



[back-up]

Для библиографических ссылок

• Яцышина Д.В., Лёкий С.В. Обмен билирубина в организме и его нарушения. — Текст : электронный // StatusPraesens. Педиатрия. — 2025. — №2 (127). — С. 13–16. — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-ped/>.

StatusPraesens



© Юлиа / Контекстуал/stock

ОТХОД, ТОКСИН, ЛЕКАРСТВО

Обмен билирубина в организме и его нарушения



Авторы: Дарья Владимировна Яцышина, StatusPraesens (Москва), Сергей Витальевич Лёtkий, StatusPraesens (Екатеринбург)

Издревле жёлчи придавали **множество значений**. Её отождествляли с ядом и горечью, называли зеленью, а в древнеегипетском сборнике медицинских текстов — папирусе Эберса¹ — есть упоминание об использовании с лечебной целью в виде клизм. Со временем выяснилось, что характерный цвет жёлчи придаёт один из основных её компонентов — жёлто-красный пигмент **билирубин** (БР). В 1847 году Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) с коллегами выделили это вещество из сгустка крови, что можно считать началом изучения обмена БР в организме человека².

Понимание тонкостей обмена БР **крайне важно**. Клиницисту необходимо иметь представление, как образуется та или иная фракция, когда и до какого уровня возможно повышение БР, что считать за норму, а что относить к патологическим изменениям. Именно эти знания, сформированные ещё в студенческие годы, помогают вовремя определиться, с чем врач имеет дело: с так называемым пограничным состоянием новорождённого или с заболеванием гепатобилиарной системы*.

Предлагаем освежить в памяти некоторые нюансы метаболизма БР.

Отлаженный механизм

Примерно 15–20% БР — следствие неэффективного эритропоэза или катаболизма некоторых железосодержащих белков, тогда как основная часть (**80–85%**) — результат распада эритроцитов, в основном «стареющих» (окончание жизненного цикла клеток).

Микросомальный фермент гемоксигеназа превращает «отслуживший» эритроцитарный гем** в пигмент зелёного цвета биливердин, далее последний переходит под воздействием биливердинредуктазы в жёлтый БР³. Образованный из биливердина БР называют **непрямым** (свободным, неконъюгированным) — он гидрофобен, хорошо растворяется в липидах и в **высоких концентрациях** крайне токсичен для ЦНС. В плазме эта фракция БР циркулирует в связанной с альбумином форме, а в клетках печени освобождается от белкового переносчика и вступает в **процесс конъюгации**.

Конъюгация БР — реакция присоединения молекул **глюкуроновой кислоты**

* В одном из номеров SP приводил клинический случай поздней диагностики билиарной атрезии у младенца: Горяйнова А.Н. Желтухи новорождённых: дифференциальная диагностика // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2021. №4 (82). С. 39–45.

** Гемы — комплексные соединения, содержащие двухвалентное железо.

«Доро́гой не прямой»

В лаборатории для определения концентрации конъюгированного БР используют реактив — диазотированную сульфаниловую кислоту. Поскольку фракция БР взаимодействует с этим химическим веществом **медленно**, для ускорения добавляют акселератор (например, кофеин). Таким образом, сама реакция идёт не напрямую, а при участии **дополнительных веществ**. Имея это в виду, конъюгированный БР называют **непрямым**.

В отличие от свободной фракции, конъюгированный БР растворим в воде и **быстро реагирует** с диазотированной сульфаниловой кислотой. То есть его относят к прямореагирующим веществам, что, собственно, и отражено в названии — **прямой БР**¹².

с помощью фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ)⁴. Это делает БР **водорастворимым** и уменьшает токсичность из-за снижения возможности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Конъюгированный БР также называют связанным или **прямым**.

Большая часть прямого БР (97%) поступает из печени в жёлчь⁵ и с ней — в кишечник, где происходит превращение в стеркобилиноген и уробилиноген. Часть последнего попадает по портальной вене обратно в кровь и гепатоциты, а затем вновь выделяется с жёлчью в кишечник — цикличность такой **энтерогапатической циркуляции** составляет около 5—10 раз за сутки. Поскольку конъюгированный БР водорастворим, примерно 1% покидает организм с мочой: именно **производные БР** окрашивают её в жёлтый цвет. Стеркобилиноген кишечные микроорганизмы преобразуют в **стеркобилин**, который придаёт калу коричневую окраску.

