

# Мария Прашнова

к.м.н., гастроэнтеролог–гепатолог,  
главный врач Клиники Эксперт,  
доцент Санкт–Петербургского  
Государственного Университета

*Нескучные, понятные и  
современные  
представления об обмене  
билирубина. Его роли в  
защите и повреждении  
человеческого организма  
при наследственных  
негемолитических  
гипербилирубинемиях,  
наиболее известной из  
которых является  
Синдром Жильбера*

## Билирубин и наследственные негемолитические желтухи

Санкт-Петербург

2024

*Посвящается Людмиле Константиновне Пальговой*

*Учителю не только в профессии, но в жизни.*

*Прекрасной женщине*

*И большой утрате...*

<b>Глава 1. Билирубин великий и ужасный?</b>	<b>4</b>
<i>Факты о билирубине</i>	<b>4</b>
<i>Обмен билирубина</i>	<b>5</b>
<i>Биология билирубина – эволюционная перспектива?</i>	<b>8</b>
<i>Две стороны медали</i>	<b>9</b>
<i>Клиническая ценность циркулирующего билирубина</i>	<b>10</b>
<i>Факторы, способствующие гипербилирубинемии</i>	<b>11</b>
Скорость катаболизма эритроцитов и гема	11
Всасывание билирубина из кишечника	13
Обработка билирубина в печени	13
Небилиарный транспорт билирубина из крови в кишечник	14
<b>Глава 2. Наследственные негемолитические гипербилирубинемии</b>	<b>15</b>
<i>Неконъюгированные наследственные негемолитические желтухи. Когда преобладает непрямой билирубин</i>	<b>16</b>
1. Нарушение поглощения неконъюгированного билирубина. Когда это не синдром Жильбера	16
2. Дефект конъюгации билирубина. Синдром Жильбера	17
Что происходит при синдроме Жильбера и почему гнать желчь бесполезно – объяснение «на пальцах»	19
3. Дефект конъюгации билирубина. Синдром Криглера–Найяра. Когда билирубин действительно токсичен для мозга	20
Генная терапия синдромом Криглера–Найяра	26
4. Неонатальная гипербилирубинемия и желтуха грудного молока	27
<i>Конъюгированные наследственные желтухи. Когда преобладает прямой билирубин. Синдром Ротора и синдром Дубина–Джонсона</i>	<b>29</b>
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	32
Желтуха за счет прямого билирубина – как различить синдром Ротора и синдром Дубина–Джонсона?	34
<i>О сложностях обмена лекарственных препаратов. Глюкуронидация</i>	<b>36</b>

# Глава 1. Билирубин великий и ужасный?

На каждые 1000 взрослых у 1,5 будет наблюдаться желтуха. Дифференциальный диагноз обширен и отражает сложный метаболизм билирубина. 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.

## Факты о билирубине

**1. Это конечный продукт распада (катаболизма) гемоглобина.** В среднем наш 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](#) и [рис.2](#)). Оставшиеся 20% билирубина образуется в результате оборота различных гемсодержащих белков, обнаруженных в других тканях, прежде всего в печени и мышцах. Эти белки включают миоглобин, цитохромы, каталазу, пероксидазу и триптофанпирролазу.

**2. Это 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