

М.Б. Щербинина, д.м.н. профессор кафедри гастроентерології і терапії факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

Низкий уровень билирубина крови: возможное диагностическое и прогностическое значение

Желчный пигмент билирубин общепринято рассматривать как конечный продукт катаболизма гема, обладающий токсическими свойствами. Во врачебной практике широко используют количественную оценку повышения уровня билирубина в сыворотке крови и соотношений его фракций для проведения дифференциальной диагностики желтухи. Вместе с тем за последние годы появилось немало исследований, показавших, что и снижение концентрации билирубина крови имеет клиническое значение.

Возрастающий интерес к этой проблеме связан с новым представлением о возможной физиологической роли билирубина. Считают, что циркулирующий билирубин осуществляет защиту тканей организма человека от перекисного окисления органических соединений, прежде всего липидов. Механизмы, вызывающие этот феномен, вероятно, многообразны. На сегодняшний день они полностью не изучены. Однако в экспериментах на животных получены факты, подтверждающие, что билирубин является одним из эндогенных антиоксидантов наряду с их главными представителями — супероксиддисмутазой, системой глутатиона, каталазой. Так, окислительные метаболиты билирубина исследовали у крыс на фоне применения эндотоксина для блокирования эффекта аскорбиновой кислоты, участвующей в реакции антиоксидации. При введении в рацион крыс аскорбиновой кислоты отмечено уменьшение образования окислительных метаболитов билирубина и снижение в клетках печени содержания mRNA гемоксигеназы, первоначально стимулированной эндотоксином [1]. Таким образом, билирубин разделяет с аскорбиновой кислотой защитную функцию при окислительном стрессе. Подобные результаты получены и в других экспериментальных моделях образования радикалов кислорода: ишемической реперфузии печени крыс [2], на сердце свиньи при создании кардиальной ишемии [3], у крыс, подвергнутых гипероксии [4], а также при изучении сосудистого повреждения в условиях эмболии сонной артерии крыс [5] и др.

Клинические данные также привели к заключению, что образование билирубина входит в механизмы антиоксидантной защиты, и что циркуляция в крови более высоких концентраций билирубина может обеспечивать защиту различных тканей от повреждающего действия свободных радикалов [6, 7]. Известно, что процессы образования свободного кислорода и перекисных радикалов имеют место при многочисленных патологических состояниях, например атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС), различных воспалительных процессах и др. Таким образом, уровень содержания билирубина крови может оказаться значимым маркером для оценки общего антиоксидантного статуса организма человека, прогнозирования возникновения или особенностей течения заболеваний определенных групп.

Для понимания сущности проблемы мы позволим себе напомнить читателю некоторые общеизвестные сведения о метаболизме билирубина (рис.). Кроме того, необходимо обратить внимание, что на территории постсоветского пространства нормой содержания билирубина крови принят физиологический диапазон от 8,5 до 20,5 мкмоль/л [8], в международной практике — от 3,4 до 22,2 мкмоль/л [9]. Поэтому в зарубежной медицинской литературе нет понятия «гипобилирубинемия», а используются такие обозначения как «низкий билирубин», «низкая концентрация билирубина сыворотки крови» и т.п., при этом обычно имеют в виду значения показателя ниже 7-8 мкмоль/л.

Метаболизм билирубина

Билирубин является основным желчным пигментом в организме человека. Примерно 80% билирубина крови образуется при распаде отживших эритроцитов (из 1 г гемоглобина образуется 36,2 мг билирубина, за сутки — 250-350 мг). Остальные 15-20% возникают из других источников, в частности вследствие разрушения созревающих клеток эритроидного ростка в костном мозге при неэффективном эритропоэзе, при распаде различных гемосодержащих белков, например микросомальных ферментов печени, других гемосодержащих ферментов и миоглобина. Гем, освобожденный при распаде гемоглобина эритроцитов и гемопротеинов, окисляется, теряет атом железа и превращается в биливердин, который в последующем восстанавливается в билирубин. В образовании билирубина из гема участвуют ферментные системы, представленные как в макрофагах мононуклеарной фагоцитарной (макрофагической) системы селезенки, печени и костного мозга, так и в клетках периферических тканей [10]. Это — микросомальная гемоксигеназа и цитозольная биливердинредуктаза.