Если много — яг

Суммарное количество прямой и непрямой фракций пигмента обозначают как «общий БР». У новорождённых его уровень относительно высок, но не должен превышать **256 мкмоль/л** для детей с гестационным возрастом более 35—36 нед и **171 мкмоль/л** для младенцев, рождённых ранее этого срока. К концу неонатального периода концентрация БР у большинства детей стабилизируется на той, какой она остаётся в дальнейшем. Справедливости ради необходимо отметить, что физиологические границы общего БР в плазме определены неточно⁶. В популяционных исследованиях можно встретить широкий диапазон — от 3,4 до 20,5 мкмоль/л, и эти значения принимают в большинстве стран за условные показатели нормы.

Прямой БР нетоксичен, поэтому его чрезмерно высокий уровень в крови сам по себе не несёт угрозы здоровью. Однако это не делает конъюгированную гипербилирубинемия (ГБЕ) безобидным состоянием — все риски связаны с вызвавшим её заболеванием. Что касается **непрямого БР**, то его повреждающее действие в современной литературе практически не рассматривают вне пределов неонатальной билирубиновой

энцефалопатии или «ядерной желтухи». Этими терминами обозначают тяжёлое состояние новорождённых, когда сывроточный уровень общего БР превышает 340 мкмоль/л при преобладании **пула непрямой фракции** (более 80%), а помимо желтухи в клинической картине есть симптомы острого поражения ЦНС (угнетение сознания, вынужденное положение тела, спастичность затылочных мышц, судороги и др.).

Токсичность **непрямого БР** обусловлена его способностью ингибировать работу мембранных белков-переносчиков, синтез нейротрансмиттеров, разобщать окислительное фосфорилирование в клетках нервной системы (до конца учёным пока так и не удалось распознать все механизмы повреждающего действия^{7,8}). Преодолевая гематоэнцефалический барьер, вещество проникает в базальные ганглии, мозжечок, гиппокамп, коленчатые тела, ядра черепных нервов — глазодвигательного, вестибулярного и кохлеарного⁹. Последствия такого воздействия варьируют **в широких пределах** — от задержки двигательного развития, снижения когнитивных функций, нарушения зрения и слуха до детского церебрального паралича и летального исхода.

У детей старше 1 мес жизни поражение нервной системы при ГБЕ возникает **редко** (речь не идёт о генетически обусловленных нарушениях). Во-первых, по мере «взросления» ребёнка способность альбумина связывать БР и, соответственно, удерживать его в сосудистом русле нарастает¹⁰. Во-вторых, созревают ферментные системы печени, что подразумевает улучшение конъюгации БР. Кроме того, есть предположения, что повреждающее действие БР зависит от степени развития нервной ткани¹¹, а значит, обратно связано с возрастом.

Найти отличия

Состояние, когда повышенный уровень БР не считают нарушением, — **физиологическая желтуха**. Она имеет чёткие клинико-лабораторные критерии и должна исчезнуть к 10-му дню жизни.

Для физиологической желтухи характерно¹⁰:

- удовлетворительное состояние младенца;
- возрастные размеры печени и селезёнки;
- отсутствие анемии или полицитемии;
- появление желтухи в возрасте более 24 ч жизни, её максимальная выраженность на 3—4-е сутки, при этом ладони и стопы не приобретают жёлтую окраску;
- нормальный, соответствующий возрасту цвет стула, обычная окраска мочи;
- концентрация общего БР не превышает **256 мкмоль/л**, а прямая фракция не поднимается выше **34 мкмоль/л**;
- быстрое уменьшение интенсивности и распространённости жёлтого окрашивания кожи после 4-х суток жизни.

В ряде случаев в течение 8—12 нед сохраняется **желтуха грудного молока**, которую также не считают патологической. Это конъюгированная ГБЕ, возникающая в первые недели жизни у некоторых младенцев на исключительно грудном вскармливании. Дети при этом хорошо прибавляют в весе, а значит, получают достаточно питания, они активны, и кроме желтухи нет никаких других настораживающих симптомов. Обычно повышение БР проходит **спонтанно** и не требует прекращения грудного вскармливания.

