

**Е.С. Кешищян, Е.Н. Ованесов, М.И. Прищепя**

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ТРАНСКУТАННОЙ БИЛИРУБИНОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

*МНИИ педиатрии и детской хирургии, НПП “Техномедика”, Москва*

Проблема гипербилирубинемии новорожденных, несмотря на длительный период изучения этого заболевания, сохраняет свою актуальность и остроту. В эпидемиологическом плане за последние 5 лет во многих регионах нашей страны отмечается рост заболеваемости гипербилирубинемией как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных.

Примерно в половине случаев причины гипербилирубинемии бывают неясны - отсутствуют известные факторы риска (резус-несовместимость, инфекционные заболевания, скрытые кровотечения, анемия или полицитемия). Вместе с тем достоверно установлена роль гипербилирубинемии в повреждении центральной нервной системы у новорожденных, в частности слухового анализатора и подкорковых ядер мозга. Очевидна необходимость контроля уровня билирубина у новорожденных. Общепринятый объективный метод контроля состоит в измерении концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови прямым фотометрированием или путем биохимического анализа. Учитывая трудности взятия крови и риск инфицирования новорожденного, лабораторный анализ билирубина, как правило, делается выборочно для группы риска. В связи с этим большое значение имеют разработка и внедрение в практику неинвазивных методов анализа билирубина.

Следует, однако, заметить, что практика неинвазивной оценки билирубина не является в принципе новой. Опытный врач по пожелтению кожного покрова может оценить наличие и степень гипербилирубинемии. Однако такая оценка весьма субъективна: кроме личного опыта на восприятие цвета кожи ребенка оказывают влияние тип освещения и наличие оттенков кожи, вызванных различными клиническими факторами, что обуславливает необходимость лабораторного тестирования.

Значительный прогресс в области анализа гипербилирубинемии новорожденных был достигнут с появлением в 1980 г. транскутанного билирубинометра фирмы “Минолта” (Япония) [6]. Десятилетний опыт применения прибора фирмы “Минолта” в ряде стран показал, что врач, пользующийся прибором, обладает, несомненно, эффективным средством диагностики.

Положительный опыт медицинского применения транскутанного билирубинометра фирмы “Минолта” обусловил разработку и серийное производство отечественного аналога - фотометрического анализатора гипербилирубинемии “Билитест” (типа АГФ-02). Прибор “Билитест” прошел в установленном порядке все необходимые испытания и рекомендован к промышленному выпуску решением комиссии Минздрава СССР от 25 июня 1991 г.

Транскутанная билирубинометрия основывается на явлении обратной диффузии билирубина из крови в окружающую ткань (дерма). Увеличение концентрации билирубина в крови приводит к увеличению концентрации билирубина в дерме, и наоборот, уменьшение концентрации билирубина в крови (например, при переливании крови) приводит к обратному движению билирубина из дермы в кровь до тех пор, пока между этими двумя системами не наступит равновесие.

Поскольку билирубин обладает ярко выраженной желтой окраской, цвет кожи меняется в зависимости от содержания билирубина в дерме. Желтая окраска билирубина связана с наличием в нем полосы поглощения света в синей области спектра с максимумом на длине волны 460 нм.

Как известно, существует логарифмическая зависимость между концентрацией поглощающего вещества и интенсивностью прошедшего через него света. Прибор “Билитест” по своему принципу является фотометром отраженного света и измеряет логарифм отношения интенсивностей отраженного света на двух длинах волн. Прибор снабжен миниатюрной лампой-вспышкой и двумя фотоприемниками с узкополосными светофильтрами, позволяющими выделять из всего отраженного потока света излучение на длинах волн 460 и 550 нм. Выбор второй длины волны в желто - зеленом диапазоне обусловлен отсутствием в нем поглощения света билирубином и одновременно наличием примерно такого же, как на длине волны 460 нм, поглощения в гемоглобине крови. Это позволяет практически полностью

исключить влияние капиллярных подкожных сосудов на результаты измерений.

