином, в гепатоцитах отделяется от него и присоединяет одну из глутатион-S-трансфераз, облегчающую процесс конъюгации.

Конъюгация БР — реакция присоединения к нему молекул **глюкуроновой кислоты** с помощью фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)⁶. Это повышает растворимость БР в воде и уменьшает токсичность, снижая возможность преодоления гематоэнцефалического барьера. Конъюгированный БР также называют **связанным или прямым**. Крайне важно различать прямую и непрямую фракции, что помогает выполнять **дифференциальную диагностику** заболеваний с нарушением обмена пигмента.

* Гемы (от гр.-греч. «кровь») — комплексные соединения, содержащие двухвалентное железо. Они входят в структуру гемопroteинов (миоглобин, каталаза, пероксидаза, цитохромы), выступая в качестве коферментов.

Большая часть БР поступает из печени в жёлчь⁷ и с ней — в кишечник. Там происходит его превращение в уробилиноген, реабсорбция малого количества в кровотоке и выведение наружу через почки в виде уробилина. Так как конъюгированный БР водорастворим, около 1% покидает организм с мочой, которая окрашена в жёлтый цвет именно производными жёлчных пигментов. Примерно 90% жёлчных кислот попадают обратно в кровь и гепатоциты, затем снова выделяются с жёлчью. Циркуличность **кишечно-печёночной циркуляции** БР — 5–10 раз за сутки.

Основную массу конъюгированного БР кишечные микроорганизмы преобразуют в **стеркобилин**. Последний покидает организм с калом, придавая ему коричневую окраску. Знание, что именно производные БР обеспечивают выделениям цвет, его изменение (обесцвеченный стул, оранжевая или «пивная» моча) позволяет предполагать нарушения обмена БР.

По сравнению с детьми старших возрастов новорождённые **чаще страдают** от увеличения уровня БР в плазме — гипербилирубинемии (ГБЕ). Синтез пигмента в их организме **идёт быстрее**, что обусловлено большими относительным объёмом крови и концентрацией гемоглобина, короткой продолжительностью жизни эритроцитов и **низкой активностью печёночных ферментов**. Кроме того, у младенцев малочисленна и менее разнообразна микробиота ЖКТ, а стенка кишечника имеет повышенную проницаемость. Вследствие этого деградация БР в стеркобилин ниже и усилена энтерогепатическая циркуляция.

Из яда в нужный ресурс

Токсичность неконъюгированного БР обусловлена его способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белка, разобщать окислительное фосфорилирование и негативно влиять на углеводный обмен⁸. **Особенно разрушительное действие** непрямого БР оказывает в головном мозге из-за высокой липофильности пигмента и возможности преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Из-за накопления в нейронах, содержащих большое количество липидов,

БР может вызвать судороги и **необратимые повреждения** центральной нервной системы. В зависимости от степени воздействия нарушения различны — от гипотонуса и гиперрефлексии до снижения когнитивных способностей, дефектов зрения и слуха, церебрального паралича и смерти. Эти расстройства известны как билирубиновая энцефалопатия, или «**ядерная желтуха**», так как разрушения в основном затрагивают базальные ганглии и ядра ствола головного мозга. Состояние наступает при достижении плазменной концентрации БР **выше 427,59 мкмоль/л**⁹. Ранний предиктор этого — значение общего БР в пуповинной крови **сверх 51 мкмоль/л**, почасовой **прирост выше 6,8 мкмоль/л в час**, а также окрашивание кожи в первые 24 ч жизни.

[Прямой билирубин нетоксичен для человека. При этом возрастание его концентрации или изменение соотношения с непрямой фракцией — важные признаки, позволяющие определять характер желтухи.]

Для того чтобы пигмент **окрасил кожу и склеры**, его концентрация в крови должна быть больше **85,52 мкмоль/л**, в ряде случаев желтушность заметна уже при **34,21–51,31 мкмоль/л**¹⁰. Такое состояние называют **желтухой**, и она наступает в первые 2–4 дня после рождения примерно у **50–80% младенцев**¹¹. У доношенных этот симптом возникает ориентировочно при уровне, превышающем **67 мкмоль/л**, у появившихся на свет раньше срока — при **12ф мкмоль/л**¹².

Желтушное окрашивание кожи вследствие ГБЕ обычно исчезает спонтанно¹³. Однако стоит помнить, что к повреждениям, вызванным повышением концентрации БР, **особенно чувствительны** новорождённые¹⁰. Следовательно, у них крайне важно **тщательно следить** за изменением сывороточного уровня пигмента.

