А.А. Логинова

БИЛИРУБИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ АЛЬБУМИНА ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХЕ

Городская детская клиническая больница № 1, г. Самары, РФ

Статья посвящена проблеме затяжного течения неонатальной желтухи. Сообщается о новых взглядах на патогенез желтушного синдрома у новорожденных. Рассматривается состояние билирубинсвязывающей функции альбумина. Предлагается алгоритм диагностического поиска для участкового педиатра при пролонгированной неонатальной желтухе.

Ключевые слова: *гипербилирубинемия, новорожденные, общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, индекс токсичности, резерв связывания билирубина.*

Author discusses problem of protracted neonatal jaundice. New standpoints about pathogenesis of neonatal jaundice are presented. Author discusses bilirubin – binding function of serum albumin and proposes algorithm of diagnostic search for general pediatrician in cases of protracted neonatal jaundice.

Key words: *hyperbilirubinemia, neonates, albumin, index of toxicity, reserve of bilirubin binding.*

Контактная информация:
Логинова Анна Андреевна – врач-неонатолог ГДКБ № 1 г. Самары
Адрес: 443079 г. Самара, просп. Карла Маркса, д. 165а
Тел.: (462) 260-36-95, 60-36-96, 38-28-14, факс: (462) 60-35-95
E-mail: gdb1@ssu.samara.ru, kvf6@rambler.ru
Статья поступила 16.06.09, принята к печати 30.09.10.

По данным педиатрического отделения для новорожденных детей Городской детской клинической больницы № 1 г. Самары, ежегодно от 6 до 10% детей, поступающих в отделение, требуют проведения дифференциального диагноза в связи с проявлениями желтушного синдрома. Необходимо исключать гемолитические, паренхиматозные и механические желтухи. Желтуха у любого ребенка в возрасте старше 3 недель должна рассматриваться как патологическая и побуждать педиатра к диагностическому поиску. 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 неонатальной желтухи практически не представляется возможным.

Пролонгированная неонатальная желтуха (ПНЖ) – это диагноз-исключение различных патологических желтух. В специальной медицинской литературе достаточно хорошо освещены проблемы изоиммунизации новорожденного, внутриутробных гепатитов, врожденных пороков развития печени и желчевыводящих путей, наследственных болезней крови и печени, редких генетических болезней, приводящих к желтушному синдрому, однако информации об этиопатогенезе затяжной неонатальной желтухи и ее лечении недостаточно. ПНЖ неуточненной этиологии – самый частый вариант желтухи, с которой встречается практический врач-педиатр. Вызывает споры вопрос о необходимости лечения ПНЖ. Отсутствуют эффективные методы ее терапии. До настоящего времени не получено убедительных данных о том, что при длительной неонатальной желтухе не происходит токсического воздействия билирубина на ЦНС. Перенесенная в младенчестве длительная гипербилирубинемия является фактором риска дискинезии желчевыводящих путей и камнеобразования [1]. Также установлено, что высокий уровень билирубина оказывает угнетающее действие на иммунные реакции [2].

В последние годы появились сведения о связи длительной неонатальной гипербилирубинемии с экологической ситуацией.

В настоящее время представления о патогенезе неонатальных желтух различного генеза существенно изменились. Так, существенную роль играют компоненты женского молока, например, 5βпрегнан3α,20β-диол, который снижает активность трансфераз печени; β-гиалуронидаза – фермент, осуществляющий обратную транскрипцию коньюгированного билирубина в неконьюгированный. Способствуют гипербилирубинемии у новорожденных позднее отхождение мекония (позже 12 ч жизни), задержка пережатия пуповины. В условиях гипоксии и асфиксии задерживается становление глюкуронилтрансферазной системы, наступает диссоциация комплекса билирубин–альбумин, повышается проницаемость сосудов и гематоэнцефалического барьера.

К лекарственным препаратам, которые могут провоцировать развитие желтухи, относят большие дозы витамина К, окситоцин. Назначение их может привести к снижению связывающей способности альбумина, ослаблению активности ферментов печени, выраженному гемолизу эритроцитов, а в результате – к гипербилирубинемии и развитию желтухи у новорожденных.