Важной особенностью прибора является то, что он регистрирует свет, отраженный только из глубины тканей, и не допускает попадания на фотоприемники света, отраженного от поверхности кожи, за счет плотного прилегания к ней подвижной световодной головки. Тем самым значительно ослабляется мешающее влияние пигментации кожи.

По существу прибор “Билитест” определяет концентрацию билирубина в дерме путем прямого фотометрирования. Поскольку стандарты концентрации билирубина в дерме отсутствуют (и вряд ли могут быть созданы), прибор отградуирован в условных единицах, которые названы в соответствии с международной практикой “транскутанным билирубиновым индексом” (ТБИ). Клиническая значимость ТБИ определяется его хорошей корреляцией с концентрацией билирубина в крови новорожденных.

Прибор откалиброван таким образом, чтобы при измерении в области лба новорожденного концентрация общего билирубина в сыворотке (плазме) крови (в микромолях на 1 л) примерно соответствовала показателю ТБИ, умноженному на 10. Эта калибровка прибора “Билитест” устанавливалась для новорожденных без ярко выраженной пигментации кожи (белая раса). В других случаях соответствие между ТБИ и концентрацией билирубина в крови должно определяться пользователями прибора самостоятельно путем сравнения показаний с данными лабораторных исследований.

При выборе калибровочных коэффициентов для прибора “Билитест” определение концентрации общего билирубина в капиллярной крови новорожденных проводили с помощью прибора “BILITRON” фирмы “Элви” на клинической базе Института педиатрии и детской хирургии Минздравмедпрома РФ. Правильность калибровки прибора “Bilitron” проверяли путем его сравнения с образцовым спектрофотометром “Спекорд М-40” фирмы “Карл Цейс” (Германия), а также с помощью контрольных сывороток с установленными значениями концентрации билирубина: “Преципат И” фирмы “Boehringer Mannheim”, (Германия); “Билирубин-эталон” фирмы “Lachema” (Чехия); “Валидейт А” фирмы “Organon Teknika” (Германия).

Для выявления корреляции ТБИ с концентрацией билирубина в крови обследовано 284 новорожденных, преимущественно недоношенных, с гестационным возрастом от 30 до 40 недель и массой тела от 1400 до 3500 г. Параллельно с определением концентрации билирубина в крови на приборе “Bilitron” у всех детей измеряли ТБИ на лбу (у переносицы или на висках) и выборочно - на верхней части грудины и внутренней поверхности голени.

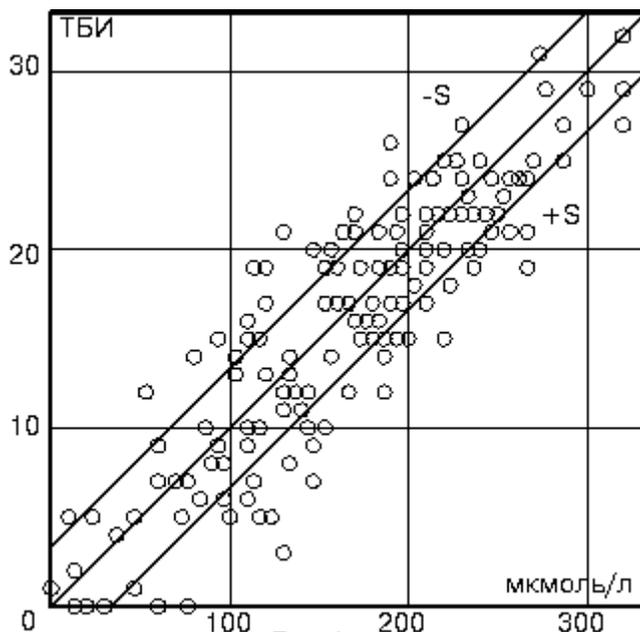


Рис. 1

В целом погрешность определения (оценки) концентрации билирубина в крови по показаниям прибора “Билитест” может быть оценена из данных, приведенных на рисунке 1, где изображена также линия

регрессии, соответствующая калибровочной характеристике

$$C(\text{мкмоль/л}) = 10\text{ТБИ}.$$

Анализ приведенных данных показал, что коэффициент корреляции между концентрацией билирубина в крови и показателем ТБИ по измерениям на лбу составил 0,91 (см. рис. 1), по измерениям на верхней части грудины - 0,83 (рис. 2), а по измерениям на внутренней поверхности голени - 0,53.

