

METABOLISMUS BILIRUBINU A ZPŮSOBY ELIMINACE JEHO TOXICITY

LIBOR VÍTEK^a, LUCIE SEDLÁČKOVÁ^b,
PAVEL BRANNÝ^c a TOMÁŠ RUML^{b,*}

^aÚstav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky a IV. Interní klinika, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, ^bÚstav biochemie a mikrobiologie a Centrum integrované genomiky, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cMikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

e-mail: vitek@cesnet.cz, luciesedlackova@hotmail.com, branny@biomed.cas.cz, tomas.ruml@vscht.cz

Došlo dne 25.IV.2002

Klíčová slova: bilirubin, novorozenecká žloutenka, hyperbilirubinémie, Crigler-Najjarův syndrom, enterohepatální cirkulace bilirubinu, enterosystémová cirkulace bilirubinu, střevní mikroflóra, kolonizace

Obsah

1. Úvod
2. Fyzikálně-chemické vlastnosti bilirubinu
3. Metabolismus bilirubinu
4. Nekonjugované hyperbilirubinémie
5. Závěr

1. Úvod

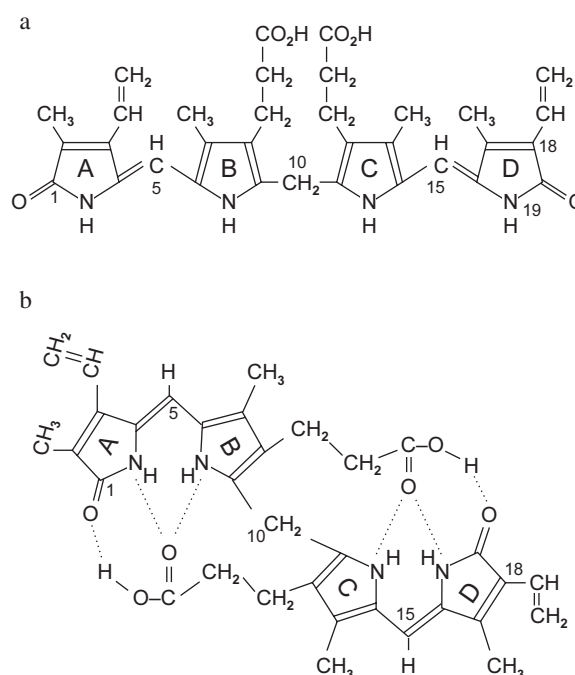
Bilirubin je hlavní organický produkt katabolismu hemu v systémové cirkulaci a jeho produkce, metabolismus i vylučování jsou udržovány v rovnováze. Při narušení této rovnováhy dochází k akumulaci bilirubinu v séru a hovoříme o tzv. hyperbilirubinémii. Ačkoli mírná elevace hladin bilirubinu v séru má v důsledku jeho silných antioxidačních vlastností pro organismus protektivní charakter¹, dochází při překročení určité hladiny bilirubinu v séru k nebezpečí rozvoje toxických účinků zejména v oblasti centrálního nervového systému². Tímto nebezpečím jsou ohroženi především jedinci s novorozeneckou hyperbilirubinémií a dále pak pacienti s těžkými vrozenými nekonjugovanými hyperbilirubinémiemi. Aby bylo možno dokonale pochopit patogenezi těchto onemocnění, je nutné připomenout některá základní fakta týkající se fyzikálně-chemických vlastností bilirubinu a jeho metabolismu.

2. Fyzikálně-chemické vlastnosti bilirubinu

Nekonjugovaný bilirubin je lineární tetrapyrrolový pigment nepolárního charakteru. Přirozeně se vyskytující bilirubin

je označován jako bilirubin IX α (4Z,15Z) (obr. 1a), což vyjadřuje, že vzniká z isomeru IX protoporphyrinu, který se nachází v hemu a hemoproteinech, a to štěpením α -methinového můstku porfyrinového makrocyklu s dvojnými vazbami v poloze 4 a 15 v konfiguraci Z (obr. 1b) (cit.³). Tato struktura a konfigurace umožňuje vznik vodíkových vazeb mezi postranním řetězcem tvořeným kyselinou propionovou na kruhu B a polárními skupinami na kruhu D a mezi postranním řetězcem tvořeným kyselinou propionovou na kruhu C a polárními skupinami na kruhu A (obr. 1b). Tyto intramolekulární vodíkové vazby způsobují významné konformační změny, které blokují expozici polárních skupin molekuly vodným rozpouštědlem a zároveň tvoří rigidní strukturu molekuly; tato konformace a konfigurace je tudíž základem hydrofobního chování bilirubinu³.