Гипофункция щитовидной железы в неонатальном периоде сопровождается желтушным синдромом за счет каротинемии (печень теряет способность превращать каротин в витамин А), а также нарушения образования и выделения желчи, повышенной способности кожи задерживать билирубин. Дефицит тироксина приводит к замедлению продукции глюкуронилтрансферазы и нарушению процесса конъюгации непрямого билирубина.

Желтуха при полицитемии, наличии кровоизлияний у новорожденных обусловлена повышенным гемолизом на фоне незрелости ферментативных систем печени. Желтуха новорожденного при запорах, дискинезии желчевыводящих путей обусловлена усиленной реабсорбцией билирубина при сниженной моторике кишечника.

В патогенезе неонатальной желтухи приобретает все большее значение состояние билирубинсвязывающей способности альбумина.

Свойства альбумина характеризуются следующими показателями: 1) общая концентрация альбумина (ОКА, г/л), которая эквивалентна обычному клиническому биохимическому показателю концентрации альбумина; 2) эффективная концентрация альбумина (ЭКА, г/л) – величина, близкая в норме к ОКА, но в отличие от нее чувствительная к изменению физико-химических свойств связывающих центров альбумина.

В норме значения ЭКА и ОКА совпадают, при патологии величина ЭКА может снижаться гораздо значительнее, чем ОКА. Причем наиболее информативной является величина ЭКА; степень ее снижения в ходе патологического процесса с большой вероятностью определяет исход заболевания.

Получив эти данные, возможно рассчитать следующие показатели: 1) показатель «резерв связывания альбумина» (РСА) рассчитывается по формуле: РСА=(ЭКА/ОКА)·100% и отражает долю оставшейся связывающей способности альбумина. РСА в норме находится в пределах 81–98% [4]; 2) индекс токсичности (ИТ) можно рассчитать по формуле: ИТ=(ОКА/ЭКА)–1. ИТ отражает степень накопления токсических 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.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 99 пациентов с длительной неонатальной желтухой неизвестной этиологии.

Во всех случаях желтуха имела признаки патологической, длилась более 3 недель. В то же время гемолитический, механический и паренхиматозный характер желтухи был исключен в ходе наблюдения за детьми. Все дети родились после 37-й недели гестации, масса тела при рождении была в пределах 2800–4200 г, рост – 48–52 см, оценка по шкале Апгар – не менее 7–8 баллав.

Состояние альбумина сыворотки крови у всех обследованных детей изучали при помощи метода флюоресцентных зондов [5]. Исследование требует микроскопического (0,025 мкл) количества крови, результат измерения готов через 1–2 мин, реактивы и аппаратура просты и недороги. Были применены коммерческие наборы «Зонд-альбумин» производства фирмы НИМВЦ «Зонд» (Москва) и отечественный специализированный флюометр модели АКЛ-01. В качестве флюората, который с высокой аффинностью и избирательно связывает альбумин, использован отечественный зонд К-35. В водной среде сыворотки крови К-35 флюоресцирует незначительно, но интенсивность его флюоресценции возрастает более чем в 100 раз, если зонд связывается с активными центрами альбумина и перемещается в гидрофобное окружение. В сыворотке крови интенсивность флюоресценции К-35 определена при разных значениях pH (4,0 и 7,4) и разведении ее 0,15 М натрия хлорида. При физиологическом значении pH 7,4 интенсивность флюоресценции К-35 чувствительна как к концентрации альбумина, так и к состоянию его связывающих центров. Эта величина соответствует ЭКА. Она дает представление о реальной связывающей способности центров альбумина и выражается в граммах на 1 л альбумина. При pH 4,0 с альбумином диссоциируют все переносимые им физиологические и патологические лиганды и освободившиеся центры связывания занимает К-35. Интенсивность флюоресценции К-35 при pH 4,0 позволяет определить в крови содержание альбумина – показатель ОКА выражают также в граммах на 1 л.