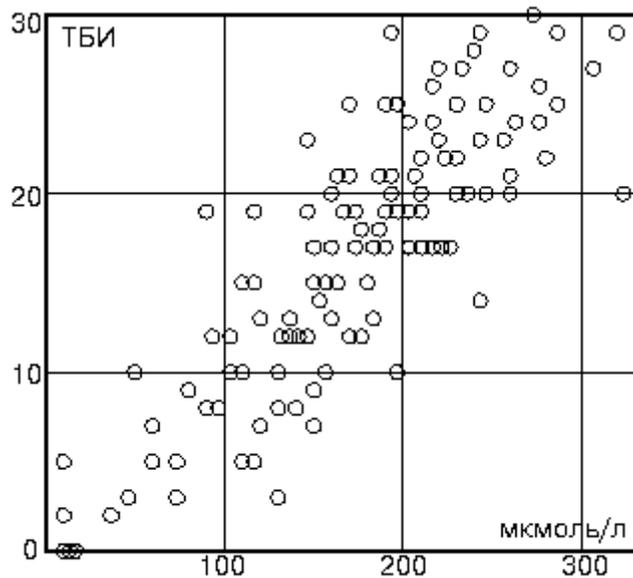


Рис.2а

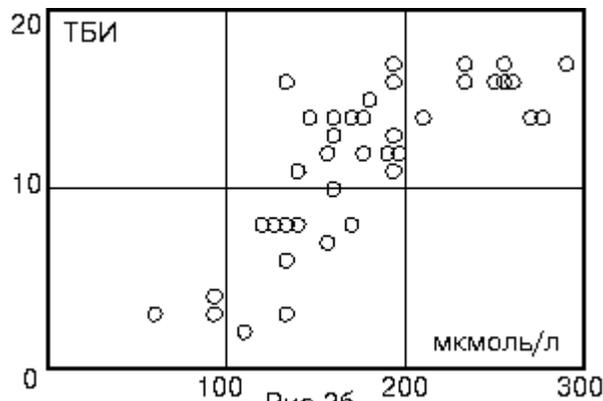


Рис.2б

Рис. 2. Корреляция между показаниями прибора “Билитест” и концентрацией сывороточного билирубина, измеренной фотометрическим прибором “Biliron”  
Рис. 2а - при измерениях на верхней части грудины,  
Рис. 2б - при измерениях на внутренней поверхности голени.

Считая, что разброс экспериментальных точек относительно линии регрессии целиком определяется погрешностью транскутанной билирубинометрии, можно, определить среднеквадратическое отклонение (СКО) показаний прибора “Билитест” от истинной концентрации билирубина в крови. Линии  $4\sigma$  и  $-\sigma$  на рис. 1 показывают соответствующие границы ошибок измерений, причем возможные ошибки с доверительной вероятностью 95% определяются границами  $\pm 2\sigma$ . Как видно на рис. 1, значение СКО слабо меняется в диапазоне концентраций 50 - 350 мкмоль/л и составляет 20 - 30 мкмоль/л и соответствующее значение коэффициента вариации составляет 20% при концентрации билирубина 100 мкмоль/л, 12% при 200 мкмоль/л и 10% при 300 мкмоль/л.

Следует заметить, что в результате обследований не выявлено влияния различных факторов (показателя гематокрита, массы тела, дня жизни и гестационного возраста) на индивидуальные колебания ТБИ. В то же время измерение ТБИ на различных участках тела позволяет судить о динамике желтухи, т. е. о ее

нарастании или уменьшении на фоне проводимой терапии. На рисунке 3, а - б представлено несколько индивидуальных примеров динамики ТБИ в различных точках тела и концентрации билирубина в крови новорожденных по дням жизни на фоне проведения инфузионной терапии.