Vzhledem k tetrapyrrolové struktuře se nekonjugovaný bilirubin může vyskytovat v několika isomerech. Převládajícím isomerem v plazmě je bilirubin IX α . Ostatní známé isomery bilirubinu, bilirubin IX β , IX γ , IX δ , se nacházejí ve žluči pouze ve stopových množstvích. Vznikají otevřením porfyrinového kruhu v jiné poloze než v oblasti α -methinového můstku. Tyto isomery nevytvářejí intramolekulární vodíkové můstky, jsou tedy ve vodě rozpustnější a nevyžadují konjugaci pro vyloučení žlučí³.



Obr. 1. **Struktura a konformace bilirubinu:** a) konvenční „lineární tetrapyrrolová“ struktura přirozeně se vyskytujícího isomeru bilirubinu IX α , b) planární reprezentace trojrozměrné konformace molekuly bilirubinu IX α se zobrazenými vodíkovými můstky

* Autor pro korespondenci

3. Metabolismus bilirubinu

Denní tvorba bilirubinu dosahuje u dospělých lidí přibližně 4 mg na kilogram tělesné váhy a není vázána na určitý orgán⁴. Buňky retikuloendoteliálního systému kostní dřeně, sleziny a jater jsou obzvláště uzpůsobeny pro degradaci hemu, avšak také jiné buňky disponují enzymy, jejichž působením vzniká bilirubin. Za normálních podmínek je přibližně 80 % celkového bilirubinu produkováno odbouráváním hemu, prostatické skupiny hemoglobinu, který je uvolňován do cirkulace degradací stárnoucích červených krvinek⁴. Zbylých 20 % produkce bilirubinu pochází z konverze bílkovin obsahujících hem jako např. myoglobin, cytochromy a některé enzymy (například katalasa či peroxidasa)⁴.

Hem je červenohnědý cyklický tetrapyrrolový porfyrin s centrálně navázaným atomem železa. K jeho degradaci na biliverdin IX α , tmavě zelený pigment, dochází pomocí mikrosomálního enzymu hemoxygenasy (obr. 2). Tento enzym katalyzuje oxidativní štěpení α -methinového můstku za produkce oxidu uhelnatého⁵, který difunduje z buněk a je transportován krví do plic, jimiž je vyloučen. Poté dochází k redukci centrální methinové skupiny biliverdinu IX α biliverdin reduktasou za vzniku bilirubinu IX α (obr. 2) (cit.⁵).

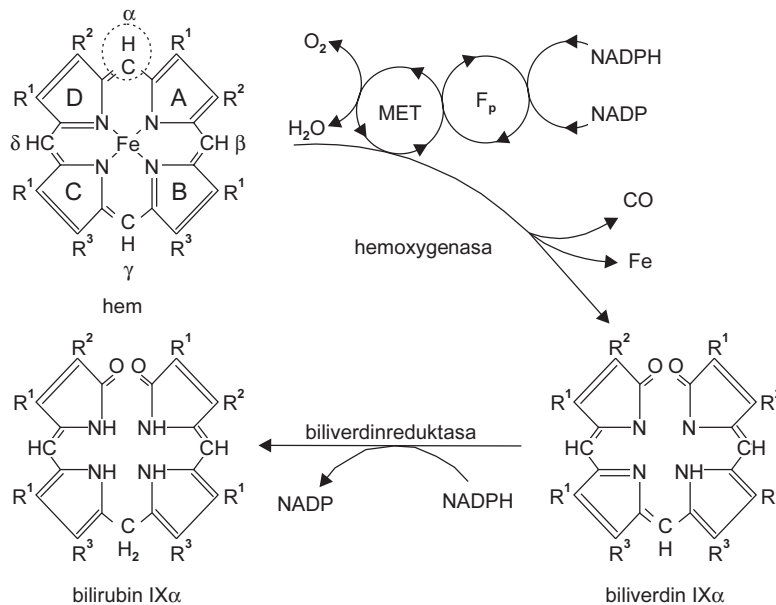
U nižších živočichů, jako jsou obojživelníci, plazi a ptáci, nedochází ke tvorbě bilirubinu, ale vylučován je biliverdin, ve vodě rozpustný netoxický prekurzor bilirubinu⁶. Důvodem je zřejmě vývoj placenty, neboť polární biliverdin nepřestupuje placentární bariéru, zatímco nekonjugovaný bilirubin ano, čímž se zabráňuje akumulaci degradačních produktů hemu v těle plodu⁷. Další příčinou produkce bilirubinu jsou pravděpodobně jeho antioxidační vlastnosti. Jak již bylo uvedeno, bilirubin účinkuje jako velmi silný endogenní antioxidant, silnější než biliverdin, a hraje významnou protektivní roli v patogenezi celé řady onemocnění¹. Koncentrace oxidu uhelnatého v krvi, vznikajícího reakcí hemoxygenasy, je nepatrná,