Для обработки результатов исследования применяли стандартные методы математической статистики с определением среднеарифметических величин (М), стандартного отклонения (δ) и их ошибки средней величины (m). Оценку достоверности различий (p) между показателями у детей проводили по таблицам Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p<0,05$.

Проведен ретроспективный анализ данных анамнеза, клинической картины и течения желтухи у детей с нормальными и патологическими показателями альбуминового обмена и измененным ИТ.

Результаты и их обсуждение

ИТ более 0,1 – признак интоксикации организма. Все больные с высоким показателем ИТ (более 0,1) составили основную группу и были распределены на подгруппы с учетом степени гипербилирубинемии. В контрольную группу вошли дети с нормальными показателями ИТ (до 0,1), их также разделили на подгруппы с учетом степени гипербилирубинемии.

Средний возраст детей основной группы составил 31,6 дней, контрольной группы – 36,6 дней ($p>0,05$). В основную группу включены 49 детей с ИТ 0,248±0,123, в контрольную– 50 детей с ИТ 0,056±0,033. Средние значения ИТ в основной и контрольной группах отличались в 4,43 раза ($p<0,05$).

Средний уровень билирубина составил у детей основной группы 174,45±72,4 мкмоль/л, контрольной – 155,8±76,77 мкмоль/л, т.е. состав групп по уровню гипербилирубинемии был одинаков. В зависимости от степени гипербилирубинемии (с учетом классификации [3]) дети были распределены на подгруппы, а именно в каждой группе оказалось две подгруппы – с низкой и высокой степенью гипербилирубинемией (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Распределение детей основной и контрольной групп в зависимости от степени гипербилирубинемии

Степень гипербилирубинемии	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Низкая (до 197 мкмоль/л)	35	71,4	38	76
Высокая (более 197 мкмоль/л)	14	28,6	12	24
Итого	49	100	50	100

Таблица 2

Показатели уровня общего билирубина у наблюдаемых детей

Группы детей	Подгруппы	Общий билирубин, мкмоль/л (min–max)	М, мкмоль/л	δ	m
Основная	1-я	57–194	139,94	50,64	8,58
	2-я	210–420	260,71	65,34	17,66
Контрольная	3-я	65–178	120,79	34,46	5,59
	4-я	197–360	266,67	67,92	19,98

Таблица 3

Значения ОКА у детей основной и контрольной групп

Группы детей	Подгруппы	ОКА, г/л (min–max)	M, г/л	δ	m
Основная	1-я	27–47	37,11	6,52	1,11
	2-я	29–45	34,7	5,86	3,25
Контрольная	3-я	28–59	38,7	5,52	0,896
	4-я	26–41	36,75	7,2	2,12

Значения ОКА были практически одинаковыми у детей основной (36,43±4,86 г/л) и контрольной групп (38,6±5,95 г/л). Колебания показателей ОКА в каждом вариационном ряду соответствовали возрастной норме (табл. 3).

Достоверные различия ($p<0,05$) выявлены при определении ЭКА (табл. 4): у детей основной группы они составили 29,55±5,5 г/л, контрольной группы – 36,3±5,97 г/л.

Из рис. 1 видно, что при одинаковой ОКА ЭКА, а значит и билирубинсвязывающая способность альбумина, снижена. ЭКА была наиболее снижена у детей 2-й подгруппы по сравнению с 1-й подгруппой ($p<0,05$), но не выявлено достоверных различий по этому показателю между детьми 3-й и 4-й подгрупп. Достоверное различие значений ЭКА выявлено между детьми основной и контрольной групп ($p=0,001$).

У детей контрольной группы при ПНЖ достаточная билирубинсвязывающая способность альбумина сохранена, поэтому не было выявлено различий между детьми с высокой и низкой степенью гипербилирубинемии (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.

