

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.153.112-94

© Коллектив авторов

### ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬБУМИНА МЕЖДУ КРОВЬЮ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ЭКССУДАТОМ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Т.И.Шалаева<sup>1</sup>, Г.Е.Добрецов<sup>2</sup>, Г.В.Родоман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ,  
Москва, ул. Велозаводская, 1, ГКБ № 13, тел-факс (095)274-4488  
НИИ физико-химической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Измерены концентрации альбумина в сыворотке крови (Ас) и в перитонеальном выпоте (Ав) пациентов с перитонитом и острым панкреатитом. При последовательном измерении Ас и Ав на протяжении нескольких суток у 51 % пациентов наблюдается сильная отрицательная линейная корреляция между индексом Ав/Ас и концентрацией альбумина в сыворотке Ас: коэффициент корреляции по модулю превышает 0.7. Если объединить данные по всем пациентам этой группы путем специального преобразования, коэффициент корреляции в объединенной группе очень высок и составляет -0,94 ( $p < 0,01$ ). То есть, чем выше соотношение Ав/Ас, тем ниже концентрация альбумина в сыворотке, и эта связь поддерживается чрезвычайно жестко, несмотря на изменения состояния пациента и вариации концентрации альбумина в крови как в сторону снижения, так и в сторону повышения. Остальные пациенты имели либо менее высокий коэффициент отрицательной корреляции – от -0,3 до -0,7 (14 % пациентов), либо низкую отрицательную или даже положительную корреляцию между Ав/Ас и Ас (35 % пациентов). Обсуждается перераспределение альбумина между кровью, экссудатом и тканевым пулом и возможная взаимосвязь между концентрациями альбумина в выпоте и сыворотке.

**Ключевые слова:** альбумин, экссудат, перитонит, панкреатит

**ВВЕДЕНИЕ.** Как известно, при многих гнойно-воспалительных заболеваниях, в том числе при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, снижается концентрация альбумина в крови. Это снижение может быть использовано даже как прогностический критерий исхода заболевания [1-4]. Наиболее вероятными из возможных причин снижения концентрации альбумина в крови при заболеваниях, характеризующихся накоплением экссудата в брюшной полости, являются (1) подавление синтеза альбумина; (2) ускоренное разрушение альбумина (катаболизм); (3) выход альбумина из крови в перитонеальный экссудат и/или в тканевый пул. При перитоните и остром некротическом панкреатите уровень альбумина в плазме часто снижается на 20-50 % за сутки [5, 6], а синтез составляет только около 5% альбумина в сутки; следовательно, в таких случаях дело не в снижении синтеза, а в усилении катаболизма и/или выходе альбумина из крови в перитонеальный экссудат и тканевый пул.

## АЛЬБУМИН В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ

Действительно, в условиях воспаления альбумин настолько свободно выходит в перитонеальный экссудат через стенки сосудов, что его концентрация в выпоте может достигать концентрации в сыворотке крови, хотя чаще имеет более низкие значения [5, 7]. Таким образом, степень воспаления можно характеризовать соотношением концентраций альбумина в экссудате  $A_v$  и в сыворотке  $A_c$ , то есть индексом  $A_v/A_c$ , который обычно имеет значения в интервале от 0 до 1.

В ходе развития заболевания концентрации  $A_c$  и  $A_v$  варьируют у каждого пациента в довольно широких пределах. Однако оказалось [5-7], что у большинства пациентов они при этом жестко связаны между собой. Эту связь, характерную для большинства пациентов, можно выразить линейным уравнением:

$$A_c = a + b \cdot (A_v/A_c), \text{ где } b < 0,$$

то есть, чем выше индекс экссудат/сыворотка ( $A_v/A_c$ ), тем ниже концентрация альбумина в крови ( $A_c$ ).

Коэффициенты  $a$  и  $b$  у каждого пациента свои, поэтому существование такой жесткой связи при объединении всех пациентов в общую группу почти незаметно. В данной работе мы исследовали пациентов с перитонитом и острым панкреатитом и попытались ввести статистическую процедуру, которая позволила бы объединить их в одну группу, несмотря на индивидуальные различия коэффициентов  $a$  и  $b$ , и при этом не только не потерять высокую степень коррелированности альбуминовых показателей  $A_c$  и  $A_v/A_c$ , но еще более четко выявить и продемонстрировать ее.

