

Особенности альбуминсвязывающей способности плазмы у детей с гипербилирубинемией в неонатальном периоде

Т.И. Каганова, А.А. Логинова

Characteristics of plasma albumin-binding capacity in neonatal infants with hyperbilirubinemia

T.I. Kaganova, A.A. Loginova

Самарский государственный медицинский университет; Городская детская клиническая больница № 1 им. Н.Н. Ивановой, Самара

Изучены свойства альбумина у детей с длительной гипербилирубинемией. Сделано заключение, что в случае нарушения альбуминсвязывающей функции плазмы неонатальная желтуха имеет торпидный и волнообразный характер. Исследование альбуминсвязывающей функции плазмы при затяжной неонатальной желтухе может помочь при дифференциальной диагностике гипербилирубинемии здоровых детей и патологической желтухи, а также при определении необходимости госпитализации и прогнозе сроков разрешения желтухи.

Ключевые слова: новорожденные, гипербилирубинемия, альбумин.

The properties of albumin have been studied in children with prolonged hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice is concluded to be torpid and undulating in case of albumin-binding dysfunction. Examination of plasma albumin-binding function in protracted neonatal jaundice may assist in making a differential diagnosis of hyperbilirubinemia in healthy infants and pathological jaundice, in determining the need for hospital admission, and predicting the time of jaundice resolution.

Key words: neonatal infants, hyperbilirubinemia, albumin.

По данным Всемирной организации здравоохранения, желтуха у новорожденных — одна из основных проблем в неонатальном периоде. За последние годы отмечена тенденция к более длительному (затяжному) течению неонатальной желтухи у практически здоровых детей, получающих не только грудное, но и смешанное или искусственное вскармливание. Продолжительность желтухи нередко переходит границы первого месяца жизни [1].

При наличии неонатальной гипербилирубинемии требуется проведение дифференциальной диагностики с исключением гемолитического, паренхиматозного и механического характера желтухи. Умение распознать желтуху, отнести ее в ту или иную группу, выбрать тактику лечения — все это определяет не только ближайший, но и отдаленный прогноз развития ребенка. Однако в ряде

случаев установить причину затяжной желтухи не представляется возможным.

Все этапы билирубинового обмена у новорожденного характеризуются рядом особенностей: большее количество гемоглобина на единицу массы тела, усиленный гемолиз эритроцитов даже в нормальных условиях, сниженное количество протеинов (по сравнению со здоровыми взрослыми) и активность всех ферментативных систем, ответственных за транспортировку, конъюгацию и экскрецию билирубина, отсутствие микрофлоры кишечника, завершающей превращение билирубина.

Альбумин синтезируется гепатоцитами печени, поэтому определение его содержания в крови может служить тестом функционального состояния этого органа. Связывающая способность альбумина зависит не только от его количества, но и от качества, т.е. эффективной концентрации [2, 3]. Фетальный альбумин и количественно, и качественно иначе связывает вещества, чем альбумин взрослого. При введении некоторых медикаментозных средств (сульфаниламиды, антибиотики) увеличивается частота возникновения желтухи у новорожденных [4, 5]. Это явление обусловлено тем, что указанные медикаменты вытесняют билирубин из зон связывания его с альбумином. Результатом такого «со-

© Т.И. Каганова, А.А. Логинова, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 4:10–14

Адрес для корреспонденции: Каганова Татьяна Ивановна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Самарского государственного медицинского университета

Логинова Анна Андреевна — врач-неонатолог педиатрического отделения для новорожденных детей, аспирант той же кафедры
443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

перничества» служит возрастание концентрации непрямого, не связанного с альбумином билирубина, обладающего цитотоксическими свойствами. В настоящее время представление о патогенезе неонатальной желтухи различного генеза существенно изменилось, приобретает все большее значение состояние связывающей способности альбумина.

Цель настоящего исследования: изучить особенности течения неонатальной желтухи у детей с нормальной и сниженной связывающей функцией альбумина.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2004 г. под нашим наблюдением находились на лечении 99 детей с длительной неонатальной желтухой неуточненной этиологией (шифр МКБ-10 — P59). Дети поступали в стационар в возрасте от 6 сут до 3 мес жизни. Во всех случаях желтуха длилась более 3 нед. В ходе наблюдения гемолитический, механический и паренхиматозный характер желтухи был исключен. Все дети родились после 37 нед гестации.

Проведен анализ историй болезни этих детей с выявлением наиболее часто встречающейся клинической симптоматики, регистрацией предполагаемых причин возникновения пролонгированной желтухи, с учетом динамики клинко-лабораторных данных. У всех пациентов на момент поступления и в динамике наблюдения определяли ряд клинко-лабораторных показателей (уровень билирубина, общего белка, щелочной фосфатазы, гемоглобина в крови), осуществляли ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей.