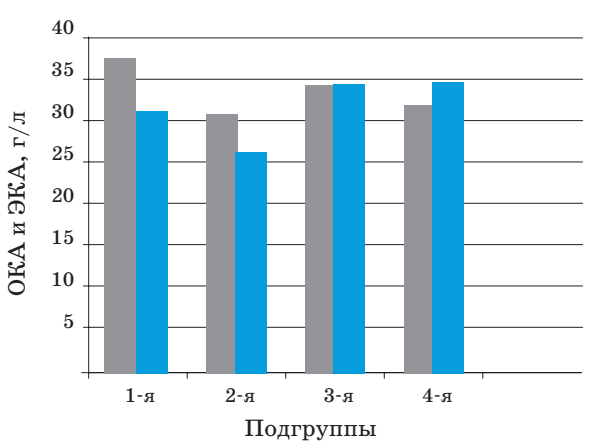

Рис. 1. Показатели ОКА и ЭКА у наблюдаемых детей.
■ – ОКА, ■ – ЭКА.

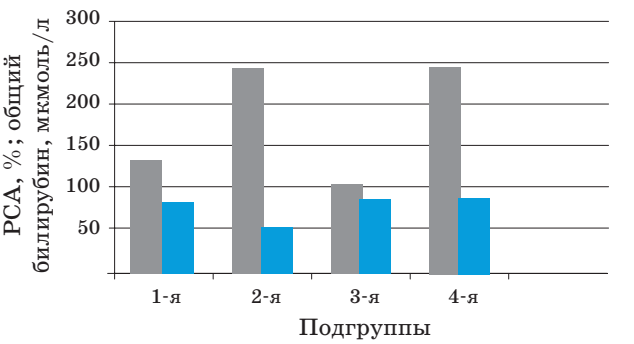

Рис. 2. Зависимость РСА от уровня билирубина у наблюдаемых детей.
1-й столбик – общий билирубин, 2-й столбик – РСА.

РСА был рассчитан для всех обследованных детей (табл. 5). Значения РСА были достоверно ниже ($p<0,05$) у детей 2-й подгруппы (низкая билирубинсвязывающая способность и высокий уровень билирубина). У детей контрольной группы РСА не менялся ни при высокой, ни при низкой степени гипербилирубинемии. На рис. 2 представлена зависимость РСА от уровня билирубина.

Поскольку высокая степень гипербилирубинемии не всегда приводит к снижению РСА, можно предположить, что у детей 2-й подгруппы первично изменение молекулы альбумина как следствие иного воздействия – либо патологической структуры белка, либо конкуренции за связывание с альбумином других веществ.

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

Состояние свойств альбумина было оценено в зависимости от способа рождения ребенка. В основной группе 13 детей родились с помощью оперативных родов (кесарево сечение), в контрольной группе – 7. Применение дополнительных медикаментов, а также причины, повлекшие оперативное родоразрешение, могут оказывать влияние на состояние связывающей функции альбумина. Так, среди детей основной группы в 1,8 раза чаще зарегистрировано оперативное родоразрешение. Значения ОКА и ЭКА существенно не отличались в зависимости от способа родоразрешения. У детей, рожденных кесаревым сечением,

Таблица 4

Значения ЭКА у детей основной и контрольной групп

Группы детей	Подгруппы	ЭКА, г/л (min–max)	M, г/л	δ	m
Основная	1-я	25–42	30,89	6,25	1,06
	2-я	21–37	26,21	6,68	1,81
Контрольная	3-я	27–58	36,76	5,47	0,89
	4-я	24–48	34,8	6,01	1,76

Таблица 5

Показатели РСА у детей основной и контрольной групп

Группы детей	Подгруппы	РСА, % (min–max)	M, %	δ	m
Основная	1-я	66,67–89,47	83,07	5,7	0,97
	2-я	67,57–88,89	71,4	7,87	2,13
	средние значения по группе	–	80,94	7,16	1,02
Контрольная	3-я	91,43–100,0	94,95	2,77	0,45
	4-я	90,24–100,0	94,43	3,75	1,1
	средние значения по группе	–	94,82	2,98	0,42