a tudíž nepůsobí toxicky⁶. I při takto nízkých hladinách však hraje důležitou roli při buněčné signalizaci v centrálním nervovém systému⁸ a v modulaci cévního tonu⁹. Stanovení produkce oxidu uhelnatého lze také využít v diagnostice novorozeneckých hemolytických anémií¹⁰.

Po degradaci hemu v retikuloendoteliálním systému se bilirubin dostává do systémové cirkulace a je transportován do jater. V plazmě se váže zejména na albumin jako hlavní transportní bílkovinu¹¹. Vazba bilirubinu na albumin je biologicky důležitá, protože solubilizuje nepolární nekonjugovaný bilirubin, a umožňuje tak jeho transport ve vodném prostředí. Za nepřítomnosti albuminu je rozpustnost bilirubinu menší než 1 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Stejně jako ostatní sloučeniny pevně vázané na plazmatický albumin není nekonjugovaný bilirubin filtrován ledvinami a hlavní cestou jeho vylučování je sekrece játry do žluči¹².

Játra jsou přizpůsobena pro transport bilirubinu ze systémové cirkulace do žluči, a tento transport probíhá disociací vazby s albuminem a translokací přes cytoplazmatickou membránu hepatocytu. Předpokládá se, že na sinusoidálním pólu existuje několik aktivních transportních systémů pro bilirubin. Tyto transportéry patří do velké skupiny transportérů pro organické anionty, jejichž funkce a význam jsou v současnosti předmětem intenzivního výzkumu¹².

V jaterní buňce je nekonjugovaný bilirubin solubilizován vazbou na specifické intracelulární proteiny (ligandiny)¹². Jde o cytosolové proteiny označované jako proteiny Y a Z. Protein Y je cytosolový protein patřící do proteinové rodiny glutathion-*S*-transferasy. Tyto bílkoviny s molekulovou hmotností zhruba 45 kDa představují asi 2 % zásoby cytosolových proteinů člověka¹². Protein Z je nízkomolekulární cytosolový protein o molekulové hmotnosti 12 kDa, jehož funkcí je také intracelulární vazba bilirubinu v hepatocytu¹². Byl identifikován jako jaterní isoforma cytoplazmatického proteinu vázajícího mastné kyseliny (FABP_c) a patří do rozsáhlé rodiny příbuz-



Obr. 2. Katabolická přeměna hemu na bilirubin-IX α , MET = mikrosomální elektronový transportní systém; R¹ = -CH₃, R² = -CH=CH₂, R³ = -CH₂-CH₂-COOH, F_p = flavoprotein

ných bílkovin, které hrají důležitou roli například v metabolismu retinoidů a volných mastných kyselin¹².