Состояние альбумина сыворотки крови у всех обследованных детей изучали при помощи метода флуоресцентных зондов. Тест разработан в НИИ физико-химической медицины Г.Е. Добрецовым, Е.А. Черницким, Ю.А. Грызуновым в 1989 г. Специфический флуоресцентный краситель, добавляемый в сыворотку, позволяет регистрировать изменения связывающей способности альбумина. Исследование требует микроскопического (0,025 мкл) количества крови, результат измерения готов через 1–2 мин, реактивы и аппаратура просты и недороги. Применены коммерческие наборы «Зонд-альбумин» производства фирмы НИМВЦ «Зонд» (Москва), использован отечественный специализированный флуометр модели АКЛ-01 [6, 7].

Метод основан на специфическом взаимодействии флуоресцентных органических соединений с альбумином сыворотки крови и дает возможность определить два показателя:

— общую концентрацию альбумина (ОКА, г/л), которая эквивалентна обычному клиническому

биохимическому показателю концентрации альбумина;

— эффективную концентрацию альбумина (ЭКА, г/л), в норме близкую к общей концентрации, но в отличие от нее чувствительную к изменению физико-химических свойств связывающих центров альбумина.

В норме эффективная и общая концентрация совпадают, при патологии эффективная концентрация может снижаться в большей степени, чем общая. Величина эффективной концентрации альбумина является наиболее информативной, степень ее снижения в ходе патологического процесса с большой вероятностью определяет исход заболеваний. Получив значения общей и эффективной концентрации, можно рассчитать индекс токсичности (ИТ): $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$. Индекс токсичности отражает степень накопления гидрофобных токсичных лигандов, в норме транспортируемых альбумином, показывает величину дисбаланса между поступлением токсинов в кровь и их детоксикацией путем сорбции на альбумине, а также долю альбумина, связанного с метаболитами. Согласно цели исследования, для оценки связывающей функции альбумина был использован индекс токсичности. Величина индекса токсичности более 0,1 служила признаком интоксикации организма.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере «ГЕОС» с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Достоверность различий (p) между показателями определялась по таблицам Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные с высоким показателем индекса токсичности (более 0,1) были включены в основную группу — 49 детей. В контрольную группу вошли 50 детей с нормальными показателями индекса токсичности (до 0,1). Обе группы разделили на подгруппы с учетом степени гипербилирубинемии: подгруппа А — с уровнем гипербилирубинемии до 200 мкмоль/л, подгруппа Б — с уровнем гипербилирубинемии более 200 мкмоль/л.

По полу, возрасту, длительности желтушного синдрома группы и подгруппы были идентичны (табл. 1). Показатели общего белка в крови соответствовали норме и составляли в основной группе $54,57 \pm 4,9$ г/л, в контрольной группе — $57,86 \pm 7,81$ г/л ($p > 0,05$). Общая концентрация альбумина была практически одинаковой у детей в основной ($36,43 \pm 4,86$ г/л) и контрольной группах ($38,6 \pm 5,95$ г/л; $p > 0,05$). Колебания показателей в каждом вариационном ряду соответствовали возрастной норме (табл. 2).

Достоверные различия ($p < 0,05$) были выявлены

Таблица 1. Общая характеристика детей в подгруппах

Критерий	Основная группа (n=49)		Контрольная группа (n=50)	
	подгруппа А (n=35)	подгруппа Б (n=14)	подгруппа А (n=38)	подгруппа Б (n=12)
Пол:				
мальчики	22 (61)	12 (62)	24 (63)	7 (60)
девочки	13 (39)	2 (38)	14 (47)	5 (40)
Масса при рождении, г	3321±460	3379±446	3128±411	3131±462
Вскармливание:				
грудное	33 (91)	12 (86)	36 (95)	11 (92)
смешанное	0	0	2 (5)	0
искусственное	3 (9)	2 (14)	0	1 (8)
Наличие предыдущих беременностей у матери	15 (43)	12 (86)	17 (45)	9 (75)

Примечание. Здесь и в табл. 4: в скобках — процент, вычислен условно, так как количество детей <100.

Таблица 2. Показатели общей концентрации альбумина (ОКА, в г/л) у детей основной и контрольной групп

Группа	Подгруппа	ОКА (мин—макс)	Средняя величина	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка средней
Основная	А	27—47	37,11	6,52	1,11
	Б	29—45	34,7	5,86	3,25
Контрольная	А	28—59	38,7	5,52	0,896
	Б	26—41	36,75	7,2	2,12

при определении эффективной концентрации альбумина (табл. 3). В основной группе этот показатель составил $29,55 \pm 5,5$ г/л, в контрольной группе — $36,3 \pm 5,97$ г/л.