Таблица 6

Состояние альбуминсвязывающей функции в зависимости от способа родоразрешения

Группы детей	Способ родоразрешения	ОКА, г/л			ЭКА, г/л		
		M	δ	m	M	δ	m
Основная	естественные роды	44,5	7,36	2,13	42,2	7,27	1,94
	кесарево сечение	36,1	7,01	1,29	35	5,86	1,25
Контрольная	естественные роды	45,8	7,46	2,19	37	6,52	1,11
	кесарево сечение	37,3	5,96	0,97	31	6,25	1,06

Таблица 7

Распределение наблюдаемых детей в зависимости от вида вскармливания

Группы детей	Грудное вскармливание			Смешанное вскармливание			Искусственное вскармливание		
	абс.	%	средняя ошибка доли	абс.	%	средняя ошибка доли	абс.	%	средняя ошибка доли
Основная	43	87,75	4,68	0	0	–	6	12,25	4,68
Контрольная	47	94	3,36	2	4	2,79	1	2,0	2,0

значения ОКА были достоверно ниже ($p<0,05$), а ЭКА снижалась незначительно (табл. 6).

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 (табл. 7).

С целью дифференциальной диагностики у 22 детей основной группы и 18 детей контрольной группы проводили отмену грудного вскармливания на 48–72 ч. Диагноз «желтуха от материнского молока» определен при положительном результате теста у 8 из 22 детей основной группы и у 11 из 18 детей контрольной группы. Желтуха у всех остальных детей успешно разрешалась при сохранении грудного вскармливания. Желтуха от материнского молока в 1,7 раза чаще была выявлена у детей контрольной группы по сравне-