Díky intramolekulárním vodíkovým vazbám spojujícím polární skupiny molekuly bilirubinu je přirozený isomer nekonjugovaného bilirubinu IX α -4Z,15Z minimálně rozpustný ve vodě a nemůže být transportován žlučí; proto musí být převeden na polárnější formu, čehož je dosaženo konjugací s UDP-glukuronovou kyselinou (UDP = uridindifosfát). Tato reakce je katalyzována enzymem bilirubin UDP-glukuronosyltransferasou a při ní dochází k esterifikaci karboxylových skupin postranních karboxyethylových řetězců v pozici C-8 a C-12 a uvolnění intramolekulárních vodíkových můstků¹². Bilirubindiglukuronid představuje u lidí hlavní konjugát bilirubinu ve žluči (přibližně 80 %), v menší míře se vyskytuje ve formě monoglukuronidu. V lidské žluči se vyskytují také stopová množství ostatních konjugátů bilirubinu, jako jsou monoglukosidy, monoglukosid-monoglukuronidy a xylosidy¹². Bilirubindiglukuronid je vylučován z hepatocytů do žluči aktivním transportním systémem, který byl nedávno identifikován jako multispecifický transportér organických iontů (cMOAT/MRP2). Kromě bilirubinglukuronidů usnadňuje také transport bromsulfonftaleinu, glutathionu či jeho konjugátů, konjugovaných leukotrienů a konjugovaných hydrofobních žlučových kyselin¹². Konjugovaný bilirubin vyloučený do žluči se žlučovými cestami dostává do tenkého střeva a odtud do střeva tlustého. Zde je dekonjugován bakteriálním enzymem β -glukuronidasou za odštěpení zbytku kyseliny glukuronové a poté degradován bakteriálními reduktasami na hydroderiváty bilirubinu souborně nazývané urobilinoidy¹³.

Nekonjugovaný bilirubin i urobilinoidy se za určitých okolností zpětně resorbují tlustým střevem a portální krví se dostávají zpět do jater, kde jsou částečně znovu vyloučeny do žluči a částečně se dostávají do systémové cirkulace^{14,15}. Hovoříme o enterohepatální, respektive enterosystémové cirkulaci.

Existence enterohepatální cirkulace nekonjugovaného bilirubinu byla definitivně prokázána až pomocí radioaktivně značeného bilirubinu. Bylo zjištěno, že resorbován může být pouze nekonjugovaný bilirubin, zatímco konjugovaný bilirubin musí být předem hydrolyzován, neboť bilirubindiglukuronid nemůže být pro svou velikost a polaritu ze střeva resorbován. K absorpci může docházet v tenkém i v tlustém střevě¹⁵.

Enterohepatální a enterosystémová cirkulace bilirubinu je však za fyziologických podmínek jen minimální a nemá příliš velký vliv na hladinu bilirubinu v séru. Střevní resorpce bilirubinu však významně stoupá při splnění některé z následujících podmínek:

- 1) absence střevní mikroflóry redukující bilirubin,
- 2) malabsorpce žlučových kyselin, které v zaživacím traktu solubilizují nekonjugovaný bilirubin,
- 3) přerůstání střevní mikroflóry v proximálních částech zaživacího traktu, kde dochází ke zvýšené dekonjugaci bilirubindiglukuronidu bakteriální β -glukuronidasou s následnou vyšší resorpcí nekonjugovaného bilirubinu do portálního řečiště.

Bakterie, které osidlují intestinální trakt, představují velmi složitý, ale relativně stabilní ekosystém. V proximální polovině tenkého střeva se bakterie prakticky nevyskytují (0–10³ mikroorganismů na 1 ml střevního obsahu) z důvodu kyselého prostředí udržovaného žaludeční šťávou. Distální polovina

tenkého střeva představuje přechodovou zónu, počet bakterií zde postupně roste a složení mikroflóry (hlavně G⁻ a anaerobní bakterie) se podobá složení v tlustém střevě. Tlusté střevo je nejhustěji osídlenou částí intestinálního traktu. Obsahuje přibližně 10¹⁰ mikroorganismů na 1 ml střevního obsahu a více než 400 různých bakteriálních druhů. Počet anaerobních bakterií převažuje nad aeroby. Mezi hlavní druhy patří zejména *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* a v menším počtu *Clostridium*, *Lactobacillus* a *Streptococcus*¹⁶. Stabilita a složení mikroflóry jsou ovlivněny metabolickou aktivitou vyskytujících se mikroorganismů. Vzájemně ovlivňují svůj růst, a tím mezi sebou udržují rovnováhu, a zároveň tak chrání svého hostitele před infekcemi gastrointestinálními patogeny.

