

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Аннотация. Обследовано 150 детей с гломерулонефритом, 132 пациента с тубулоинтерстициальным нефритом, контрольную группу составили 50 здоровых детей. У всех больных как при остром, так и при обострении хронического заболевания выявлено снижение общей и эффективной концентрации альбумина в разной степени выраженности. Показано, что в основе нарушений белкового обмена лежит интоксикация, которая приводит к изменениям молекул белка и снижению функциональных возможностей. Низкое содержание альбумина является условием уменьшения его экранирующей способности, снижения транспортной и детоксикационной функций плазмы, способствует эндогенной интоксикации и прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: гломерулярные, тубулоинтерстициальные поражения почек у детей, функциональное состояние альбумина.

Abstract. The author examined 150 children with glomerulonephritis, 132 patients with tubulointerstitial nephritis, and 50 healthy children entered the control group. All patients both in acute period and in chronic course of illness were recorded to have a reduction of albumin common concentration (ACC) and albumin effective concentration (AEC) in various degrees. The article points out that the cause of protein metabolism disorder is intoxication, resulting in protein molecule alteration and functionality loss. Albumin low concentration is the condition of its ecranical ability reduction, transport and detoxical function of plasma impairment. Besides that it forwards endogenic intoxication and disease progression.

Key words: glomerular, tubulointerstitial kidneys affection in children, albumin functional state.

В современных условиях развитие детской нефрологии определяет прогресс диагностических технологий. Перед исследователями и практикующими детскими нефрологами стоят вопросы поиска методов, использование которых позволило бы сбалансировать информативность (возможность ставить достоверный диагноз, оценивать прогрессирование и исходы болезни, эффективность терапии) и оптимальную стоимость обследования. Среди большого выбора диагностических технологий нас заинтересовало клинико-патогенетическое значение функционального состояния альбумина в прогрессировании заболеваний почек, сопровождающихся гипоальбуминемией и протеинурией.

Использование для изучения функциональных свойств альбумина крови флуоресцентных зондов является новым методическим подходом, который отвечает изложенным требованиям [1].

Сывороточный альбумин – основной компонент высокомолекулярной протеинурии, в нормальных условиях он на 90 % реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Сывороточному альбумину всегда приписывалась двоякая роль – поддержание осмотического давления в сыворотке и транспорта с кровью биологически активных молекул, в частности лекарственных веществ [2, 3]. Но мы считаем, что его роль в патогенезе нефропатий гораздо

важнее и недостаточно изучена. При почечной патологии происходит чрезмерное накопление токсинов, метаболитов, которые вызывают изменения микроокружения глобулы белка, что приводит к изменению его конформации и, как следствие, влияет на связывающую, транспортную и другие функции альбумины сыворотки крови [4]. Клиническое значение обсуждаемого вопроса важно, поскольку позволяет расширить наши представления о патогенезе гломерулярных и тубулярных поражений почек у детей, о стабильности нарушений обмена альбумина при данных заболеваниях, о возможности обратимости процесса в результате разумного лечения, а также может позволить оценить прогноз течения заболеваний в плане перехода в хронический процесс.

В связи с этим целью исследования явилось изучение патогенетического и клинического значения функционального состояния молекулы альбумина при гломерулярных и тубулоинтерстициальных поражениях почек у детей.

1. Материалы и методы исследования

На базе отделения нефрологии Самарской областной клинической больницы им. М. И. Калинина мы наблюдали и обследовали 150 детей с гломерулонефритом, из них 74 с нефротическим синдромом (36 детей с острым гломерулонефритом (ОГН) и 38 – с хроническим гломерулонефритом (ХГН) нефротической формы), 76 – с нефритическим синдромом (32 – с ОГН, 44 – с ХГН) и 132 пациента с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (ХТИН), у 82 больных он развился после перенесенной острой почечной недостаточности (ОПН), у 50 больных он имел другую этиологию (поствирусный, токсико-аллергический, дизметаболический, дисциркуляторный).