При одинаковой концентрации общего альбумина у детей обеих групп эффективная концентрация, а значит и связывающая способность альбумина, в основной группе были снижены. Большее снижение отмечено у детей с высокой гипербилирубинемией (подгруппа Б) — достоверное различие с детьми подгруппы А ($p < 0,05$). Достоверных различий между показателями детей подгрупп А и Б контрольной группы не определено (см. рисунок).

В контрольной группе при пролонгированной неонатальной желтухе имела место достаточная билирубинсвязывающая способность альбумина, поэтому не выявлено различий между детьми с высокой и низкой гипербилирубинемией в крови — билирубин находится в комплексе с альбумином и не является токсичным. У детей основной группы со сниженной билирубинсвязывающей способностью альбумина

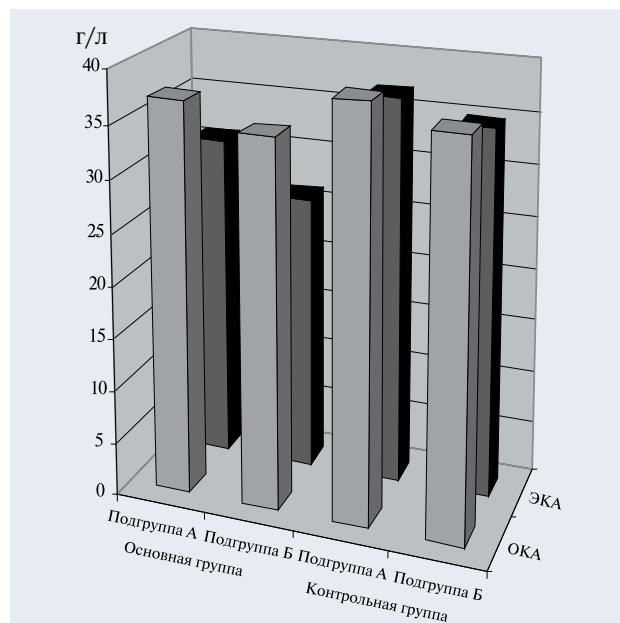


Рисунок. Показатель общей (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) у детей.

Таблица 3. Показатели эффективной концентрации альбумина (ЭКА, в г/л) у детей основной и контрольной групп

Группа	Подгруппа	ЭКА (мин—макс)	Средняя величина	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
Основная	А	25—42	30,89	6,25	1,06
	Б	21—37	26,21	6,68	1,81
Контрольная	А	27—58	36,76	5,47	0,89
	Б	24—48	34,8	6,01	1,76

Таблица 4. Частота встречаемости факторов, связанных с затяжным течением неонатальной желтухи, у детей с нормальной и сниженной альбуминсвязывающей способностью плазмы

Изучаемый фактор	Основная группа (n=49)	Контрольная группа (n=50)	Достоверность (p)
Семейный и материнский анамнез			
Гетерозиготность по синдрому Жильберта	0	2 (4)	<0,05
Желчно- и(или) мочекаменная болезнь в семье	9 (18)	10 (20)	>0,05
Возраст матери более 35 лет	7 (14)	7 (14)	>0,05
Близкородственный брак	1 (2)	0	>0,05
Бесплодие в анамнезе	1 (2)	0	>0,05
Особенности течения беременности и родов у матери			
Наличие выкидышей в анамнезе и (или) угроза прерывания настоящей беременности	16 (32)	20 (41)	>0,05
Отсутствие медицинского наблюдения беременной	1 (2)	0	>0,05
Оперативное родоразрешение	13 (26)	7 (14)	<0,05
Состояния, вызывающие хроническую гипоксию плода			
Гестоз во время беременности	14 (28)	13 (26)	
Артериальная гипертензия матери	5 (10)	1 (2)	
Анемия беременной	11 (22)	10 (20)	
Холестатический гепатоз беременной	3 (6)	0	<0,05
Всего	33 (66)	24 (48)	
Особенности течения неонатальной желтухи и сопутствующие заболевания у ребенка			
Желтуха, связанная с грудным вскармливанием	11 (22)	11 (22)	>0,05
Тяжелая форма перинатального поражения ЦНС	7 (14)	1 (2)	<0,05
Дисбиоз желудочно-кишечного тракта	7 (14)	6 (12)	>0,05
Атопический дерматит	7 (14)	5 (11)	>0,05
Кефалогематомы в раннем неонатальном периоде	0	3 (6)	<0,05
Аномальная форма желчного пузыря	25 (50)	23 (47)	>0,05
Признаки неонатального холестаза	3 (6)	0	<0,05
Волнообразное течение неонатальной желтухи	18 (36)	6 (12)	<0,05

уровень, а значит и токсичность билирубина находятся в обратной зависимости — чем ниже билирубинсвязывающая способность альбумина, тем выше уровень билирубина. Чтобы определить возможность влияния сниженной альбуминсвязывающей функции плазмы на течение затяжной неонатальной желтухи, мы проанализировали данные анамнеза беременности и родов у матерей и данные истории болезни обследованных детей.