**МЕТОДИКА.** Обследовано в динамике 56 пациентов с экссудативными заболеваниями органов брюшной полости: 36 пациентов с распространенным перитонитом различного генеза (перфорации и ранения полых органов, несостоятельность анастомозов, некрозы кишки) и 20 пациентов с некротическим панкреатитом. Измерение концентрации альбумина в сыворотке крови и выпоте брюшной полости производили не менее 3 раз (от 3 до 7 раз) в ходе заболевания. Сыворотку получали из венозной крови. Экссудат брюшной полости получали во время оперативного вмешательства или после операции по установленным в брюшной полости дренажам. Определение концентрации альбумина проводили флуоресцентным методом с использованием наборов реактивов "ЗОНД-Альбумин" (НИМВЦ ЗОНД, Москва) по стандартной методике, прилагаемой к наборам, на анализаторе АКЛ-01 с соответствующими калибраторами [8]. Всего измерено 220 пар образцов сыворотка-выпот.

Коэффициенты линейной корреляции рассчитывали методом наименьших квадратов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Для характеристики выхода альбумина из кровеносного русла можно ввести индекс  $A_v/A_c$  (см. Введение). У большинства (65%) обследованных в данной работе пациентов наблюдалась описанная тенденция: чем выше индекс  $A_v/A_c$ , тем ниже концентрация альбумина в сыворотке крови  $A_c$  (рис.1). При этом 78 % больных этой подгруппы имели высокий коэффициент корреляции  $|r| > 0,7$ , и только у 22 % связь между показателями  $A_c$  и  $A_v/A_c$  не являлась сильной (формально у них  $|r_i| < 0,7$ ). В целом, в подгруппе пациентов с благоприятным исходом заболевания  $r = -0,79 \pm 0,06$ , при неблагоприятном исходе  $r = -0,65 \pm 0,13$ .

Наличие такой корреляции не может быть случайным: при рассмотрении полученных данных становится интуитивно ясно, что обнаружена сильная тенденция, выраженная у большинства пациентов. Вместе с тем, число измерений концентрации альбумина у каждого из пациентов было небольшим ( $n = 3-7$ ); в результате статистическая достоверность наличия столь высокой корреляции у каждого отдельного пациента формально невысока. Поэтому предстояло обобщить результаты, полученные на многих больных, чтобы повысить достоверность вывода о наличии корреляции, характерной для всей этой группы пациентов.

Трудность, однако, состояла в том, что, хотя у каждого пациента данной группы точки находятся на одной прямой, положение и наклоны этих прямых не

одинаковы у разных пациентов (как это хорошо видно на рис. 1), и при объединении пациентов в группу корреляция “размывается”. Нужен был какой-то способ объединения данных без потери индивидуальной корреляции. Для объединения данных мы применили в данной работе следующий алгоритм:

1) По результатам измерений у каждого  $i$ -го пациента все точки (индекс  $j$ ) находятся вблизи прямой, которую можно записать как линейное уравнение с коэффициентами  $a_i$  и  $b_i$ :

$$(Ac)_{ij} = a_i + b_i \cdot (Av/Ac)_{ij} \quad (1)$$

При этом индивидуальные вариации коэффициентов очень велики, диапазон изменения величины  $a_i$ : от 16 до 103 г/л, диапазон изменения величины  $b_i$ : от -3 до -65 г/л

2) Данные по всем пациентам можно усреднить и получить усредненную прямую линию с коэффициентами  $a$  и  $b$ ; при этом среднее значение  $a$  получается равным  $46,6 \pm 3,4$  г/л и среднее значение  $b = -22,7 \pm 2,7$  г/л

3) Теперь можно выравнивать наклоны у всех пациентов путем умножения правой и левой частей уравнения (1) для каждого из пациентов на коэффициент  $(b/b_i)$ :

$$(b/b_i) \cdot (Ac)_{ij} = (b/b_i) \cdot a_i + (b/b_i) \cdot b_i \cdot (Av/Ac)_{ij} \quad (2)$$

4) Преобразованную таким способом прямую линию каждого пациента можно сдвинуть вдоль вертикальной оси, чтобы совместить центры всех индивидуальных прямых; для этого прибавляется величина  $a - (b/b_i) \cdot a_i$  к правой и левой частям уравнения (2):

$$\begin{aligned} a - (b/b_i) \cdot a_i + (b/b_i) \cdot (Ac)_{ij} &= \\ = a - (b/b_i) \cdot a_i + (b/b_i) \cdot a_i + (b/b_i) \cdot b_i \cdot (Av/Ac)_{ij} &= a + b \cdot (Av/Ac)_{ij} \end{aligned} \quad (3)$$