При постановке диагноза ХТИН мы пользовались классификацией Н. А. Коровиной и соавт., 2003 [5]. У большинства детей II группы в качестве основной причины мы выделили токсико-аллергический ТИН.

Дети обследованы в динамике: пациенты с ОГН – в периоде начальных проявлений и в периоде обратного развития; дети с ХГН – в периоде обострения и периоде полной клинико-лабораторной ремиссии (в катамнезе до 5 лет). Дети с ХТИН обследованы в активную стадию болезни и в периоде клинико-лабораторной ремиссии (в катамнезе до 8 лет).

Контрольную группу составили 50 здоровых детей.

Все обследуемые пациенты были в возрасте от 3 до 15 лет, мальчики и девочки распределились примерно поровну.

Все дети обследовались по плану, принятому в нефрологической клинике. Помимо общепринятых методов исследования, определяли показатели функционального состояния альбумина методом флуоресцентных зондов при помощи зонда К-35. Интенсивность флуоресценции зонда К-35 измерялась на флуориметре «АКЛ-01» при длине волны возбуждения 420 нм и длине волны испускания 530 нм со стандартным набором реактивов. Результаты выражались в единицах концентрации. Определяли общую и эффективную концентрацию альбумина, резерв связывания и индекс токсичности:

1. Общая концентрация альбумина (ОКА) соответствует его биохимической концентрации, определяемой унифицированными методами.

2. Эффективная концентрация альбумина (ЭКА) соответствует концентрации неизмененного альбумина, эта величина равна количеству альбумина со свободными центрами связывания лигандов, выражается в г/л, она зависит

от физико-химического состояния альбуминовой глобулы: присутствия лигандов (метаболитов, токсинов), ковалентной и нековалентной модификации аминокислоты, т.е. факторов, изменяющихся в зависимости от состояния организма [6].

Кроме того, определяли расчетные величины:

1. Резерв связывания альбумина: $РСА = (ЭКА/ОКА) \cdot 100 \%$, характеризует долю оставшейся связывающей способности этого белка (%). Так как связывать лиганды способен только эффективный альбумин, то отношение ЭКА/ОКА отражает резервные особенности связывания. Индекс ЭКА/ОКА не зависит от числа молекул альбумина в пробе и характеризует только физико-химические свойства молекулы альбумина.

2. Индекс токсичности: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$, отражает долю альбумина, связанного с метаболитами. Известно, что степень модификации альбумина рассматривается как индикатор токсичности. Увеличение ИТ косвенно отражает уровень концентрации лигандов, определяющий степень интоксикации при различных патологических состояниях.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и пакетов статистического анализа Statistika 7.0 (StatSoft Inc, USA).

2. Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных при ОГН и обострении ХГН как с нефротическим, так и с нефритическим синдромом в активную стадию выявлено снижение ОКА (табл. 1).

Разная степень гипоальбуминемии связана с различием патогенетических механизмов. При нефротическом синдроме снижение альбумина сыворотки происходит, в первую очередь, вследствие потери альбумина плазмы с мочой и его выхода в интерстициальное пространство при отеках. В то же время, как и при нефритическом синдроме, гипоальбуминемия, вероятно, связана с нарушением гидролиза белка и всасывания аминокислот с угнетением синтезирующей функции печени, микро- и макрокровопотерями, а также с интоксикацией, повышающей катаболизм белка.

Гипоальбуминемия у детей с тубулоинтерстициальными поражениями почек менее выражена, показатели ОКА находятся несколько ниже нормы. Более высокие значения данного показателя можно объяснить сохранной белоксинтетической функцией печени, незначительной потерей белка посредством канальцевого и клубочкового механизма, но, в то же время, у данных пациентов в периоды обострения хронического процесса отмечается интоксикация, которая, по-видимому, является основным механизмом гипоальбуминемии.