Jak bylo uvedeno výše, podléhá nekonjugovaný bilirubin v lumen zaživacího traktu redukcí střevní mikroflórou na hydroderiváty souborně nazývané urobilinoidy. Metabolismus bilirubinu na urobilinoidy představuje pro bilirubin přirozenou katabolickou cestu, která je skutečně podmíněna střevními baktériemi. Tento fakt byl potvrzen trvalou absencí urobilinoidů ve stolici potkanů bez střevní mikroflóry¹⁷ a také vymizením urobilinoidů ve stolici krys a lidí po podání perorálních antibiotik¹⁸. Intestinální mikroflóra redukující bilirubin je přítomná v gastrointestinálním traktu dospělého člověka ve velkém množství. Produkce urobilinoidů v zaživacím traktu dospělého člověka dosahuje za normálních podmínek 50–250 mg za den. Navzdory takové enormní produkci urobilinoidů metabolická cesta mikrobiální konverze bilirubinu zůstává stále neobjasněna. Ačkoliv mikrobiální hydrogenace bilirubinu byla připsána rodu *Clostridium* už ve dvacátých letech minulého století¹⁹, první bakterie s bilirubin redukující katalytickou aktivitou byla izolována²⁰ až v roce 1960. Šlo o kmen *Clostridium ramosum* izolovaný ze stolice potkanů kmene Gunn. Druhá bakterie s podobnými katalytickými vlastnostmi patřící do rodu *Bacteroides fragilis* byla izolována v roce 1972 (cit.²¹). V nedávné době byly izolovány ze stolice novorozenců dvě nové bakterie redukující bilirubin patřící do rodu *Clostridium* *perfringens* a *C. difficile*²².

4. Nekonjugované hyperbilirubinémie

Nekonjugované hyperbilirubinémie dělíme na hyperbilirubinémie vrozené a získané. Mezi vrozené nekonjugované hyperbilirubinémie řadíme defekty glukuronidace bilirubinu v játrech. Podle stupně postižení rozlišujeme mírnou formu nazývanou benigní hyperbilirubinémie (Gilbertův syndrom) a dále mnohem vzácnější, avšak také mnohem závažnější Crigler-Najjarův syndrom I. a II. typu. Medicínsky nejvýznamnější problém představuje novorozenecká žloutenka, což je získaná forma nekonjugované hyperbilirubinémie. Prevalence novorozenecké hyperbilirubinémie přesahující 205 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ (což je hodnota určující tzv. patologickou novorozeneckou žloutenku) se pohybuje u zdravých donošených novorozenců v rozmezí 8–20 % (cit.^{23,24}). Takto závažná hyperbilirubinémie může vést k poškození centrálního nervového systému s extrapyramidovými poruchami, ke ztrátě sluchu, nebo k poruchám motorického či psychosomatického vývoje².

V patogenезi novorozenecké žloutenky se uplatňují tři základní mechanismy:

- 1) Prvním faktorem je nadprodukce bilirubinu. Jeho denní tvorba dosahuje u zdravých novorozenců v průměru 8–

10 mg bilirubinu na kilogram tělesné váhy, což je více než dvojnásobek normální produkce dospělých. Je to dáno zejména obměnou fetálního hemoglobinu za hemoglobin adultní v raném novorozeneckém období²³.