В результате этих преобразований исходно измеренная величина  $(Ac)_{ij}$  каждого пациента заменяется на преобразованную величину  $f(Ac)_{ij}$ , которая равна:

$$f(Ac)_{ij} = a - (b/b_i) \cdot a_i + (b/b_i) \cdot (Ac)_{ij} \quad (4)$$

Окончательно связь между величинами  $(Ac)_{ij}$  и индексом  $(Av/Ac)_{ij}$  ищем в следующем виде:

$$f(Ac)_{ij} = a + b \cdot (Av/Ac)_{ij} \quad (5)$$

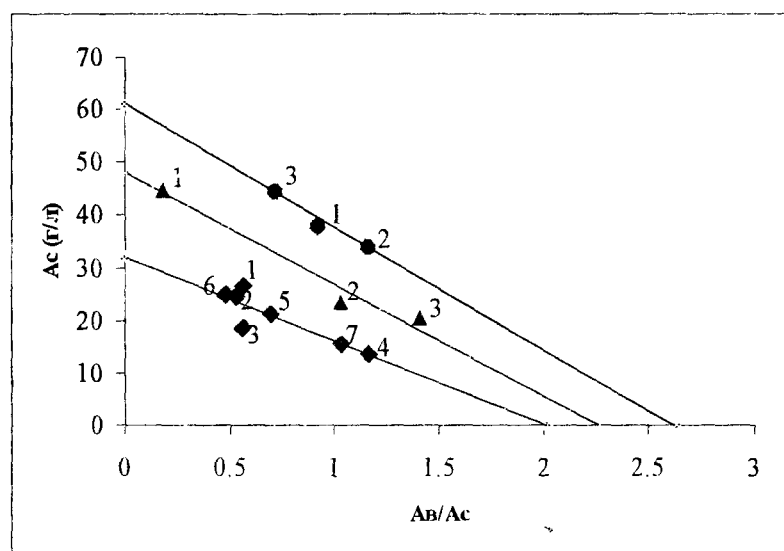


Рисунок 1.

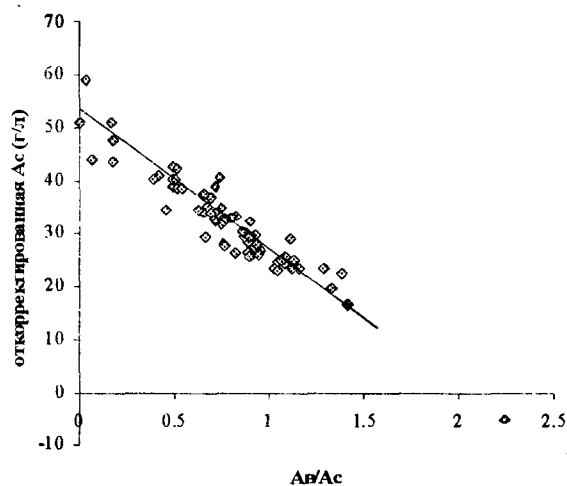
Примеры корреляции между показателем  $Ac$  и отношением  $Av/Ac$  при измерении этих показателей в сыворотке и выпоте трех пациентов на протяжении нескольких дней. Приведены данные пациентов, у которых индивидуальные коэффициенты отрицательной корреляции по модулю превышали 0,7. Цифрами указана последовательность измерений у данного пациента.

## АЛЬБУМИН В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ

Такая процедура никак не изменяет степень корреляции у каждого пациента, однако позволяет их всех объединить. Оказалось, что корреляция между показателями  $A_c$  и  $A_b/A_c$  у объединенных в одну группу пациентов, имеющих индивидуальную отрицательную корреляционную связь, действительно очень высока, а достоверность ее существования соответствует критерию  $p < 0,01$ .

Результаты для подгруппы пациентов, имеющих сильную индивидуальную отрицательную корреляцию между  $A_c$  и  $A_b/A_c$  (78 % от всех пациентов, имеющих индивидуальную отрицательную корреляцию), показаны на рисунке 2. На вертикальной оси отложены величины такой скорректированной функции  $f(A_c)$ , преобразованной указанным способом, а по горизонтальной – измеренные величины ( $A_b/A_c$ ). В результате по этой подгруппе в целом получается очень высокий коэффициент корреляции:  $r = -0,95 \pm 0,04$  при благоприятном и  $-0,93 \pm 0,07$  при неблагоприятном исходе заболевания.