В остальных случаях желтуху нужно воспринимать в качестве нарушения и тщательно выяснять её происхождение. Верному началу поиска способствует знание соотношения фракций БР и анализ того, какая из них повышена. В норме у детей старше 1 мес доля непрямого БР — до 75%. В современных клинических условиях его сывороточный уровень могут вычислять косвенно: как разницу между общим и связанным, то есть в среднем абсолютное значение не превышает 16,5–17 мкмоль/л¹³.

Подозрение на увеличение доли **непрямого БР** должно возникнуть при сочетании желтухи с обычным цветом кала и мочи. Повышение уровня не прямой фракции в основном наблюдают при избыточном разрушении эритроцитов (гемолиз, полицитемия, обширные кровоизлияния). Другая причина — недостаточное связывания БР с глюкуроновой кислотой в результате **мутаций в гене UGT1A1**, кодирующем УДФГТ.

Выделяют три вида наследственной неконъюгированной ГБЕ — синдромы Криглера–Найяра (тип I и II [КН I, КН II]) и Жильбера. При КН I активность УДФГТ может полностью **отсутствовать**. До появления фототерапии и плазмафереза такие дети **рождались с выраженной желтухой**, а последующая энцефалопатия заканчивалась тяжёлыми неврологическими нарушениями и летальным исходом. Сегодня эти методы лечения позволяют избежать осложнений, однако их необходимо использовать **пожизненно**. Радикальное решение — трансплантация печени¹⁴.

При КН II активность УДФГТ **сохранена частично**. Степень желтухи умеренная, уровень БР не превышает 350 мкмоль/л, а энцефалопатия крайне редка. Пациенты, в отличие от имеющих КН I, позитивно реагируют на **терапию фенобарбиталом**.

Синдром Жильбера — доброкачественное состояние со снижением активности УДФГТ до 25–30% и периодической лёгкой ГБЕ (общий БР менее 85 мкмоль/л), причём манифестацию обычно наблюдают **в период полового созревания**. Помимо повышенного БР и редких эпизодов желтухи, других отклонений не обнаруживают. У новорождённых подобный вариант полиморфизма гена *UGT1A1* может проявляться **затянувшейся неонатальной ГБЕ**¹⁵.

[При конъюгированной ГБЕ доля прямого БР от 25% и выше, его концентрация более 5–6 мкмоль/л, а желтуха сочетается с тёмным цветом мочи и обесцвеченным или фрагментарно окрашенным калом.]

Конъюгированную ГБЕ диагностируют, если доля прямого БР составляет от 25% и выше или его концентрация — более 5–6 мкмоль/л¹⁶. В этой ситуации желтуха сочетается с тёмным цветом мочи и обесцвеченным калом (или фрагментарно окрашенным). Обычно такое состояние — результат гепатитов любой этиологии или холестаза как вне-, так и внутрипечёчного¹⁷. Иногда рост уровня БР может быть вызван **усилением реабсорбции пигмента в ЖКТ** при непроходимости кишечника (пилоростеноз, болезнь Гиршпрунга и др.).

Известны два вида **наследственной конъюгированной ГБЕ** — синдромы Дубина–Джонсона и Ротора. При них доля связанного БР составляет более 50%. Заболевания обусловлены затруднением выведения прямой фракции БР из печени по причине дефекта АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцитов. Такие состояния также называют **энзимопатической желтухой**. В большинстве случаев кроме повышения уровня пигмента, редких незначительных болей в животе и усталости других симптомов нет. Впрочем, иногда пациенты всё же отмечают боли в правом подреберье (вплоть до колик), диарею и кожный зуд. Синдромы Дубина–Джонсона и Ротора не требуют лечения, однако у таких детей есть риск нарушения метаболизма и **фармакокинетики многих препаратов** из-за участия в этом процессе белков-переносчиков, расположенных на мембранах гепатоцитов¹⁸.

восстанавливает пероксидазы. Действуя синергично с глутатионом, **незначительно повышенный БР** имеет цитопротекторные свойства, для него описано также гормоноподобное действие и улучшение эндотелиальных функций¹⁹.

Согласно результатам исследований, умеренно повышенные уровни БР ассоциированы со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний²⁰, болезни Альцгеймера²¹, сахарного диабета, респираторных расстройств, рака, метаболического синдрома и ожирения²². Кроме того, в экспериментах продемонстрирован иммуносупрессивный эффект — индукция системы биливердин/БР снижает эпизоды острого и хронического отторжения при трансплантации органов²³.