- 2) Dalším faktorem je defekt transportu bilirubinu v hepatocytech způsobený insuficiencí aktivních transportérů bilirubinu, jejichž exprese se zvyšuje až po několika týdnech po narození²⁵ a dále pak defekt glukuronidace bilirubinu způsobený nedostatečnou aktivitou bilirubin-UDP-glukuronosyltransferasy (0,1% hodnoty u dospělých v prvních deseti dnech života); ta se zvyšuje teprve v šestém až čtrnáctém týdnu života²⁶.
- 3) Třetím faktorem je absence střevní mikroflóry v novorozeneckém věku. Na rozdíl od dospělých jedinců novorozenci resorbují značné množství nekonjugovaného bilirubinu tenkým střevem, což je způsobeno absencí intestinální mikroflóry²², která za normálních okolností snižuje množství nekonjugovaného bilirubinu ve střevním lumen pro zpětnou resorpci do portálního řečiště. Bylo zjištěno, že mikrobiální konverze bilirubinu hraje v neonatálním období důležitou roli v jeho homeostáze a že absence bakteriální redukce je významným faktorem v patogenezi novorozenecké žloutenky²². Kolonizace zažívacího traktu bakteriemi redukujícími bilirubin je dosaženo na dostatečné úrovni umožňující produkci urobilinoidů srovnatelnou s hodnotami dospělých až v šestém týdnu po narození²². Při narození je v tenkém střevě nejenom málo bakterií redukujících bilirubin (tudíž minimální produkce urobilinoidů), ale je zde také značná aktivita enzymu β -glukuronidasy pocházejícího z mateřského mléka²⁷. Ta způsobuje, že nekonjugovaný bilirubin vzniká ve větší míře a může být snáze resorbován²².

Základním léčebným opatřením v terapii patologické novorozenecké žloutenky je fototerapie, u těžkých forem one-mocnění výměnné transfúze²⁸. Při použití fototerapie je pacient vystaven světelnému záření o vysoké intenzitě a rozmezí vlnových délek 420–470 nm. To vede ke zvýšené oxidaci a isomeraci bilirubinu za vzniku polárních derivátů bilirubinu, které mohou být relativně snadno vyloučeny játry bez další metabolizace²⁹. Tato léčebná modalita je běžně používána, a přestože je obecně považována za plně bezpečnou a účinnou, existuje při jejím použití potenciální nebezpečí poškození novorozenců i zdravotnického personálu elektromagnetickým zářením²⁴. Další možnou komplikací fototerapie, i když nepříliš častou, je rozvoj tzv. „bronze-baby“ syndromu způsobeného nahromaděním rozpadových produktů bilirubinu během fototerapie³⁰. Použití výměnné transfúze je vyhrazeno pouze pro novorozence s hladinami bilirubinu přesahujícími u zdravých, donošených novorozenců 340 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ a je zatíženo všemi příslušnými riziky vyplývajícími z invazivního přístupu a převodu krevních derivátů²⁸. Existuje také možnost použití metaloporfyrinů za účelem inhibice tvorby bilirubinu vedoucí ke snížení jeho hladiny v séru³¹. Ačkoli byla prokázána účinnost této metody, není běžně používána, hlavně kvůli vysokému výskytu nežádoucích účinků.

Existuje mnoho důkazů ukazujících důležitost enterohepatální a enterosystémové cirkulace bilirubinu v patogenezi novorozenecké žloutenky. Tyto důkazy se opírají zejména o výsledky studií prováděných na laboratorních zvířatech i u člověka za účelem inhibice enterohepatální a enterosystémové cirkulace bilirubinu využívajících podávání střev-

ních sekvestrantů bilirubinu. Bylo prokázáno, že tato inhibice vede k výraznému snížení hladin bilirubinu v séru u jedinců s novorozeneckou hyperbilirubinemií. Šlo o studie s perorálním podáváním agarů³², aktivního uhlí³³ nebo cholestyraminu³⁴. Účinnost tohoto přístupu se podařilo prokázat také u pacientů s Gilbertovým syndromem při perorálním podávání síranu zinečnatého³⁵ a u pacientů s Crigler-Najjarovým syndromem při perorálním podávání fosforečnanu vápenatého³⁶ a cholestyraminu³⁷ jako střevních sekvestrantů bilirubinu. Podobně bylo prokázáno ve studii na Gunnových potkanech (hyperbilirubinemický kmen s vrozeným defektem bilirubin UDP-glukuronosyltransferasy) snížení sérových hladin bilirubinu po perorálním podání enzymu bilirubinoxidasy v imobilizované formě³⁸. Použití střevních sekvestrantů bilirubinu je však zatíženo značným množstvím nežádoucích účinků. Přesto má využití inhibice enterohepatální cirkulace bilirubinu v terapii nekonjugovaných hyperbilirubinemií své opodstatnění. Jako alternativa se jeví využití potence bakteriální redukce bilirubinu ve střevním lumen, což je postup vycházející z fyziologie střevního metabolismu bilirubinu, který by neměl být provázen nežádoucími účinky umělých sorbentů. Tento způsob by mohl mít velké využití zejména u pacientů s novorozeneckou hyperbilirubinemií, neboť v perinatálním období je střevní redukce bilirubinu prakticky nulová.