Прямой БР **нетоксичен** для человека, поэтому его высокий уровень в крови сам по себе не несёт угрозы здоровью. При этом возрастание его концентрации или изменение соотношения с непрямой фракцией служат **важными признаками**, позволяющими определять характер желтухи. Все осложнения конъюги-

рованной ГБЕ **связаны с вызвавшим её заболеванием**.

Интересно, что **умеренное повышение** БР может сыграть положительную роль при определённых обстоятельствах. У пигмента описаны свойства **антиоксиданта, цитопротектора и гормоноподобное действие**. Он эффективно поглощает нестабильный кислород, реагирует с супероксидами, восстанавливает пероксидазы, улучшает эндотелиальную функцию¹⁴.

Однако в контексте ГБЕ новорождённых его значение в «балансировке» окислительных реакций **дискутабельно** из-за противоречивых результатов¹⁵. Есть работы, в которых умеренно повышенные уровни пигмента были ассоциированы с **увеличением** оксидативного

стресса как у доношенных, так и у недоношенных детей. Существуют предположения, что это может быть связано не с самим БР, а с высвобождением железа из гема или **прооксидантным эффектом** фототерапии¹⁶.

В поисках сбоев

Суммарное количество прямой и непрямой фракций пигмента обозначают как «**общий БР**». Физиологические границы концентрации этого вещества в плазме определены неточно¹⁷. В популяционных исследованиях можно встретить широкий диапазон **от 3,4 до 2ф,5 мкмоль/л**. В большинстве случаев за условные значения «нормобилирубинемии» принимают **ф,5–2ф,5 мкмоль/л**. В неонатологии ГБЕ — состояние, при котором у доношенных и недоношенных гестационного возраста 35–36 нед **общий БР** в крови более **256 мкмоль/л**, у детей, родившихся до 35-й недели гестации, — выше **171 мкмоль/л**.

В зависимости от этиологии ГБЕ может появиться как сразу после рождения, так и позже в любом периоде жизни.

Глубокая степень недоношенности сама по себе бывает источником нарушения метаболизма жёлчного пигмента. Повышение БР и окрашивание кожи новорождённых часто возникают по естественным причинам. Такое состояние называют **физиологической желтухой**, и она имеет чёткие критерии (см. следующую страницу). В остальных случаях эти симптомы всегда нужно воспринимать в качестве отклонения и тщательно выяснять их происхождение. Верному началу поиска способствует **знание соотношения фракций БР** и того, уровень какой из них повышен. В норме доля непрямого/свободного БР — до 75%, концентрация не выше 16,5 мкмоль/л.

Конъюгированную ГБЕ диагностируют, если концентрация прямого БР выше 5 мкмоль/л, или его доля более 25%. Обычно это состояние — результат гепатитов любой этиологии или холестаза как вне-, так и внутрипечёночного¹⁸. Иногда рост уровня может быть вызван **усилением реабсорбции пигмента в ЖКТ** при парезе или непроходимости (пилоростеноз, атрезия кишечника, болезнь Гиршпрунга, меконияльный илеус).

Известны два вида **наследственной конъюгированной ГБЕ** — синдромы Дубина—Джонсона и Ротора, при которых доля связанного БР составляет более 50%. Они обусловлены затруднением выведения прямой фракции из печени по причине дефекта АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцита. Такие состояния также называют энзимопатической желтухой.

В большинстве случаев этих заболеваний, за исключением повышения уровня пигмента, **редких незначительных болей в животе** и усталости, других симптомов нет. Иногда их могут сопровождать боли в правом подреберье, вплоть до колик, диарея, желтуха с кожным зудом. Синдромы Дубина—Джонсона и Ротора не требуют лечения, однако они повышают риск нарушения метаболизма и **фармакокинетики многих препаратов** из-за участия в этом процессе УДФ-ГТ¹⁹.

Холестатических или печёночных причин конъюгированной ГБЕ множество. У детей **первого месяца жизни** следует исключать:

- атрезию жёлчных протоков;
- кисту холедоха;
- идиопатический неонатальный гепатит;



Когда беспокоиться не стоит

Примерно 75% случаев неонатальной ГБЕ — результат особенностей метаболизма БР у новорождённых и **не требуют вмешательства**. Чтобы убедиться в отсутствии угрозы, следует проверить у ребёнка наличие **всех критериев** физиологической желтухи (применимо только к детям, рождённым после 35 нед гестации)¹²:

- удовлетворительное состояние ребёнка;
- отсутствие гепатоспленомегалии, анемии, полицитемии;
- появление желтушной окраски кожи позже 24 ч после родов, наибольшая выраженность — на 3–4-е, быстрое уменьшение интенсивности и распространённости после 4-х и угасание к 8–10-м суткам жизни;
- прирост БР в 1-е сутки: почасовой до 3,4 мкмоль/л, суммарно менее 85,5 мкмоль/л;
- концентрация общего БР не более 255 мкмоль/л, прямой фракции — не выше 34 мкмоль/л;
- нет серого, зеленоватого, лимонного оттенков желтухи, окраска не распространяется на ладони и стопы;
- цвет стула соответствует возрасту.