При анализе анамнеза матерей у детей двух групп обращала на себя внимание высокая частота невынашивания беременности (выкидыши в анамнезе, угроза прерывания настоящей беременности, гестоз и анемия беременной), наследственная отягощенность по желчнокаменной болезни. При обследовании детей с одинаковой частотой в основной и контрольной группах зарегистрированы желтуха,

связанная с грудным вскармливанием, дисбактериоз кишечника, аномальное строение желчевыводящих путей. Выявлено, что снижение альбуминсвязывающей функции плазмы чаще происходит при неблагоприятном течении беременности (артериальная гипертензия, гепатозы беременных), при проведении оперативного родоразрешения ($p<0,05$). Клиническими особенностями затяжной неонатальной желтухи со сниженной альбуминсвязывающей функцией плазмы являются гепатомегалия, признаки холестаза и волнообразное течение желтушного синдрома с эпизодами снижения и повышения уровня билирубина. Эти факты свидетельствуют о перенапряжении механизмов детоксикации. Изменения связывающей способности альбумина в зависимости от факта назначения ребенку лекарственных препаратов (антибиотиков) имели место, но различия не достигли

уровня достоверности. Полученные рядом исследователей сведения позволяют сделать вывод, что степень связывания с белками сыворотки уменьшается при увеличении концентрации антибиотика [8, 9]. Наблюдавшимся детям, получавшим антибактериальную терапию, назначались среднетерапевтические дозы антибиотиков. Связывающая способность альбумина оказалась снижена у детей с более тяжелым перинатальным поражением нервной системы, что, по-видимому, объясняется перенесенной в перинатальном периоде гипоксией. В контрольной группе в части случаев гипербилирубинемия могла быть обусловлена гетерозиготностью по синдрому Жильбера, секвестрацией крови в связи с кефалогематомой (табл. 4).

По данным проведенного исследования, при нарушении функций альбумина длительность пребывания ребенка в стационаре составила $10,18 \pm 4,4$ дня, при нормальной функции альбумина — $7,44 \pm 4,5$ дня. На наш взгляд, изменение связывающей способности альбумина имеет самостоятельное значение в пато-

генезе длительно персистирующей гипербилирубинемии у новорожденных детей. Задержка выведения билирубина печенью приводит к более торпидному и волнообразному течению желтухи, которая приобретает признаки патологической желтухи.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что если в периоде ранней неонатальной адаптации у детей имеют место выраженные изменения в неврологическом статусе, дисфункция гепатобилиарной системы, а также состояния, сопровождающиеся антибактериальной терапией, то, как правило, неонатальная желтуха протекает с нарушением альбуминсвязывающей функции плазмы, имеет торпидный и волнообразный характер. Исследование альбуминсвязывающей функции плазмы при затяжной неонатальной желтухе может помочь при дифференциальной диагностике гипербилирубинемии здоровых детей и патологической желтухи, а также при определении необходимости госпитализации и прогнозе сроков разрешения желтухи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яцык Г.В., Беляева Е.И., Бомбардирова А.П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух новорожденных. Рос вестн перинатол и педиат 2007; 2: 20—22.
2. Лазарев В.В., Михельсон В.А. Применение высококонцентрированных растворов альбумина в терапии у детей: учебно-методическое пособие. М 2005; 12—18.
3. Грызунов Ю.А., Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е., Пестова А.Б. Флюоресцентный метод для определения массовой концентрации альбумина сыворотки крови человека. Клин лаб диагн 1994; 5: 27—30.
4. Шубина О.С., Грызлова Л.В. Особенности гематоплацентарного барьера при интоксикации организма. <http://tele-conf.ru> (дата обращения 03.07.2009).
5. Шабалов Н.П. Неонатология. М: МЕДпресс-информ 2009; 1: 140—143.
6. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М: ГЭОТАР 1998; 1: 104—107.
7. Грызунов Ю.А., Литвиненко М.О. Влияние условий хранения на определение показателей. Флюоресцентные методы исследования и клиническая диагностика 1991; 2: 33.
8. Benson J.M., Boudinot F.D., Pennell A.T. et al. In vitro protein binding of cefonicid and cefuroxime in adult and neonatal sera. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1343—1347.
9. Stutman H.R., Parker K.M., Marks M.I. Potential of moxalactam and other new antimicrobial agents for bilirubin-albumin displacement in neonates. Pediatrics 1985; 75: 2: 294—298.

Поступила 17.02.11