5. Závěr

Problematika těžkých nekonjugovaných hyperbilirubinemií představuje zejména s ohledem na výskyt novorozenecké žloutenky závažný zdravotnický problém s významnými ekonomickými dopady³⁹. I když je léčba fototerapií obecně uznávaným standardem, lze očekávat, že zavedením nových a účinných metod založených na inhibici enterohepatální a enterosystémové cirkulace bilirubinu dojde ke snížení výskytu novorozenecké žloutenky i k významnému zlevnění celého léčebného postupu.

Tato práce byla podpořena grantem GA ČR č. 310/021436 a grantem CEZ:J19/18:223300006 MŠMT.

LITERATURA

1. Vitek L., Jirsa M., Jr., Brodanová M., Kaláb M., Mareček Z., Danzig V., Novotný L., Kotal P.: *Atherosclerosis (Berlin) 160*, 449 (2002).
2. Walker P. C.: *Clin. Pharmacokinet.* 13, 26 (1987).
3. Falk H., v knize: *Bile Pigments and Jaundice. Molecular, Metabolic and Medical Aspects* (Ostrow J. D., ed.), kap. 2. Marcel Dekker, New York 1986.
4. Bissell D. M., v knize: *Bile Pigments and Jaundice. Molecular, Metabolic and Medical Aspects* (Ostrow J. D., ed.), kap. 5. Marcel Dekker, New York 1986.
5. Rodgers P. A., Stevenson D. K.: *Clin. Perinatol.* 17, 275 (1990).
6. Marilena G.: *Biochem. Mol. Med.* 61, 136 (1997).
7. Pascolo L., Ferneti C., Garcia-Mediavilla M. V., Ostrow J. D., Tiribelli C.: *FEBS Lett.* 495, 94 (2001).