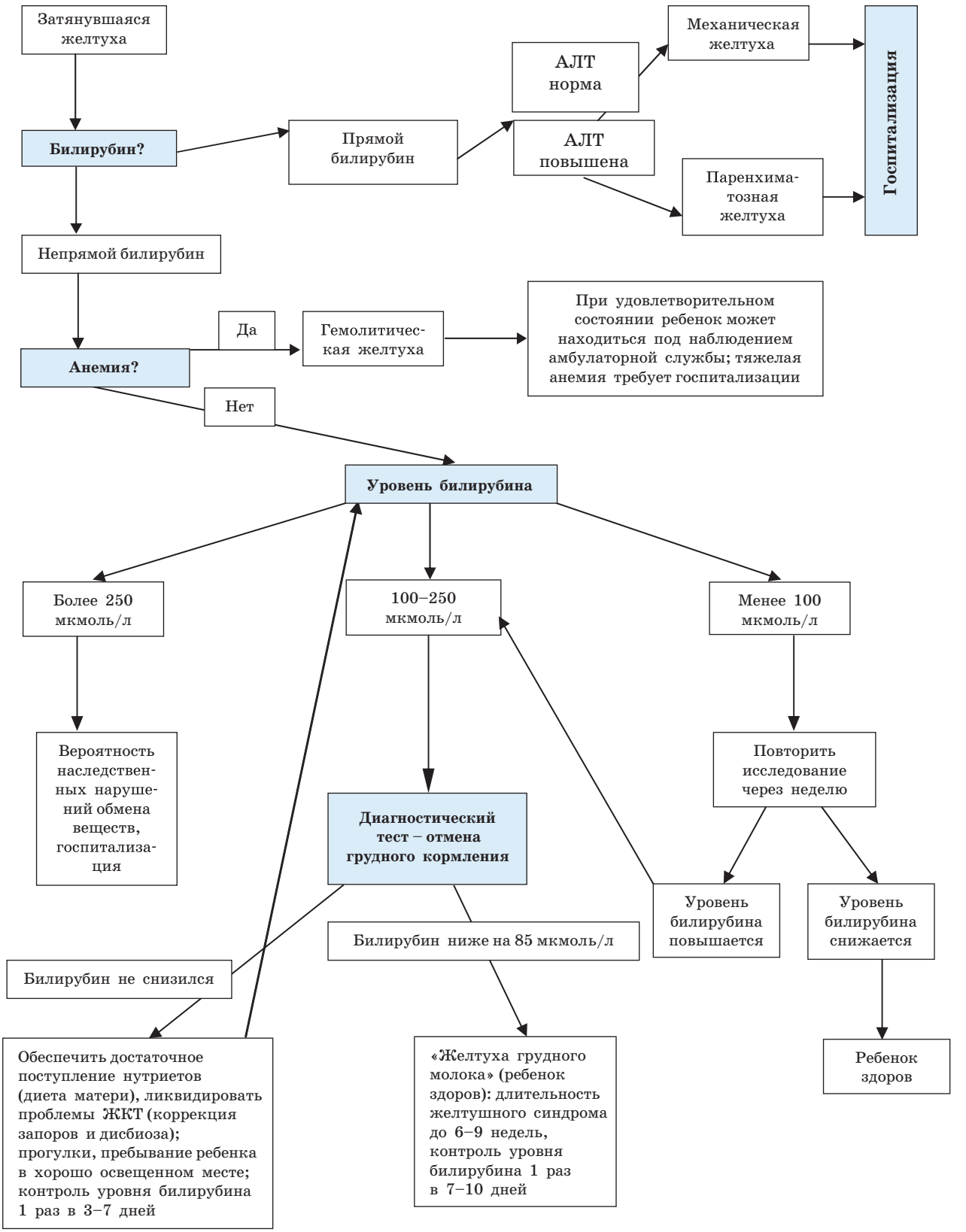

Рис. 3. Алгоритм тактики врача амбулаторной службы при выявлении у ребенка ПНЖ.

нию с основной (p=0,009). Среди других причин, которые могли бы привести к гипербилирубинемии, несколько чаще в контрольной группе были диагностированы кефалогематома (на 6±3,36% больше), функциональные запоры (на 4±2,68% больше) и транзиторная дисфункция щитовидной

железы (на 1,9±0,68% больше). Следовательно, при нормальной функции альбумина причина гипербилирубинемии была более очевидна, чем у детей основной группы.

Таким образом, нарушение функции альбумина при гипербилирубинемии приводит к более длительному течению желтушного синдрома. Однако в настоящее время не существует эффективного и безопасного способа коррекции билирубинсвязывающей функции альбумина у новорожденных детей. Лечебные мероприятия заключаются в коррекции ухода и вскармливания детей. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу выжидательной тактики при затяжной неонатальной желтухе. Стартовая схема терапии ПНЖ включает назначение дополнительного питья, холекинетиков (раствор сорбита, отвар кукурузных рылец), антигипоксантов (элькар, рибоксин), препаратов-индукторов активации ферментов печени (фенобарбитал). Если у ребенка имеет место повышение билирубина за счет непрямой фракции, следует применять фототерапию (при наличии прямого билирубина фототерапия противопоказана). Назначение сорбентов при длительной неонатальной желтухе, по нашим данным, не эффективно. Напротив, очень важно проводить коррекцию запоров (используем лактулозу). Инфузионная терапия при желтушном синдроме у новорожденных нами не проводится уже более 5 лет.

На основании результатов и проведенного исследования нами составлен алгоритм тактики врача амбулаторной службы при наличии у новорожденного ребенка пролонгированной желтухи (рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нисевич Л.Л., Яцык Г.В., Аширова А.А., Дворяковский И.В.* Затяжные желтухи у недоношенных новорожденных. Педиатрия. 1998; 6: 59–63.

2. *Абаев Ю.К.* Воспалительные заболевания новорожденных. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007: 31, 174–179.

3. *Хазанов А.И.* Функциональная диагностика болезней печени. М.: Медицина, 1988.

4. *Грызунов Ю.А., Иванов А.И., Белова Е.С.* Влияние некоторых метаболитов на связывание флуоресцентного зонда К-35 с альбумином. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: «Ириус», 1994: 93–103.

5. *Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е.* Проведение измерений параметров ЭКА И ОКА на анализаторе АКЛ-01. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. Кн. 1. М.: «ГЭОТАР», 1998: 104–107.