

СОСТОЯНИЕ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ.

А.А.Логинова

Самарский государственный медицинский университет.

*Городская детская клиническая больница №1 имени Н.Н.Ивановой
городского округа Самара. E-mail: kvfb@rambler.ru*

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 низкая активность всех ферментативных систем, ответственных за транспортировку, конъюгацию и экскрецию билирубина, отсутствие микрофлоры кишечника, завершающей превращение билирубина.

Целью настоящего исследования - изучить особенности течения неонатальной желтухи у детей с хорошей и сниженной транспортной функцией альбумина.

Определение свойств альбумина проводили с помощью анализатор АКЛ-01 «Зонд» и наборов реактивов «Зонд-Альбумин».

Альбумин синтезируется гепатоцитами печени, поэтому определение его содержания в крови может служить тестом функционального состояния этого органа. Количество задействованных в синтезе альбуминпродуцирующих клеток печени зависит от различных факторов. Так гормоны роста, кортизол, тиреоидный гормон, АКТГ, тестостерон могут повышать интенсивность синтеза альбумина, а сепсис, гипертермия, стрессовые состояния, голодание замедляют синтез альбумина (2). Связывающая способность альбумина зависит не только от количества, но и от качества альбумина, то есть его эффективной концентрации(3). Уровень альбумина несколько ниже у женщин во время беременности, особенно в третьем триместре, во время лактации, у детей

раннего возраста.(4) Особенно низка альбуминсвязывающая способность плазмы у недоношенных детей. Развитие у них ядерной желтухи может возникнуть при концентрации билирубина, равной 153-171 мкмоль/л (1). В плазме крови новорожденных меньше содержание белков вообще и альбумина в частности. 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(5). Это явление связано с тем, что указанные медикаменты вытесняют билирубин из зон связывания его с альбумином. Результатом такого “соперничества” является возрастание концентрации непрямого, не связанного с альбумином билирубина, обладающего цитотоксическими свойствами.

Неонатальную желтуху с длительным течением часто имеют дети, находящиеся на грудном вскармливании. Известно, что желтуха грудного молока не изменяет соматического состояния ребенка - он очень хорошо набирает вес, нервно-психическое состояние соответствует возрастной норме, но цифры билирубина высокие. Одной из причин называют избыточное количество жирных кислот в молоке матери, Известно, что жирные кислоты конкурируют с другими веществами за связь с альбумином.

На билирубинсвязывающую способность альбумина оказывают влияние: количество альбумина, конкуренция за связывание между билирубином и ксенобиотиками и (или) лекарственными препаратами (сульфаниламиды, антибиотики, викасол, преднизолон, ГОМК, лазикс, тяжелые металлы),некоторые наркотические препараты, простогландины, метаболические нарушения у новорожденного – гипоксия, гипогликемия, ацидоз, гипотермия(5). Кроме того, дефицит любой из незаменимых аминокислот в рационе ведет к нарушению синтеза белковых веществ.

Снижение концентрации альбумина в плазме крови- признак позднего страдания печени, определение общей концентрации альбумина-

стандартный метод обследования, а определение эффективных свойств альбумина при длительной неонатальной желтухе до настоящего времени не проводилось.

Под наблюдением находились 99 детей с длительной неонатальной желтухой неуточненной этиологией. Во всех случаях желтуха имела признаки патологической, длилась более 3 недель.

В тоже время гемолитический, механический и паренхиматозный характер желтух был исключен в ходе наблюдения за детьми. Все дети родились после 37 недель гестации. Имели среднестатистические антропометрические показатели при рождении. По шкале Апгар оценка не менее 7-8 баллов.

Для обработки результатов исследования применялись стандартные методы математической статистики с определением среднеарифметических величин (M), стандартного отклонения (G) и их ошибки средней величины (m). Достоверность различий (P) между показателями у детей проводилась по таблицам Стьюдента. Разница считалась достоверной при $p \leq 0,05$. Проведен ретроспективный анализ анамнеза, клиники и течения желтухи у детей с нормальными и патологическими показателями альбуминового обмена и измененным индексом токсичности.

Индекс токсичности (ИТ) более 0,1 - признак интоксикации организма. Он рассчитывается по формуле:

$ИТ = ОКА / ЭКА - 1$, где ОКА - общая концентрация альбумина, ЭКА - эффективная концентрация альбумина (оценивается флюоресцентным методом). Все больные с высоким показателем индекса токсичности (более 0,1) включены в основную группу (группа 1) и распределены на подгруппы с учетом степени гипербилирубинемии. В контрольную группу (группа 2) вошли дети с нормальными показателями индекса токсичности (до 0,1), детей также разделили на подгруппы с учетом степени гипербилирубинемии. Средние значения в основной и контрольных группах по индексу токсичности отличаются в 4,43 раза ($p < 0,05$). Средний