Попадая в кровь, непрямой билирубин (син.: свободный, неконъюгированный), на долю которого приходится около 75-80% общего количества билирубина, прочно соединяется с альбумином, что предохраняет ткани организма от токсичности билирубина. Анионы некоторых

лекарственных веществ, например сульфаниламидов и салицилатов, конкурируют с билирубином за связывание с альбумином, а это может приводить к выходу билирубина в ткани.

Обезвреживание непрямого билирубина происходит в гепатоцитах путем присоединения глюкуроновой кислоты с участием глюкуронилтрансферазы. В результате образуется прямой билирубин (син.: связанный, конъюгированный, билирубинглюкуронид) — индифферентное водорастворимое соединение, которое легко проходит через клеточную мембрану, подвергается фильтрации почками и выделяется с мочой.

Гепатоциты обладают также способностью выделять билирубин с желчью. Содержание билирубина в желчи составляет около 0,3%, при этом он присутствует и в свободной форме, и в виде соединений с глюкуроновой кислотой. Билирубин придает желчи зеленовато-желтый оттенок. Из-за плохой растворимости в воде непрямой билирубин в желчном пузыре может выпадать в осадок в виде билирубината кальция, участвуя в камнеобразовании.

Попадая с желчью в кишечник, билирубин не включается в энтерогепатическую циркуляцию и под влиянием бактериальных ферментов в толстой кишке превращается в стеркобилин и уробилин, которые экскретируются с калом. Около 1% уробилиногена подвергается всасыванию и выделяется в последующем печенью или почками.



М.Б. Щербинина

Низкий уровень билирубина крови как фактор риска ишемической болезни сердца

В 1994 г. Schwertner et al. [11] впервые установили обратную корреляцию между диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС) и уровнем общего билирубина крови. При этом важно подчеркнуть, что наличие ИБС ассоциировалось с показателями билирубина крови ниже физиологической нормы. Несколько позже Hopkins et al. [12] отметили, что у пациентов с ранней семейной ИБС общий билирубин крови в среднем соответствовал интервалу $8,9 \pm 6,1$ мкмоль/л по сравнению с $12,4 \pm 8,1$ мкмоль/л у здоровых людей.

Одно из наиболее значительных исследований, посвященных возможной связи гипобилирубинемии с увеличением риска ИБС, было проведено Breimer et al. [13]. Среди 7685 мужчин-англичан среднего возраста в течение 11,5 года было зарегистрировано 737 случаев ИБС. Breimer et al. выявили U-образную связь между уровнем общего билирубина крови и сердечно-сосудистым риском. Низкий уровень билирубина крови ассоциировался с рядом факторов риска ИБС, в частности курением, высокой концентрацией в крови липопротеинов низкой плотности (β -липопротеинов), низким показателем объема форсированного выдоха за 1с и низким уровнем сывороточного альбумина. Значение установленных U-образных отношений не ясно. Отмечено, что они сохранялись даже после коррекции нескольких