[Некоторые материнские факторы увеличивают риск неонатальной желтухи. К ним относят первую беременность, подростковый возраст, сахарный диабет, сифилис во время гестации и кесарево сечение.]

- болезнь Кароли;
- метаболические заболевания (тирозин- и галактоземия, болезни Гоше и Ниманна—Пика);
- дефицит альфа-1-антитрипсина;
- сепсис;
- TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, цитомегало- и герпесвирус, сифилис);
- синдром Бадда—Киари.

Преимущественно **неконъюгированная ГБЕ** с повышением уровня **непрямой фракции** БР возникает при увеличении образования жёлчного пигмента из-за избыточного разрушения эритроцитов (гемолиз, полицитемия, обширные кровоизлияния). Вторая причина — нарушение связывания БР с глюкуроновой кислотой в результате **мутаций в гене UGT1A1**.

Выделяют три вида наследственной неконъюгированной ГБЕ — синдром Криглера—Найяра (КН) 1-го и 2-го типа и **синдром Жильбера**. При КН 1-го типа активность УДФ-ГТ отсутствует. До появления фототерапии и плазмафереза дети рождались с вы-

раженной желтухой и имели энцефалопатию с тяжёлыми неврологическими последствиями. Сегодня эти методы позволяют избегать осложнений, однако их необходимо использовать **пожизненно**. Радикальное лечение — трансплантация печени²⁰.

При КН 2-го типа активность УДФ-ГТ снижена частично. Степень желтухи умеренная, БР не превышает 350 мкмоль/л, энцефалопатия крайне редка. Пациенты, в отличие от имеющих КН 1-го типа, реагируют на **терапию фенобарбиталом**.

Синдром Жильбера — доброкачественное состояние со снижением уровня активности УДФ-ГТ до 25–30% и периодической лёгкой ГБЕ (менее 85 мкмоль/л). Пик его регистрации наступает в **период полового созревания**. Помимо повышенного БР и **редких эпизодов желтухи**, других отклонений не обнаруживают. У новорождённых этот вариант полиморфизма гена *UGT1A1* может проявляться **затянувшейся неонатальной ГБЕ**²¹.

Особый случай неконъюгированной ГБЕ, этиология которой не ясна, —

желтуха грудного молока. У некоторых младенцев на естественном вскармливании она проявляется на 1–2-й неделе жизни, может сохраняться в течение 8–12 нед и **спонтанно проходит** даже без прекращения кормления. До констатации этого состояния следует исключить патологические причины **непрямой ГБЕ**. Если диагноз подтверждён, ребёнку **не отменяют материнское молоко** и не назначают лечение. Когда БР доходит до уровня, рекомендованного для фототерапии, используют её, а если концентрация превысит 342 мкмоль/л, целесообразно отлучение от груди на 24 ч²².

В поиске причин неонатальной ГБЕ важен тщательный сбор анамнеза, так как некоторые **материнские факторы** способствуют возникновению желтухи. К ним относят первую беременность, подростковый возраст и сахарный диабет будущей матери, сифилис во время гестации, кесарево сечение^{23,24}.

Существуют менее очевидные факторы, которые реже выясняют при сборе анамнеза, однако они также **могут способствовать** возникновению неонатальной ГБЕ. В числе таковых — загрязнение окружающего воздуха²⁵, злоупотребление матерью алкоголем²⁶ и положительный результат теста на SARS-CoV-2²⁷. Некоторые исследователи сообщают, что причиной желтухи новорождённых может стать **ко-тримоксазол**, назначенный на поздних сроках гестации или для лечения самого младенца²⁸.



Знание путей обмена БР, причин его нарушений, а также допустимых уровней и различий прямой и непрямой фракций позволяет определить этиологию неонатальной ГБЕ, вовремя назначить лечение, избежав **тяжёлых осложнений** и лишних манипуляций.