уровень билирубина составил у детей первой группы $174,45 \pm 72,4$ мкмоль\л, второй $155,8 \pm 76,77$ мкмоль\л, т.е. состав группы по уровню гипербилирубинемии был одинаков. В зависимости от степени гипербилирубинемии (с учетом классификация А.И.Хазанова(3)) дети распределены по подгруппам, а именно в каждой группе оказалось две подгруппы с низкой и высокой гипербилирубинемией. (таблицы 1 и 2)

Таблица 1 .Распределение детей в зависимости от уровня билирубинемии.

| Уровень сывороточного билирубина, мкмоль\л | Число детей | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------------------|---------------|
| | Основная группа | | Контрольная группа | |
| | Абс. | % | абс | % |
| Подгруппа 1-низкая гипербилирубинемия(до 197) | 35 | 71,4 \pm 6,46 | 38 | 76 \pm 6,04 |
| Подгруппа2-высокая гипербилирубинемия (более197) | 14 | 28,6 \pm 6,46 | 12 | 24 \pm 6,04 |
| всего | 49 | 100 | 50 | 100 |

Таблица 2. Показатели уровня билирубина у детей по подгруппам.

| Уровень сывороточного билирубина, мкмоль\л | | Общий билирубин, ммоль\л (мин.-макс.) | Средняя величина, ммоль\л | Стандартное отклонение | Стандартная ошибка среднего |
|--|-------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Основная группа | 1 подгруппа | 57-194 | 139,94 | 50,64 | 8,58 |
| | 2 подгруппа | 210-420 | 260,71 | 65,34 | 17,66 |
| Контрольная группа | 3 подгруппа | 65-178 | 120,79 | 34,46 | 5,59 |
| | 4 подгруппа | 197-360 | 266,67 | 67,92 | 19,98 |

Общая концентрация альбумина представлена в таблице 3 .Общая концентрация альбумина практически одинакова у детей в основной- $36,43 \pm 4,86$ г\л и контрольной группах $38,6 \pm 5,95$ г\л. Колебания

показателей в каждом вариационном ряду соответствуют возрастной норме .

Достоверные различия($p < 0,05$) выявлены при определении эффективной концентрации альбумина(таблица4). В основной группе- $29,55 \pm 5,5$ г\л, в контрольной группе- $36,3 \pm 5,97$. Данные внесены в таблицу4.

Из рисунка 1 видно, что при одинаковой концентрации общего альбумина у детей 1 и 2 группы, ЭКА, а значит и билирубинсвязывающая способность альбумина снижены. ЭКА наиболее снижена у детей 2 подгруппы, по сравнению с 1 подгруппой($p < 0,05$), но не выявлено достоверных различий между детьми 3 и 4 подгрупп. Достоверно различие ЭКА между детьми основной и контрольной групп с $P = 0,001$, то есть $p < 0,05$.

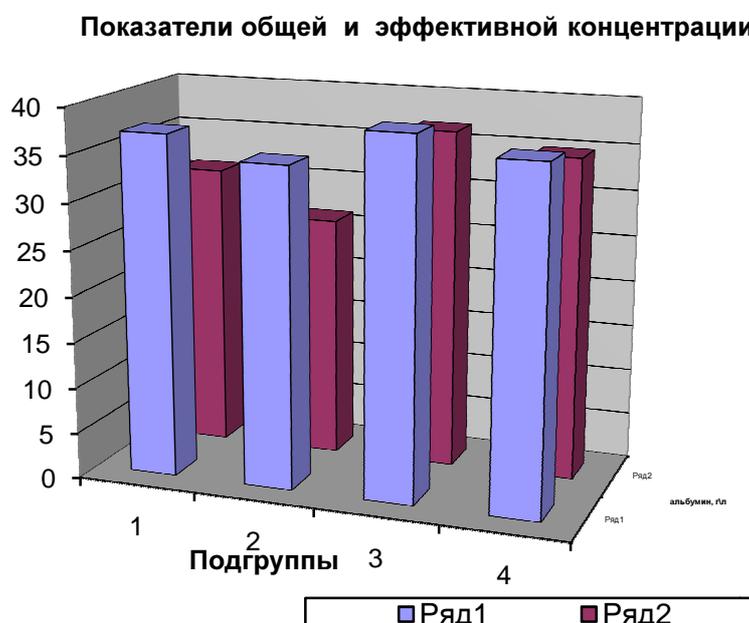
Таблица 3 . Показатели общей концентрации альбумина у детей в основной и контрольной группах.

| Группа | подгруппа | ОКАмин.- ОКАмак.,г\л | Средняя величина,г\л | Стандартное отклонение | Стандартная ошибка среднего |
|-----------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Основная группа | 1 подгруппа | 27-47 | 37,11 | 6,52 | 1,11 |
| | 2 подгруппа | 29-45 | 34,7 | 5,86 | 3,25 |
| Контрольная группа | 3 подгруппа | 28-59 | 38,7 | 5,52 | 0,896 |
| | 4 подгруппа | 26-41 | 36,75 | 7,2 | 2,12 |