Однако в контексте ГБЕ новорождённых значение БР в «балансировке» окислительных реакций дискуссионно²⁴. Есть доказательства, что **высокие уровни пигмента** могут быть связаны, наоборот, с увеличением **окислительного стресса** как у доношенных, так и у недоношенных. В то же время некоторые исследователи допускают, что это обусловлено высвобождением железа из гема при разрушении эритроцитов или прооксидантным эффектом фототерапии, применяемой при желтухе новорождённых²⁵.



Сегодня БР уже **не считают** просто токсичным отходом жизнедеятельности — у него обнаружены полезные свойства, а умеренно повышенный уровень, возможно, даёт некоторые преимущества для здоровья. Знание путей обмена и не прямой фракций этого пигмента помогает выявить этиологию ГБЕ, вовремя назначить (или не назначить без необходимости) лечение, избежав **тяжёлых осложнений** и лишних манипуляций. **SP**

Ценный ресурс

Опасность **очень высокой** концентрации БР (особенно его не прямой фракции) несомненна. Однако его умеренно повышенный сывороточный уровень способен принести определённую пользу — этому есть достаточно подтверждений. Пигмент эффективно поглощает нестабильный кислород, реагирует с супероксидами и пероксильными радикалами,

Литература и источники

1. The papyrus Ebers. Ancient Egyptian medicine / Translator C.P. Bryan. London: Geoffrey Bles, 1930. 216 p.
2. McDonagh A.F. An overview of bilirubin chemistry / Eds. C.A. Goresky, M.M. Fisher. Jaundice. Hepatology. Vol. 2. Boston (MA.): Springer, 1975. P. 1–17.
3. 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]
4. 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]
5. 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]
6. 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]
7. 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]
8. Polin R., Abman S.H., Rowitch D.H., Benitz W. Fetal and neonatal physiology. 6th ed. Amsterdam. 2040 p.
9. Reddy D.K., Pandey S. Kernicterus / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32644546]
10. Дегтярёва А.В., Дегтярёв Д.Н., Голубцова Ю.М. Гемолитические желтухи у новорождённых детей: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 80 с.
11. Wu C., Jin Y., Cui Y. et al. Effects of bilirubin on the development and electrical activity of neural circuits // *Front. Cell. Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1136250. [PMID: 37025700]
12. Кишкун А.А. Лабораторные исследования в неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 592 с.
13. Iwatani S., Nakamura H., Kurokawa D. et al. Fluorescent protein-based detection of unconjugated bilirubin in newborn serum // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 28489. [PMID: 27324682]
14. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler–Najjar syndrome / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32965842]
15. 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]
16. Lala V., Zubair M., Minter D.A. Liver function tests / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2025. [PMID: 29494096]
17. Tripathi N., Jialal I. Conjugated hyperbilirubinemia / StatPearls. Treasure Island (FL.): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 32965843]
18. 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]
19. Ziberna L., Martelanc M., Franko M., Passamonti S. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 29240. [PMID: 27381978]
20. Hinds T.D. Jr., Stec D.E. Bilirubin safeguards cardiorenal and metabolic diseases: a protective role in health // *Curr. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 21. №11. P. 87. [PMID: 31599366]
21. Zhong X., Liao Y., Chen X. et al. Abnormal serum bilirubin/albumin concentrations in dementia patients with Aβ deposition and the benefit of intravenous albumin infusion for Alzheimer's disease treatment // *Front. Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 859. [PMID: 33013289]
22. DiNicolantonio J.J., McCarty M.F., O'Keefe J.H. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications // *Open Heart.* 2018. Vol. 5. №2. P. e000914. [PMID: 30364545]
23. Spetzler V., Goldaracena N., Kathis J.M. et al. Elevated preoperative serum bilirubin improves reperfusion injury and survival postliver transplantation // *Transplant. Direct.* 2017. Vol. 3. №8. P. e187. [PMID: 28795139]
24. 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]
25. Allam A., Ravikiran S.R., Baliga B.S. et al. Effect of conventional and LED phototherapy on the antioxidant status in preterm neonates with jaundice // *Indian Pediatr.* 2017. Vol. 54. №8. P. 644–646. [PMID: 28891476]