Низкое содержание альбумина является условием уменьшения его экранирующей способности, снижения транспортной и детоксикационной функции плазмы, способствует эндогенной интоксикации и прогрессированию заболевания. В периоде ремиссии ОКА восстанавливается практически до уровня нормы при всех рассматриваемых нозологических формах.

Наиболее существенным является показатель эффективной концентрации альбумина, так как он характеризует реальную функциональную способность сывороточного альбумина человека.

Таблица 1

Показатели функционального состояния
альбумина при ОГН, ХГН и ХТИН у детей

Нозологическая форма, активность процесса	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ
ОГН с нефротическим синдромом:				
– период начальных проявлений	24,5 ± 1,3	9,3 ± 0,8	38,0 ± 1,9*	1,63 ± 0,09
– период обратного развития	48,8 ± 1,8	31,4 ± 2,4	64,3 ± 2,4	0,55 ± 0,05
ОГН с нефритическим синдромом:				
– период начальных проявлений	19,5 ± 1,3	10,2 ± 0,8	52,3 ± 2,3*	0,91 ± 0,06
– период обратного развития	50,7 ± 2,6	38,1 ± 3,3	75,2 ± 3,3*	0,33 ± 0,05
ХГН, нефротическая форма:				
– период обострения	28,8 ± 1,4	12,6 ± 0,7	43,7 ± 1,8	1,28 ± 0,05
– период полной клинико- лабораторной ремиссии	40,5 ± 2,3	29,4 ± 1,5	72,6 ± 2,2	0,38 ± 0,02
ХГН, нефритическая форма:				
– период обострения	41,3 ± 1,6	16,4 ± 1,3	39,7 ± 1,8	1,52 ± 0,04
– период полной клинико- лабораторной ремиссии	47,5 ± 2,3	36,7 ± 1,7	77,3 ± 2,4	0,29 ± 0,03
ХТИН, после ОПН:				
– активная стадия	38,7 ± 1,1	30,4 ± 1,1	78,7 ± 2,6	0,27 ± 0,01
– клинико-лабораторная ремиссия	42,0 ± 1,8	33,8 ± 2,36	80,4 ± 3,4	0,24 ± 0,01
ХТИН другого генеза:				
– активная стадия	41,2 ± 1,9	34,4 ± 1,6	83,4 ± 3,2	0,19 ± 0,01
– клинико-лабораторная ремиссия	44,8 ± 2,1	39,3 ± 1,85	87,7 ± 3,7	0,14 ± 0,00
Контроль	53,4 ± 1,4	47,6 ± 1,3	89,1 ± 1,6	0,12 ± 0,03

Примечание. * – значимая разница показателей при $\alpha = 0,05$.

Эффективная концентрация белка снижается при всех вариантах гломерулярной патологии. Наиболее значимо ЭКА снижалась при нефротическом синдроме, что свидетельствует о минимальной транспортной и связывающей способности альбумина при манифестации процесса. При гломерулонефрите с нефритическим синдромом мы получили сходные тенденции, но степень снижения этого показателя была меньше. Показатель ЭКА у детей с интерстициальными поражениями был значительно выше.

Максимальное снижение ЭКА выявлено при обострении хронического процесса. Видимо, при обострении хронического заболевания почек происходят более глубокие сдвиги в обмене альбумина, выражающиеся в более выраженном снижении его связывающих и других функций под воздействием токсинов и других факторов от обострения к обострению, уменьшая возможности больного к компенсации патологического состояния. Кроме того, при остром процессе возможно частичное обновление популяции молекул альбумина за счет мобилизации их внутриклеточных резервов и интенсификации синтеза *de novo* (компенсаторная реакция). По-видимому, при хронизации процесса такой возможности у организма уже нет.

Обращает на себя внимание отсутствие полного восстановления ЭКА в периоде ремиссии при всех рассматриваемых патологических процессах. Она остается сниженной при всех формах гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных поражениях. Видимо, остаются факторы, которые, воздействуя

на организм, не дают альбумину полноценно функционировать, а значит, поддерживают в организме постоянную готовность к обострению.