При выявлении желтухи важно грамотно проконсультировать родителей пациентов. В частности, если речь идёт о состоянии, которое не требует терапии, нужно разъяснить отсутствие назначений, чтобы снизить тревогу и предупредить необоснованное лечение, по сути, здорового ребёнка. **SP**

Литература и источники

1. Erlinger S. A history of research into the physiology of bile, from Hippocrates to molecular medicine // *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2022. Vol. 20. Suppl. 1. P. 33–44. [PMID: 36518787]
2. The papyrus Ebers. Ancient Egyptian medicine / Translator C.P. Bryan. London: Geoffrey Bles, 1930. 216 p.
3. De Vaan M. Etymological dictionary of Latin and the other Italic languages. Leiden: Brill, 2008. 826 p.
3. McDonagh A.F. An overview of bilirubin chemistry / Jaundice. Hepatology / Eds. C.A. Goretsky, M.M. Fisher. Vol. 2. Boston (MA.): Springer, 1975. P. 1–17.
4. Franchini M., Targher G., Lippi G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons? // *Adv. Clin. Chem.* 2010. Vol. 50. P. 47–63. [PMID: 20521440]
5. Vitek L., Schwertner H.A. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases // *Adv. Clin. Chem.* 2007. Vol. 43. P. 1–57. [PMID: 17249379]
6. Vitek L., Ostrow J.D. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15. №25. P. 2869–2883. [PMID: 19754364]
7. Jedlitschky G., Hoffmann U., Kroemer H.K. Structure and function of the MRP2 (ABCC2) protein and its role in drug disposition // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006. Vol. 2. №3. P. 351–366. [PMID: 16863439]
8. Nocentini A., Bonardi A., Pratesi S. et al. Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2022. Vol. 37. №1. P. 487–501. [PMID: 34986721]
9. Reddy D.K., Pandey S. Kernicterus / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32644546]
10. Dani C., Pratesi S., Mannaioni G., Gerace E. Neurotoxicity of unconjugated bilirubin in neonatal hypoxic-ischemic brain injury in vitro // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 659477. [PMID: 33959576]
11. Woodgate P., Jardine L.A. Neonatal jaundice: phototherapy // *BMJ Clin. Evid.* 2015. Vol. 2015. P. 0319. [PMID: 25998618]
12. Володин Н.Н., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва А.В. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорождённых с непрямой гипербилирубинемией: Клинические рекомендации // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017. №2 (16). С. 113–132.
13. Berska J., Bugajska J., Sztéfko K. Newborns bilirubin concentration determined by different methods in relation to hematocrit and albumin level // *J. Med. Biochem.* 2020. Vol. 39. №2. P. 171–177. [PMID: 33033449]
14. Ziberna L., Martelanc M., Franko M., Pasmonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 29240. [PMID: 27381978]
15. Dani C., Poggi C., Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants // *Free Radic. Res.* 2019. Vol. 53. №1. P. 2–7. [PMID: 29768941]
16. Allam A., Ravikiran S.R., Baliga B.S. et al. Effect of conventional and LED phototherapy on the antioxidant-oxidant status in preterm neonates with jaundice // *Indian Pediatr.* 2017. Vol. 54. №8. P. 644–646. [PMID: 28891476]
17. Vitek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. Vol. 672. P. 108062. [PMID: 31376369]
18. Tripathi N., Jialal I. Conjugated hyperbilirubinemia / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32965843]
19. Morais M.B., Machado M.V. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia: A narrative review // *United European Gastroenterol. J.* 2022. Vol. 10. №7. P. 745–753. [PMID: 35860851]
20. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler-Najjar syndrome / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32965842]
21. Strobl F., Theurich M.A. Prolonged jaundice in a premature breastfed infant with Gilbert's syndrome // *J. Hum. Lact.* 2024. Vol. 40. №2. P. 270–275. [PMID: 38334089]
22. Bratton S., Cantu R.M., Stern M. Breast milk jaundice / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [30726019]
23. Yu Y., Choi J., Lee M.H. et al. Maternal disease factors associated with neonatal jaundice: A case-control study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22. №1. P. 247. [PMID: 35331174]
24. Asaye S., Bekele M., Getachew A. et al. Hyperbilirubinemia and associated factors among neonates admitted to the neonatal care unit in Jimma medical center // *Clin. Med. Insights Pediatr.* 2023. Vol. 17. P. 11795565231193910. [PMID: 37641684]
25. Zhang L., Liu W., Hou K. et al. Air pollution exposure associates with increased risk of neonatal jaundice // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. №1. P. 3741. [PMID: 31431616]
26. Popova S., Dozet D., Temple V. et al. A population-based study on women who used alcohol during pregnancy and their neonates in Ontario, Canada // *Children (Basel)*. 2024. Vol. 11. №8. P. 993. [PMID: 39201928]
27. Norman M., Navér L., Söderling J. et al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes // *JAMA.* 2021. Vol. 325. №20. P. 2076–2086. [PMID: 33914014]
28. Thyagarajan B., Deshpande S.S. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: A review // *Drug Chem. Toxicol.* 2014. Vol. 37. №2. P. 121–129. [PMID: 24099411]