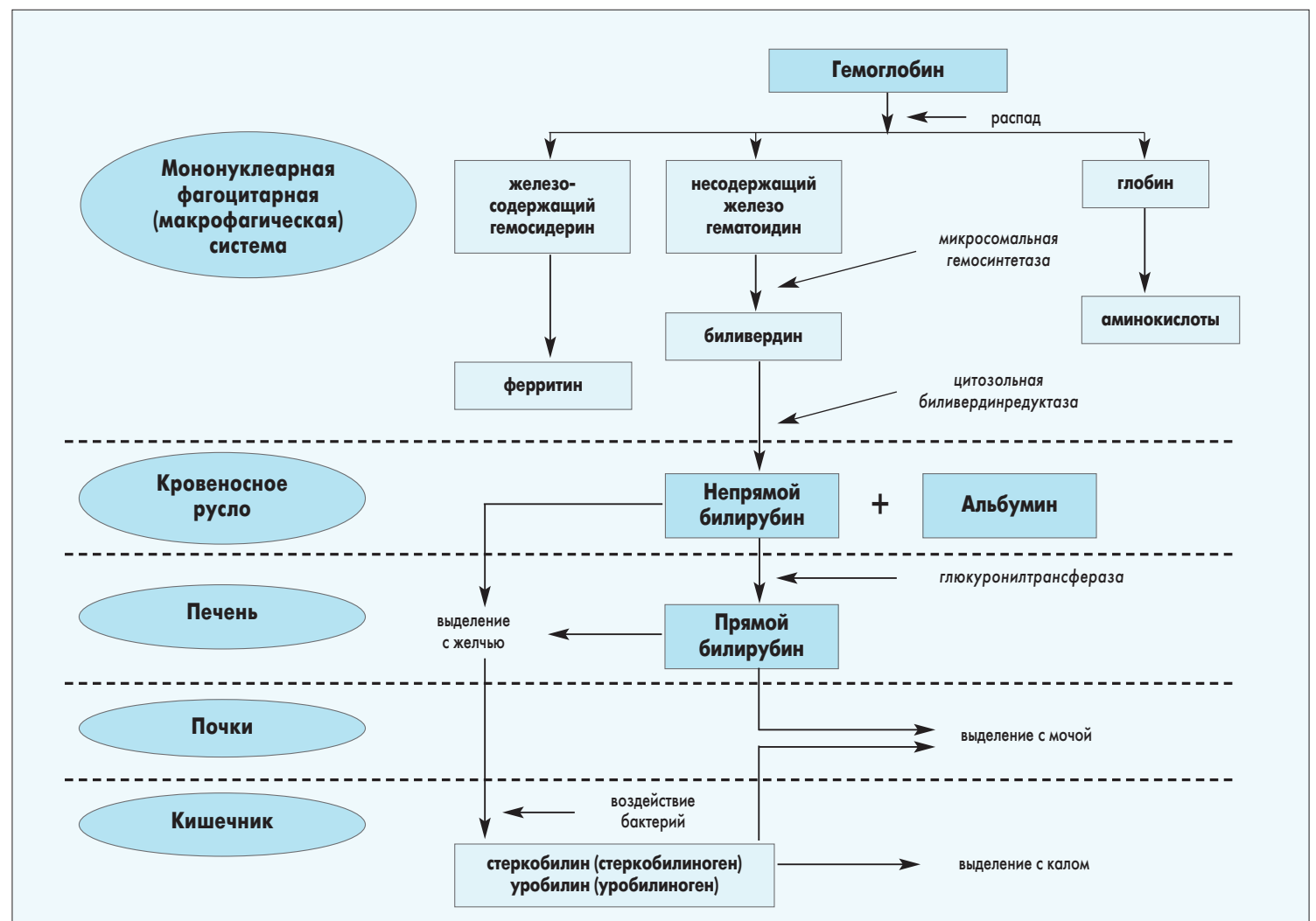


Рис. Метаболизм билирубина

факторов риска. При показателях общего билирубина в среднем диапазоне 8-9 мкмоль/л по сравнению с самым низким интервалом распределения <7 мкмоль/л наблюдается снижение относительного риска ИБС на 30% (RR=0,68, 95% доверительные интервалы 0,51-0,89). На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что низкий уровень билирубина крови увеличивает риск возникновения ИБС [13].

В последующие годы было подтверждено наличие обратной корреляции содержания общего билирубина крови с факторами риска ИБС, указанными в исследовании Вреймер et al. [13], а также сахарным диабетом и ожирением [14]. Кроме того, уровень общего билирубина крови прямо коррелировал с фактором, предотвращающим развитие ИБС – уровнем в крови липопротеинов высокой плотности (α -липопротеинов). Показано, что эти зависимости сохранялись даже после исключения при расчетах таких известных факторов риска ИБС, как возраст, высокое содержание холестерина и липопротеинов низкой плотности (β -липопротеинов), курение и систолическое артериальное давление [14]. Полученные результаты, а также наличие обратной корреляции между уровнем общего билирубина крови и заболеваемостью ИБС, позволили высказать предположение, что низкий уровень билирубина крови является независимым фактором риска ИБС. Вскоре это было подтверждено Hunt et al., которые описали генетические варианты, связанные с более низким, чем у здоровых лиц, уровнем общего билирубина крови у индивидов с ранней семейной ИБС [15]. В дальнейшем генетические исследования были успешно продолжены Kronenberg et al. [16].