Показатель ЭКА находится в тесной взаимосвязи с резервом связывания. РСА характеризует долю свободных центров альбумина, не заблокированных метаболитами или токсинами. Снижение РСА отражает низкую связывающую способность альбумина.

При ОГН с нефротическим синдромом выявлены самые низкие значения РСА, молекула альбумина не способна восстанавливать прежнюю структуру даже при стихании активности процесса. Изменение конформации молекулы говорит в пользу ее качественного изменения при нефротическом синдроме, которое достигает максимума при обострении хронического процесса, а, может быть, даже способствует этому, являясь одной из патогенетических причин рецидива. Под конформацией мы, как и большинство исследователей, понимаем пространственные формы молекул, возникающие при внутренних вращениях атомов или атомных групп вокруг простых связей, изгиба связей и других деформаций, не изменяющих конфигурацию молекулы [7]. Острая нехватка основного транспортного белка сохраняется даже при полной ремиссии, когда остаются изменения в микроокружении альбумина, влияя на его физико-химические свойства.

При ОГН с нефритическим синдромом РСА снижен только на 25–30 %. Еще меньшее снижение РСА выявлено при тубулоинтерстициальных поражениях почек после перенесенной ОПН – на 12–18 %. Это говорит в пользу менее значительных, по сравнению с нефротическим синдромом, конформационных изменений в молекуле альбумина. Вероятно, роль альбумина в патогенезе этих заболеваний менее значима.

Полученные данные позволили нам определить патогенетическую роль интоксикации в развитии почечной патологии.

При ОГН с нефротическим синдромом ИТ увеличивается более чем в 13 раз. Налицо явное преобладание выхода токсинов в кровь над их элиминацией путем сорбции на альбумине, а также отсутствие свободных мест связывания в глобуле белка. Полученные данные подтверждают концепцию об усиленном выходе в кровь гидрофобных продуктов и их связывании сывороточным альбумином при эндогенной интоксикации, в том числе и при гломерулонефрите.

Гломерулонефрит с нефритическим синдромом характеризуется противоположными тенденциями, когда обострение хронического процесса сопровождается более высокой интоксикацией. То же относится и к тубулоинтерстициальным поражениям почечной ткани. Возможно, при обострении данных ХГН на некотором этапе токсинемия достигает уровня, при котором наступают нарушения микроциркуляции; затрудняющие обмен между кровотоком и тканью и блокирующие выход токсических метаболитов из ткани в кровяной ток. В результате уровень токсемии перестает нарастать, тогда как интоксикация усиливается. По мнению некоторых авторов, это происходит при ИТ равном 0,7–0,8 [8]. В наших исследованиях ИТ был равен 0,69. Выявленные биохимические сдвиги могут быть основополагающим фактором развития полиорганной и полисистемной недостаточности, определяющих в подавляющем большинстве случаев исход заболевания.

В периоде ремиссии при всех формах заболеваний интоксикация сохраняется даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков заболева-

ния. Это свидетельствует о том, что в ремиссию в организме почечного больного происходят процессы, поддерживающие уровень интоксикации, не улавливаемые рутинными методами исследования, и, возможно, способные при «благоприятных» обстоятельствах привести к обострению процесса.

Заключение

У пациентов с нефротическим синдромом (как при остром, так и при хроническом течении заболевания) происходят выраженные нарушения обмена белка. Степень выраженности нарушений определяют ЭКА и РСА. При манифестации острого процесса и при обострении хронического нефротического синдрома организм испытывает острую нехватку основного транспортного белка. В периоде клинико-лабораторной ремиссии происходит постепенное восстановление обмена белка.

Конформационные нарушения в молекуле альбумина при нефротическом синдроме не восстанавливаются даже при стихании активности процесса. Изменение конформации молекулы, о которой можно судить косвенно по степени снижения РСА, говорит в пользу качественного изменения молекулы альбумина при нефротическом синдроме.