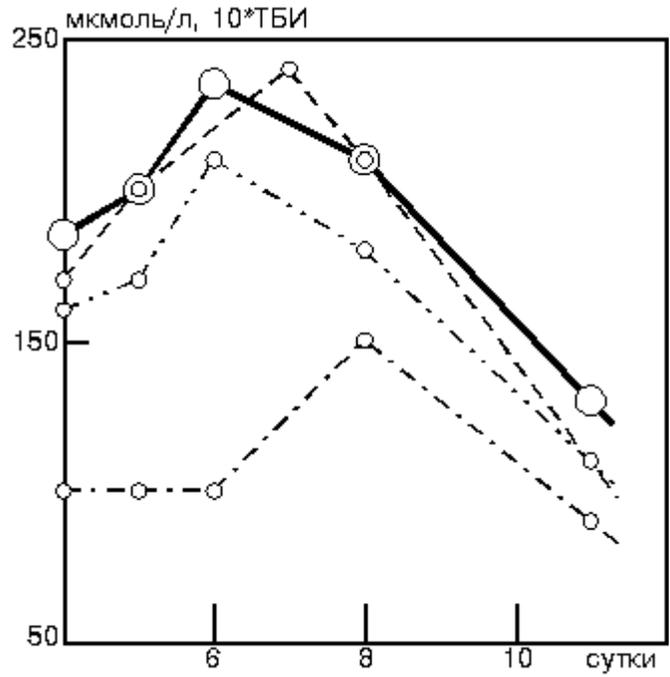


Рис.3а

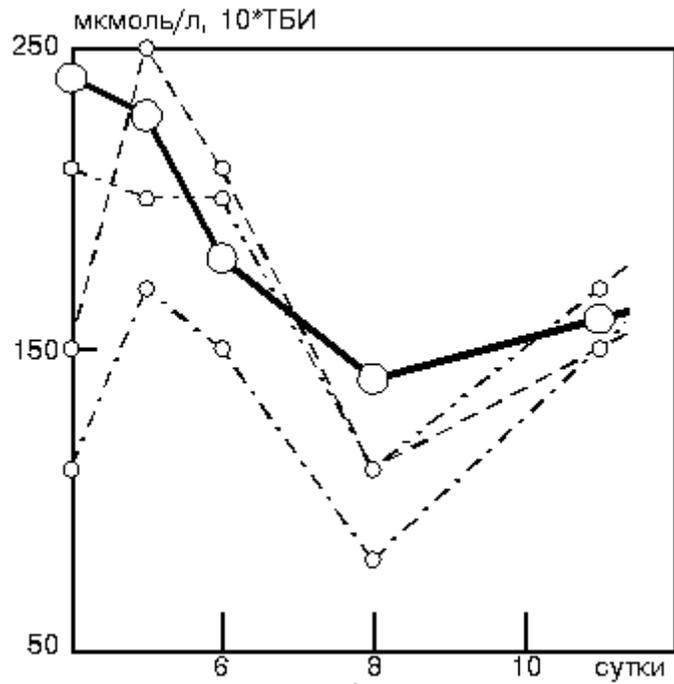


Рис.3б

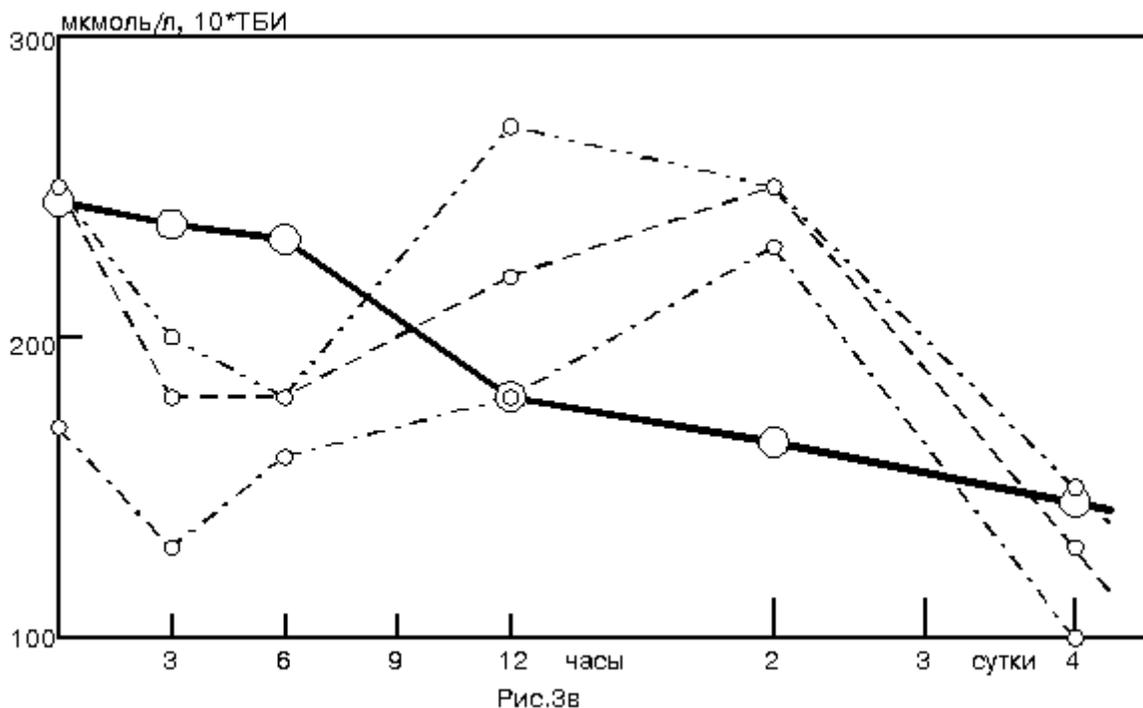


Рисунок 3. Характерная зависимость изменения во времени концентрации билирубина в крови (-----) и ТБИ на различных участках тела: на лбу (-.-.-.-.-), на верхней части грудины (- - - - -), на голени (-.-.-.-.-) на фоне проведения инфузионной терапии.

Рис. 3а - масса 2400 г., срок гестации 34 недели;

Рис. 3б - масса 1200 г, срок гестации 30 недель;

Рис. 3в - на фоне проведения фототерапии, масса 2500 г, срок гестации 35 недель

Как видно из приведенных примеров, кривая изменения ТБИ на лбу наибольшим образом соответствует кривой изменения концентрации билирубина в крови. Максимальное значение ТБИ на верхней части грудины и на голени проявляется позже, чем пиковое значение в крови. Это указывает на то, что прокрашивание кожи в этих областях происходит медленнее, чем на лбу, так же как и медленнее освобождается кожа от билирубина. Определяя ТБИ в этих точках ежедневно, можно судить не только о степени выраженности, но и о распространении желтухи.

Таким образом, наибольшее соответствие между ТБИ и концентрацией в крови отмечается в области лба и в несколько меньшей степени - в верхней части грудины. Это связано, по-видимому, с распределением жирового слоя в этой области и особенностями сосудистого ложа. Вместе с тем это определяет и удобство проведения обследования без необходимости каких-либо дополнительных манипуляций с ребенком (распеленывание и раздевание).

При фототерапии, в процессе которой происходит фотоокисление билирубина и превращение его в нетоксичную водорастворимую форму - люмирубин, прямой корреляции с уровнем билирубина в крови не отмечается. Вместе с тем, принимая во внимание известную стадийность в обмене билирубина при фототерапии, можно на основании динамики показаний прибора "Билитест" определить эффективность проведения фототерапии у конкретного новорожденного.

I стадия - это первые 4 ч фототерапии. В этот период происходит быстрое разложение билирубина в коже (и значительное уменьшение ТБИ) при неизменной концентрации билирубина в сыворотке.