В ряде работ обсуждаются гендерные особенности содержания билирубина. Высказано мнение, что зависимость между концентрацией билирубина сыворотки крови и ИБС ограничена только пациентами мужского пола [17-19]. Так, показано сокращение на 40% распространенности ИБС у мужчин, но не у женщин, со значениями билирубина более 8 мкмоль/л независимо от других факторов риска [17]. Более низкий билирубин сыворотки у женщин может отражать влияние эстрогенов, потенциальный противовоспалительный эффект которых, вероятнее всего, перевешивает положительное действие билирубина. Однако этот вопрос еще малоизучен.

Один из механизмов антиатерогенного действия билирубина объясняют его способностью препятствовать окислению липидов, прежде всего липопротеинов высокой плотности (α -липопротеинов) [11], предполагая таким образом защиту от атерогенеза. В качестве другого кардиопротективного механизма уровень билирубина в крови рассматривают как отражение повышения активности гемоксигеназы, с чем связано увеличение элиминации гема и/или возрастание продукции оксида углерода (СО), железа и ферритина. Изменение концентрации любого из этих метаболитов оказывает влияние на течение атеросклеротических процессов [20]. Так, опосредованное гемоксигеназой разрушение гема уменьшает степень вызываемого им токсического повреждения клеток. СО является активным сосудорасширяющим соединением, участвующим в регуляции вазомоторного тонуса, агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [20]. Благодаря активности гемоксигеназы регулируется содержание железа в крови и тканях [11]. В эксперименте у мышей с функциональной недостаточностью этого фермента возникает анемия, обусловленная низкими концентрациями железа в крови и его накоплением в клетках печени и почек с последующим развитием хронического воспаления из-за окислительного повреждения тканей [21]. Активация гемоксигеназы приводит к увеличению количества ферритина [22], который связывает железо, обеспечивая защиту

эндотелиальных клеток сосудов от перексидации.

Пока не определено, какая из фракций билирубина обладает кардиопротективными свойствами и способствует уменьшению риска развития ИБС. При физиологических условиях в крови преобладает непрямой билирубин. Однако неизвестно, как влияют ацидоз, степень гемолиза, концентрация лекарств, которые вытесняют билирубин из комплекса с альбумином, и другие патологические состояния на содержание непрямого билирубина в крови. Кроме того, при тканевой гипоксии изменения целостности клеточных мембран могут модулировать их транспортную способность для билирубина.

Низкий уровень билирубина крови и сезонная депрессия

Первое изучение в этом направлении проведено Dan and Oren [23]. Сезонное эмоциональное расстройство (депрессия) встречается у 1 из 10 человек в северных штатах США, преимущественно у женщин. В отличие от других форм депрессии эмоциональные изменения в виде апатии, слабости и необъяснимого желания употреблять больше сладкого появляются при наступлении зимы.

Оказалось, что люди, страдающие этой патологией, имеют низкий уровень билирубина в крови, особенно в ночное время. Считают, что это может быть ключом к пониманию причин развития заболевания. При проведении таким пациентам светолечения в течение двух недель отмечено уменьшение выраженности депрессивных симптомов и увеличение уровня билирубина в крови в ночное время. Однако за такой период времени лечения не удалось достигнуть содержания билирубина в крови, соответствующего физиологической норме.

Известно, что билирубин имеет циркадный ритм циркуляции в крови: его содержание постепенно увеличивается в течение ночи и уменьшается в течение дня. Предполагают, что роль билирубина связана с его участием в антиоксидантных процессах, направленных на защиту проводящих нервных путей и нервных центров, регулирующих настроение. Исследования, планируемые в дальнейшем, должны определить является ли гипобилирубинемия непосредственной причиной сезонной депрессии или же способствует развитию этого состояния, являясь маркером данного заболевания.