Таблица 4. Показатели эффективной концентрации альбумина крови у детей в основной и контрольной группах.

| Группа | подгруппа | ЭКАмин.- ЭКАмак. | Средняя величина | Стандартное отклонение | Стандартная ошибка среднего |
|-----------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Основная группа | 1 подгруппа | 25-42 | 30,89 | 6,25 | 1,06 |
| | 2 подгруппа | 21-37 | 26,21 | 6,68 | 1,81 |
| Контрольная группа | 3 подгруппа | 27-58 | 36,76 | 5,47 | 0,89 |
| | 4 подгруппа | 24-48 | 34,8 | 6,01 | 1,76 |

Рисунок 1. Зависимость показателей общей и эффективной концентрации альбумина у детей.



Ряд1-общая концентрация альбумина,

ряд 2-эффективная концентрация альбумина

У детей контрольной группы при пролонгированной неонатальной желтухе достаточная билирубинсвязывающая способностью альбумина

сохранена, 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, уровень, а значит и токсичность билирубина, находятся в обратной зависимости - чем ниже билирубинсвязывающая способность альбумина, тем выше уровень билирубина.

При сниженной билирубинсвязывающей способности альбумина гипербилирубинемия сохраняется значительно дольше (на $4,99 \pm 1,29$ дня).

Состояние свойств альбумина оценено в зависимости от способа рождения ребенка. В основной группе - 13 ($26,5 \pm 6,3\%$) детей родилось с помощью оперативных родов (кесарево сечение), в контрольной - 7 ($14 \pm 4,91\%$). Показатели ОКА и ЭКА существенно не отличались в зависимости от способа рождения, но у детей основной группы в 1,8 раза чаще зарегистрированы оперативные роды.

На грудном вскармливании находилось большинство детей. В основной группе количество детей находящихся на искусственном вскармливании оказалось в 6 раз больше ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

С целью диагностики у $22(51,16 \pm 7,14\%)$ детей 1 группы и $18(38,3 \pm 6,87\%)$ детей 2 группы проводилось *exjuvantibus* отмена грудного вскармливания на 48-72. Диагноз «желтуха от материнского молока» определен при положительном результате теста у 8 из $22(36,3 \pm 6,87\%)$ детей основной группы и у 11 из $18(61,1 \pm 6,89\%)$ детей контрольной группы. Желтуха у всех остальных детей разрешалась хорошо при сохранении грудного вскармливания. Проведение теста позволило уточнить еще одну причину длительной гипербилирубинемии у детей, «желтуха от материнского молока» в 1,7 раза чаще определена у детей контрольной группы по сравнению с основной ($p = 0,009$). Среди других причин, которые могли бы привести к гипербилирубинемии немного

чаще в контрольной группе диагностированы: кефалогематомы (чаще на 6+_3,36%),функциональные запоры (чаще на 4+_2,68%) и транзиторная дисфункция щитовидной железы(чаще на 1,9+_0,68%)

Выводы: Возможно, что в патогенезе гипербилирубинемии снижение связывающей способности альбумина имеет самостоятельную роль.

Список использованной литературы.

1. Яцык Г.В., Беляева, Е И. Бомбардирова А.П. Эффективность препарата Хофитол в терапии желтух новорожденных// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2007.- том 52.- №2,-стр.20-22
2. Лазарев В.В., Михельсон В.А.Применение высококонцентрированных растворов альбумина в терапии у детей./Москва, 2005-С.12-18
3. Грызунов Ю.А., Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е., Пестова А.Б. Флуоресцентный метод для определения массовой концентрации альбумина сыворотки крови человека./ Клиническая лабораторная диагностика.- 1994.- № 5.- С.27-30.
4. Шубина О.С., Грызлова Л.В Особенности гемато-плацентарного барьера при интоксикации организма[Электронный ресурс]Режим доступа :<http://tele-conf.ru>(дата обращения;03.07.2009).
5. Шабалов Н.П. Неонатология: учебник для медицинских вузов.-, М.:Специальная литература, 1995.-том 2-С.77-100
6. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Проведение измерений параметров ЭКА И ОКА на анализаторе АКЛ-01//Альбумин сыворотки крови в клинической медицине М.: ГЭОТАР-1998. - Кн. 1-С.104-107

7. Грызунов. Ю.А. , Литвиненко М.О. Влияние условий хранения на определение показателей //Флуоресцентные методы исследования и клиническая диагностика.- выпуск 2-сентябрь 1991 -С. 33
8. Хазанов А.И. Недоношенные дети.-Ленинград.-1987-С.240 .