При остром заболевании процесс восстановления более интенсивен и уровень обмена белка превышает норму, при хроническом процессе уровень обмена остается сниженным, не достигая нормальных значений. Поэтому говорить о полной ремиссии при хроническом заболевании не представляется возможным, даже когда мы видим нормализацию отдельных показателей.

Результаты анализа показателей белкового обмена у детей с гломерулонефритом с нефритическим синдромом и интерстициальными поражениями почек позволяют подтвердить полученные данные о роли альбумина в патогенезе этих заболеваний. Здесь можно предположить более выраженные сдвиги белкового обмена при хроническом течении. В периоде ремиссии обмен белка остается более интенсивным, что еще раз подтверждает сохраняющиеся структурно-функциональные изменения альбумина в условиях хронизации процесса. Показателями, которые определяют в основном выявленные изменения, являются ИТ и РСА. В данном случае можно предположить, что в основе изменений белкового обмена лежит интоксикация, которая приводит к изменениям молекул белка и снижению функциональных возможностей.

Выводы

1. Нарушения функционального состояния альбумина характерны как для гломерулярных, так и для тубулоинтерстициальных поражений почек у детей, зависят от нозологической формы и периода заболевания.

2. Наиболее значимые нарушения функционального состояния альбумина выявлены при гломерулонефрите с нефротическим синдромом, когда значительно снижены общая и эффективная концентрация альбумина, резерв связывания, на фоне увеличения индекса токсичности. Выявленные изменения сохраняются после нормализации основных клинико-лабораторных показателей.

3. Наличие нарушений белкового обмена в периоде ремиссии независимо от нозологической формы подтверждает полученные данные о сохраняющихся структурно-функциональных изменениях альбумина в условиях хронизации процесса. В течение гломерулярных и тубулоинтерстициальных

поражений почек не представляется возможным говорить о ремиссии, а только о чередовании периодов большей и меньшей активности.

4. Определение функционального состояния альбумина у детей с различными заболеваниями почек значительно повышает диагностические и прогностические возможности клинициста-нефролога.

Список литературы

1. **Foster, J.** Albumin. Structure, function and uses / J. Foster, V. Rosenour, V. Jratz, A. Rothschild. – Oxford : Pergamon Press, 2007. – S. 53–87.
2. **Грызунов, Ю. А.** Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов. – М. : ГОЭТАР, 2005. – С. 5–38.
3. **Brown, J. R.** Serum albumin: structure and characterization of ligand binding sites / J. R. Brown, P. Shockley. – N.Y. : Lipid-Protein interactions, 2009. – V. 1. – P. 25–68.
4. **Грызунов, Ю. А.** Свойства связывающих центров альбумина: метод исследования в биологических жидкостях и опыт его применения для оценки состояния организма : дис. ... д-ра биол. наук / Ю.А. Грызунов. – М., 2003. – 180с.
5. **Игнатова, М. С.** Диагностика и лечение нефропатий у детей: руководство для врачей / М. С. Игнатова, Н. А. Коровина. – М. : ГОЭТАР-МЕДИА, 2007. – С. 28–33.
6. **Миллер, Ю. И.** Молекулярные основы флуоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови / Ю. И. Миллер, Г. Е. Добрецов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 5. – С. 33–35.
7. **Луйк, А. И.** Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов / А. И. Луйк, В. Д. Лукьянчук. – М. : Медицина, 1994. – 224 с.
8. **Пентюк, А. Л.** Изучение новых функциональных свойств альбумина / А. Л. Пентюк, Р. А. Мусин, Г. П. Марченко // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 3. – С. 11–13.

Борисова Ольга Вячеславовна

кандидат медицинских наук,
доцент, кафедра детских инфекций,
Самарский государственный
медицинский университет

E-mail: olgaborisova74@mail.ru

Borisova Olga Vyacheslavovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of children's
infection, Samara State Medical University

УДК 616.611-002-053:616.15

Борисова, О. В.

Роль сывороточного альбумина в прогрессировании хронических поражений почек у детей / О. В. Борисова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1 (17). – С. 66–72.