Низкий уровень билирубина крови при заболеваниях, сопровождающихся анемией негемолитического характера

Следует обратить особое внимание на гипобилирубинемия, обусловленную анемией негемолитического характера. В норме, как указывалось выше, уровень общего билирубина крови отражает процессы разрушения гемоглобина и гемопротеинов с последующими превращениями гема в обмене веществ. В случае анемии негемолитического характера концентрация билирубина в крови снижается из-за малого содержания эритроцитов и, соответственно, уменьшения их разрушения. Это наблюдается при хронической почечной недостаточности, туберкулезной интоксикации, остром лейкозе, апластической анемии и т. п.

При количественной оценке билирубинемии необходимо помнить, что у женщин количество эритроцитов меньше, чем у мужчин, поэтому обычно женщины имеют и более низкие показатели общего билирубина крови. Также известно, что концентрация билирубина крови и среди здоровых, и среди больных лиц африканского происхождения ниже, чем у европейцев [24].

Низкий уровень билирубина крови при других заболеваниях

При наблюдении пациентов с аденокарциномой печени получены данные о связи низких показателей билирубина крови с высокой операбельностью

больных [25]. Низкие показатели билирубина крови указывали на более благоприятный прогноз после хирургического лечения, чем при регистрации до операции гипербилирубинемии. Вероятно, это можно объяснить сохранением функционального участия печени в пигментном обмене.

Установлено, что у детей, страдающих некротическим энтероколитом, бронхопальмональной дисплазией, при мозговом внутривенном кровоизлиянии, ретинопатии недоношенных новорожденных уровень билирубина в крови ниже, чем у здоровых [26]. Кроме того, выявлена прямая корреляция между концентрацией билирубина в крови и общим антиоксидантным статусом у недоношенных новорожденных [27].

Роль билирубина при этих заболеваниях в большинстве случаев объясняется также с позиций его антиоксидантных свойств, однако существует мнение о влиянии билирубина за счет участия в иммунных реакциях и воспалительных процессах. Опубликованы данные, что билирубин и биливердин *in vitro* ингибируют комплементзависимые реакции. Кроме того, биливердин устраняет проявления анафилаксии Forssman у морских свинок. Эти результаты послужили основой предположения, что желчные пигменты являются эндогенными тканевыми протекторами благодаря их антикомплемментарной активности [28]. Корреляция между метаболизмом билирубина и воспалительными процессами установлена и в исследованиях, показавших, что высокая активность гемоксигеназы обеспечивает более быстрое разрешение воспаления и, наоборот, воспалительные реакции набирают силу при недостаточной функции этого фермента [29].

Низкий уровень билирубина крови и визуальная оценка возраста человека

Проведено исследование по выявлению факторов, при которых люди выглядят старше своего биологического возраста [30]. Для мужчин определяющее значение имели наличие седины, лысины и симптома *arcus senilis*, а также высокие концентрации общего холестерина крови ($p=0,03$) и гемоглобина ($p<0,01$).

У женщин, выглядевших старше своих лет, кроме седины, установлена положительная корреляция с увеличением скорости оседания эритроцитов и низкий уровень общего билирубина крови ($p=0,012$). В этой связи актуально сообщение Chan-Yeung et al. [31] о значительном снижении уровня общего билирубина крови у женщин, которые курят.

Заключение

Научные публикации, приведенные в обзоре, позволяют пересмотреть укоренившиеся взгляды на физиологическое значение билирубина. По всей видимости, низкие концентрации билирубина крови вовсе не являются главным причинным фактором развития ИБС или других заболеваний и патологических состояний. Скорее всего, низкий билирубин представляет собой результат повышенной окислительной активности, приводящей к избыточному потреблению эндогенных антиоксидантов у предрасположенных лиц. Учитывая, что исследования в этом направлении успешно развиваются, более конкретные данные могут быть получены в ближайшее время.

Мы надеемся, что эта статья найдет отклик среди практических врачей, и, оценивая показатели биохимических исследований, их взгляд будет задерживаться не только на высоких, но и на низких показателях уровня билирубина крови, заставляя задуматься о возможных причинах.

Литература

1. Yamaguchi T., Horio F., Hashizume T. et al. Bilirubin is oxidized in rats treated with endotoxin and acts as a physiological antioxidant synergistically with ascorbic acid *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 214: 11-19.