8. Leffler C. W., Nasjletti A., Yu C., Johnson R. A., Fedinec A. L., Walker N.: *Am. J. Physiol.* 276, 1641 (1999).
9. Pannen B. H., Bauer M.: *Life Sci.* 62, 2025 (1998).
10. Smith D. W., Hopper A. O., Shahin S. M., Cohen R. S., Ostrander C. R., Ariagno R. L., Stevenson D. K.: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 3, 77 (1984).
11. Berk P. D., Noyer C.: *Semin. Liver. Dis.* 14, 325 (1994).
12. Berk P. D., Noyer C.: *Semin. Liver. Dis.* 14, 331 (1994).
13. Moscovitz A., Weimer M., Lightner A., Petryka Z. J., Davis E., Watson C. J.: *Biochem. Med.* 4, 149 (1970).
14. Brink M. A., Méndez-Sánchez N., Carey M. C.: *Gastroenterology* 110, 1945 (1996).
15. Billing B. H., v knize: *Bile Pigments and Jaundice. Molecular, Metabolic and Medical Aspects* (Ostrow J. D., ed.), kap. 10. Marcel Dekker, New York 1986.
16. Van Eldere J.: Dizertační práce. Leuven University Press, Leuven 1988.
17. Saxerholt H., Midtvedt T., Gustafsson B. E.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 44, 573 (1984).
18. Carlstedt-Duke B., Gustafsson B. E., Midtvedt T.: *Scand. J. Gastroenterol.* 20, 92 (1985).
19. Passini F., Czakes J.: *Wien Klin. Wochenschr.* 36, 657 (1923).
20. Gustafsson B. E., Lanke L. S.: *J. Exp. Med.* 112, 975 (1960).
21. Fahmy K., Gray C. H., Nicholson D. C.: *Biochim. Biophys. Acta* 264, (1972).
22. Vitek L., Kotal P., Jirsa M., Malina J., Černá M., Chmelař D., Fevery J.: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30, 294 (2000).
23. Maisels M. J.: *Semin. Liver. Dis.* 8, 148 (1988).
24. Gies H. P., Roy C. R.: *Health Phys.* 58, 313 (1990).
25. Levi A. J., Gatmaitan Z., Arias I. M.: *Lancet* 2, 139 (1969).
26. Kawade N., Onishi S.: *Biochem. J.* 196, 257 (1981).
27. Gourley G. R., Arend R. A.: *Lancet* 1, 644 (1986).
28. Kalpoyannis N., Androulakis N., Hadjigerorgiou E., Papadatos J., Oeconomidou O., Nicolopoulos D.: *Clin. Pediatr.* 21, 602 (1982).
29. McDonagh A. F., Lightner D. A.: *Pediatrics* 75, 443 (1985).
30. Radermacher E. H., Noirfalise A., Hornchen H., Maier R. D., Bigalke K. H.: *Klin. Pediatr.* 189, 379 (1977).
31. Martinez J. C., Garcia H. O., Otheguy L. E., Drummond G. S., Kappas A.: *Pediatrics* 103, 1 (1999).
32. Caglayan S., Candemir H., Aksit S., Kansoy S., Asik S., Yaprak I.: *Pediatrics* 92, 86 (1993).
33. Ulstrom R. A., Eisenklam E.: *J. Pediatr. (Berlin)* 65, 27 (1964).
34. Nicolopoulos D., Hadjigeorgiou E., Malamitsi A., Kalpoyannis N., Karli I., Papadakis D.: *J. Pediatr. (Berlin)* 93, 684 (1978).
35. Méndez-Sánchez N., Roldán-Valadez E., Flores-Sánchez M. A., Carey M. C., Uribe M.: *Gastroenterology* 112, 1332 (1997).
36. Van der Veere C. N., Jansen P. L., Sinaasappel M., Van der Meer R., Van der Sijs H., Rammeloo J. A., Goyens P., Van Nieuwkerk C. M., Oude Elferink R. P.: *Gastroenterology* 112, 455 (1997).
37. Arrowsmith W. A., Payne R. B., Littlewood J. M.: *Arch. Dis. Child.* 50, 197 (1975).
38. Soltys P. J., Mullon C., Langer R.: *Artif. Organs* 16, 331 (1992).
39. Newman T. B., Easterling J., Stevenson D. K.: *Am. J. Dis. Child.* 144, 364 (1990).

L. Vitek^a, L. Sedláčková^b, P. Branny^c, and T. Ruml^b
(^aInstitute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics and 4th Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, ^bInstitute of Biochemistry and Microbiology and Centre of Integrated Genomics, Institute of Chemical Technology, Prague, ^cMicrobiological Institute, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague): **Metabolism of Bilirubin and Methods of Elimination of Its Toxicity**

Bilirubin is the principal intravascular catabolic product of heme metabolism. In disorders of its degradation, bilirubin accumulates in serum, which leads to hyperbilirubinemia. If it exceeds a certain critical limit, a serious damage of central nervous system may result. There are two clinical situations when these complications may result: the rare Crigler-Najjar syndrome of type I, which is a disease caused by congenital deficiency of a liver enzyme conjugating bilirubin with glucuronic acid, thus enabling its elimination by liver, and, in particular, very frequent neonatal hyperbilirubinemia. This disease has a multifactorial etiology; in its pathogenesis participate primarily (1) overproduction of bilirubin in exchange of fetal for adult hemoglobin, (2) immature liver transport and conjugation systems for bilirubin and, last but not least, (3) absence of intestinal microflora reducing bilirubin in intestinal lumen. The absence of the microbial activity leads to accumulation of bilirubin in intestine and its subsequent resorption in portal and further in systemic circulation (enterohepatal and enterosystemic circulation of bilirubin), which manifests itself by elevation of bilirubin levels in serum. The basic therapeutic measure in treatment of neonatal hyperbilirubinemia and also of the Crigler-Najjar syndrome of type I is phototherapy. Its principle is photoisomerization and photodegradation of bilirubin to polar fragments, which can be excreted from the organism more easily. An alternative is the exsanguination transfusion. Due to the significance of intestinal metabolism of bilirubin, the possibility of affecting the enterohepatal and enterosystemic circulation of bilirubin seems very promising in the treatment of these hyperbilirubinemic conditions.