благоприятные исходы



летальные исходы

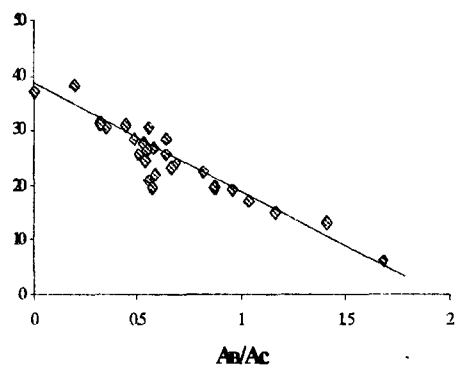


Рисунок 2.

Связь величин  $A_b/A_c$  и  $A_c$ , где величины  $A_c$  откорректированы согласно уравнению (4) (см. текст). Приведены данные пациентов, у которых индивидуальные коэффициенты корреляции по модулю превышали 0,7.

Таким образом, высокие значения индивидуальных коэффициентов корреляции не являются следствием малого числа измерений у каждого пациента, и можно достоверно говорить о сильной отрицательной корреляционной связи между относительным содержанием альбумина в выпоте, которое отражает выраженность воспалительного процесса в брюшной полости, и сывороточной концентрацией альбумина у большинства пациентов с распространенным перитонитом и некротическим панкреатитом. Наиболее поразительным нам представляется факт независимости коэффициентов  $a_i$  и  $b_i$  от времени, несмотря на тяжелое состояние пациента, наличие терапии и большие вариации параметров  $A_c$  и  $A_b/A_c$ .

Существование столь сильной линейной корреляции между концентрациями альбумина в сыворотке и его относительного содержания в выпоте означает наличие реальной физической связи между ними. На рисунке 3 представлены возможные пути изменения количества альбумина в сыворотке крови у больных. В отсутствие протеинурии, трансфузий препаратов крови и экссудации в другие полости организма, кроме брюшной, потеря альбумина сыворотки обусловлена катаболическим разрушением белка, скорость которого в норме равна скорости синтеза, а также выходом альбумина в ткани и в брюшную полость с

перитонеальным экссудатом. Восполнение альбумина сыворотки идет за счет синтеза в печени и резорбции альбумина из тканей и брюшной полости. Стабильные коэффициенты  $a_i$  и  $b_i$  существуют, несмотря на сложные изменения всех перечисленных процессов во времени.

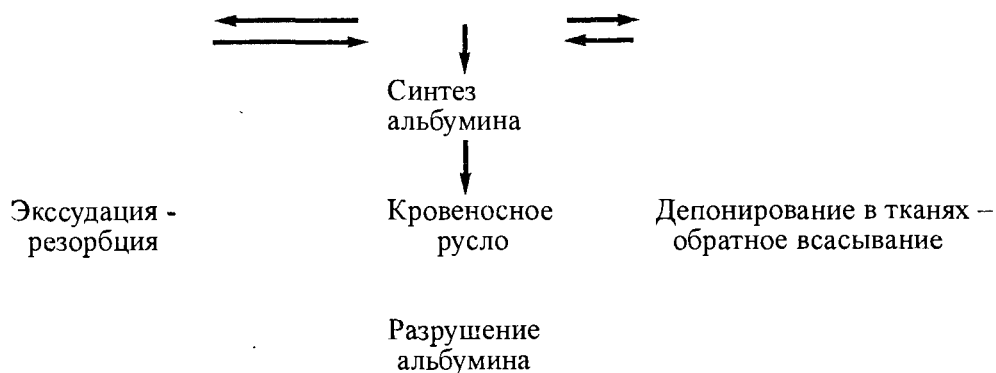


Рисунок 3.

Пути изменения количества альбумина в плазме крови.