2. Yamaguchi T., Terakado M., Horio F. et al. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperfusion of rat liver and induction of heme oxygenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 223: 129-135.
3. Sharma H.S., Das D.K., Vedrou P.D. Enhanced expression and localization of heme oxygenase-1 during recovery phase of porcine stunned myocardium. *Mol. Cell. Biochem.* 1999; 196: 133-139.
4. Dennerly P.A., McDonagh A.F., Spitz D.R. et al. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 19: 395-404.
5. Aizawa T., Ishizaka N., Taguchi J. et al. Balloon injury does not induce heme oxygenase-1 expression, but administration of heme inhibits neointimal formation in balloon-injured rat carotid artery. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 261: 302-307.
6. Mayer M. Association of Serum Bilirubin Concentration with Risk of Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry*. 2000; 46: 1723-1727.
7. Gullu H., Erdogan D., Tok D. et al. High Serum Bilirubin Concentrations Preserve Coronary Flow Reserve and Coronary Microvascular Functions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25: 2289-2292.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. – М.: Мед., 1987.
9. Терапия: пер. с англ. доп. // гл.ред А.Г. Чучалин – М.: ГЭОТАР, 1996.
10. Yamaguchi T., Komoda Y., Nakajima H. Biliverdin IX-reductase and biliverdin IX β -reductase from human liver. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 24343-24348.
11. Schwertner H.A., Jackson W.G., Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease // *Clin. Chem.* – 1994. – 40. – P. 18-23.
12. Hopkins P.N., Wu L.L., Hunt S.C. et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 250-255.
13. Breimer L.H., Wannamethee G., Ebrahim S. et al. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin. Chem.* 1995; 41: 1504-1508.
14. Schwertner H.A. Association of smoking and low serum bilirubin antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*. 1998; 136: 383-387.
15. Hunt S.C., Wu L.L., Hopkins P.N. et al. Evidence for a major gene elevating serum bilirubin concentration in Utah pedigrees. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 912-917.
16. Kronenberg F., Coon H., Gutin A. SCA genome scan for loci influencing anti-atherogenic serum bilirubin levels. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(9): 539-546.
17. Endler G., Hamwi A., Sunder R. et al. Is Low Serum Bilirubin an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Men but Not in Women? *Clinical Chemistry*. 2003; 49: 1201-1204.
18. Djousse L., Levy D., Cupples L.A. et al. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1196-1200.
19. Hunt S.C., Kronenberg F., Eckfeldt J.H. et al. Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 747-754.
20. Siow R.C., Sato H., Mann G.E. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovasc. Res.* 1999; 41: 385-394.
21. Poss K.D., Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 10925-10930.
22. Balla G., Jacob H.S., Balla J. et al. Ferritin: a cryoprotective antioxidant stratagem of endothelium. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 18148-18153.
23. Dan A., Oren M.D. Seasonal Affective Disorder and Low Bilirubin Levels. *Society of Biological Psychiatry*. 2002; 18: 244-246.
24. Carmel R. Racial differences in serum total bilirubin levels in health and in disease (pernicious anemia). *JAMA*. 1985; 253: 3416-3423.
25. Yeh C.N., Jan Y.Y., Chen M.F. Adenosquamous carcinoma of the liver: clinicopathologic study of 10 surgically treated cases. *World J. Surg.* 2003; 27(2): 168-172.
26. Hegyi T., Goldie E., Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical disease of the preterm infant. *J. Perinatol.* 1994; 14: 296-300.
27. Hammerman C., Goldstein R., Kaplan M. et al. Bilirubin in the premature: toxic waste or natural defense? *Clin. Chem.* 1998; 44: 2551-2553.
28. Nakagami T., Toyomura K., Kinoshita T. et al. A beneficial role of bile pigments as an endogenous tissue protector: anti-complement effects of biliverdin and conjugated bilirubin. *Biochim. Biophys. Acta*. 1993; 1158: 189-193.
29. Willis D., Moore A.R., Frederik R. et al. Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response. *Nat. Med.* 1996; 2: 87-90.
30. Bulpitt C.J., Markowe H.L.J., Shipley M.J. Why do some people look older than they should? *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 578-581.
31. Chan-Yeung M., Ferreira P., Frohlich J. The effect of age, smoking and alcohol on routine laboratory tests. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981; 75: 320-326.