II стадия - 4 - 12 ч фототерапии. За этот период происходит элиминация люмирубина из крови с желчью и мочой, а сывороточный билирубин проникает в ткани на место изомеризованного. В результате в этот период наблюдается снижение сывороточного билирубина при повышении ТБИ.

III стадия - 2 - 3 - и сутки фототерапии, когда отмечается выравнивание показателей сывороточного

билирубина и ТБИ.

IV стадия - после окончания фототерапии. При этом билирубин из крови продолжает выделяться с желчью и мочой, а также проникает в кожу, в связи с этим продолжается падение уровня сывороточного билирубина при замедлении уменьшения ТБИ. Таким образом, измерение ТБИ в период фототерапии не дает возможности однозначно судить об уровне билирубина в крови.

Нами предложена оригинальная методика объективной оценки эффективности фототерапии с использованием транскутанного билирубинометра [1], основанная на том, что в условиях фототерапии содержание билирубина в подкожных тканях сначала резко убывает. Затем через короткий по сравнению с 10-часовой элиминацией билирубина из крови промежуток времени - приблизительно через 1 - 1,5 ч после начала фототерапии - устанавливается динамическое равновесие между содержанием билирубина в подкожных тканях и в крови новорожденного [2 - 4]. При этом равновесное содержание билирубина в облучаемых подкожных тканях в общем случае определяется интенсивностью и спектром фототерапевтического облучения, а также уровнем билирубина в крови.

Если, как это обычно бывает на практике, параметры фототерапевтического облучения остаются постоянными в течение всего времени фототерапии, то равновесное содержание билирубина в подкожных тканях будет изменяться в соответствии с изменением уровня билирубина в крови и зависеть только от него. Так, если последовательно измеренные в условиях динамического равновесия прибором "Билитест" равновесные значения ТБИ будут отличаться друг от друга на 2, 4 ед. и т. д., то соответствующие им значения уровня билирубина в крови отличаются ровно на 20, 40 мкмоль/л и т. д.

Мы полагаем, что транскутанный билирубинометр в настоящее время является единственным средством для оценки эффективности проведения фототерапии неинвазивным методом. Более того, насколько нам известно, в лаборатории нет ни одной рутинной инвазивной методики, способной решить эту проблему, так как ни диазометод, ни прямой спектрофотометрический метод не дифференцируют билирубин от его фотоизомеров или люмирубина [5]. Мы полагаем, что транскутанный билирубинометр имеет существенные перспективы для широкого применения на практике.

Транскутанный билирубинометр типа прибора "Билитест" может быть использован не только для скрининга гипербилирубинемии и мониторинга фототерапии, но и для оценки эффективности фототерапевтических установок по неинвазивной методике. С помощью значений ТБИ, измеренных транскутанным билирубинометром в определенной временной последовательности, можно оценивать интенсивность фототерапевтического облучения в общепринятых в международной практике единицах (в мкВт/см<sup>2</sup>/нм) как параметра фототерапевтического воздействия, степень деградации спектральной интенсивности фототерапевтических ламп, а также сравнивать между собой по эффективности воздействия используемые фототерапевтические установки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Способ оценки эффективности фототерапевтического воздействия при лечении желтухи новорожденных. – Заявка на выдачу патента № 93-038825 от 30 июля 1993 года.
2. *Ennever J.F.* // Clin. Perinat. – 1990 – Vol. 17, № 2, P.467- 481.
3. *Heguy T. et al.* // Pediat. Res. – 1983 – Vol. 17, № 11, P.888 – 891.
4. *Heguy T. et al.* // Amer. J. Dis. Child. – 1986 – Vol. 140, P. 994 – 997.
5. *Shumacher R.F.* // Clin. Perinat. – 1990 – Vol. 17, № 2, P.43
6. *Yamanouchi I., Yavauchi Y., Igarashi I.* // Pediacrics - 1980 - Vol. 65, P. 195.