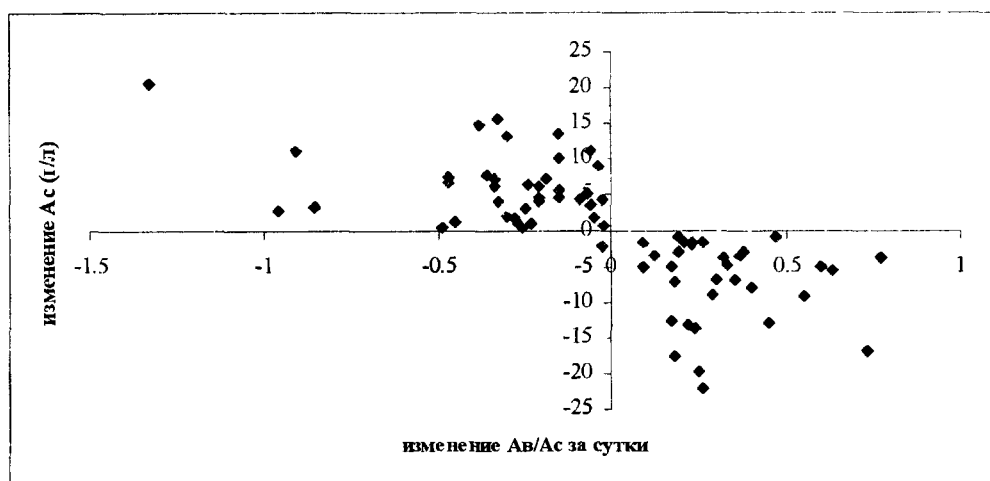


Рисунок 4.

Суточные изменения концентрации альбумина в сыворотке (Ас) и индекса Ав/Ас у пациентов с воспалительными заболеваниями брюшной полости, имеющих отрицательную корреляционную связь Ас и Ав/Ас.

Как хорошо видно на рисунке 1, на протяжении нескольких дней наблюдения точки на корреляционной прямой у данного пациента могут двигаться не только направо (снижение альбумина в сыворотке), но и налево (восстановление концентрации в сыворотке), и вообще изменять направление движения. На рисунке 4 приведены данные изменений сывороточной концентрации альбумина, произошедших в течение суток. Часто регистрируется не только значительное ее уменьшение, но и значительный рост за столь короткий срок.

Согласно данным рисунка 4, прирост альбумина в сыворотке за сутки может достигать 20 г на 1 л сыворотки, или около 60 г на 5 л циркулирующей крови. Между тем синтез альбумина составляет в норме только около 15 г в сутки. Вероятно, такой приток альбумина в кровь происходит в основном за счет его возвращения в кровеносное русло из экссудата и, возможно, из тканевого депо, а не за счет изменения соотношения катаболизма и синтеза в пользу последнего.

## АЛЬБУМИН В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ

Изучение роли системного перераспределения альбумина между кровью и тканями в условиях воспаления является предметом дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., Piccioni E., Sgadari A.* (1996) Arch. Surg., **131** (6), 641-645.
2. *Wilson S.E., Faulkner K.* (1998) Am. Surg., **64** (5), 402-407.
3. *Abu-Zidan F.M., Bonham M.J., Windsor J.A.* (2000) Br. J. Surg., **87** (8), 1019-1023.
4. *Родоман Г.В., Добрецов Г.Е., Шалаева Т.И.* (2000) Вест. РГМУ, **5** (15), 41-46.
5. *Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Добрецов Г.Е., Коротаев А.Л.* (1999) Вопр. мед. химии, **45** (5), 407-415.
6. *Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Добрецов Г.Е., Коротаев А.Л.* (1999) Бюлл. Экспер. биол. мед., **128** (12), 660-662.
7. *Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Добрецов Г.Е.* (2001) Вопр. мед. химии, **47** (6), 633-641.
8. *Грызунов Ю.А.* (1998) Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 2., ГЭОТАР, Москва, с.104-107.

Поступила: 25.12.2003

### ALBUMIN REDISTRIBUTION BETWEEN BLOOD AND PERITONEAL EXUDATE AT DISEASES OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS

*T.I. Shalaeva<sup>1</sup>, G.E. Dobretsov<sup>2</sup>, G.V. Rodoman<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Velozavodskaya, 1,  
Moscow Clinical hospital 13, Moscow, Russia; Tel./fax: (095)274-4488

<sup>2</sup>Research Institute for Physical Chemical Medicine, Moscow, Russia

Albumin concentrations were measured in blood serum (As) and in peritoneal exudate (Ac) of patients with peritonitis and acute pancreatitis. As and Ac registration during several days revealed strong negative correlation between an index, Ae/As, and serum albumin As in 51% of the patients. The absolute value of the linear correlation coefficient,  $r$ , exceeds 0.7 in each of these patients. Moreover, pooled data in this group of patients showed that integral correlation coefficient was very high.  $r \approx -0.94$  at  $p < 0.01$ . In other words, the higher ratio Albumin in exudate/Albumin in serum, the lower albumin concentration is in serum. Other patients had either lesser coefficient of the negative correlation, between -0.3 and -0.7 (14% of all patients) or very low negative or even positive correlation of the index, Ae/As, and serum concentration As (35% of all patients). Probable albumin redistribution between blood, peritoneal exudate and tissue pool in relation to ratio exudate Albumin/serum Albumin is discussed.

**Key words:** albumin, exudate, peritonitis, pancreatitis