

7. Chernoff Y.O., Derkach I.L., Inge-Vechtsov S.G. Multicopy SUP35 gene induces de-novo appearance of psi-like factors in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Curr. Genet.* — 1993. — Vol. 24, № 3. — P.268-270.
8. Chernoff Y.O., Newnam G.P., Kumar J., et al. Evidence for a protein mutator in yeast: role of the Hsp70-related chaperone ssb in formation, stability, and toxicity of the [Psi] prion // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 12. — P.8103-81012.
9. Cohen F.E., Pan K.M., Huang Z., et al. Structural clues to prion replication // *Science.* — 1994. — Vol. 264, № 5158. — P.530-531.
10. DebBurman S.K., Raymond G.J., Caughey B., Lindquist S. Chaperone-supervised conversion of prion protein to its protease-resistant form // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94, № 25. — P.13938-13943.
11. Derkach I.L., Bradley M.E., Zhou P., et al. Genetic and environmental factors affecting the de novo appearance of the [Psi+] prion in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* — 1997. — Vol. 147, № 2. — P.507-519.
12. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1984. — Vol. 122, № 3. — P.1131-1135.
13. Harris D.A. Cellular biology of prion diseases // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1999. — Vol. 12, № 3. — P.429-444.
14. Jarrett J.T., Lansbury P.T. Seeding «one-dimensional crystallization» of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? // *Cell.* — 1993. — Vol. 73, № 6. — P.1055-1058.
15. Jung G., Jones G., Wegrzyn R.D., Masison D.C. A role for cytosolic hsp70 in yeast [Psi+] prion propagation and [Psi+] as a cellular stress // *Genetics.* — 2000. — Vol. 156, № 2. — P.559-570.
16. Kochneva-Pervukhova N.V., Paushkin S.V., Kushnirov V.V., et al. Mechanism of inhibition of [Psi+] prion determinant propagation by a mutation of the N-terminus of the yeast Sup35 protein // *EMBO J.* — 1998. — Vol. 17, № 19. — P.5805-5810.
17. Kushnirov V.V., Kryndushkin D.S., Boguta M., et al. Chaperones that cure yeast artificial [Psi+] and their prion-specific effects // *Curr. Biol.* — 2000. — Vol. 10, № 22. — P.1443-1446.
18. Liang P., MacRae T.H. Molecular chaperones and the cytoskeleton // *J. Cell. Sci.* — 1997. — Vol. 110, Pt. 13. — P.1431-1440.
19. Lindquist S. But yeast prion offers clues about evolution // *Nature.* — 2000. — Vol. 408, № 6808. — P.17-18.
20. Masison D.C., Wickner R.B. Prion-inducing domain of yeast Ure2p and protease resistance of Ure2p in prion-containing cells // *Science.* — 1995. — Vol. 270, № 5233. — P.93-95.
21. Micheliš M.D., Weissman J.S. A census of glutamine/asparagine-rich regions: implications for their conserved function and the prediction of novel prions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97, № 22. — P.11910-11915.
22. Morimoto R.I. Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes // *Science.* — 1993. — Vol. 259, № 5100. — P.1409-1410.
23. Newnam G.P., Wegrzyn R.D., Lindquist S.L., Chernoff Y.O. Antagonistic interactions between yeast chaperones Hsp104 and Hsp70 in prion curing // *Mol. Cell. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 2. — P.1325-1333.
24. Paushkin S.V., Kushnirov V.V., Smirnov V.N., Ter-Avanesyan M.D. In vitro propagation of the prion-like state of yeast Sup35 protein // *Science.* — 1997. — Vol. 277, № 5324. — P.381-383.
25. Prusiner S.B. // *Science.* — 1991. — Vol. 252. — P.1515-1522.
26. Sanchez Y., Parsell D.A., Taulien J., et al. Genetic evidence for a functional relationship between Hsp104 and Hsp70 // *J. Bacteriol.* — 1993. — Vol. 175, № 20. — P.6484-6491.
27. Santoso A., Chien P., Osheroovich L.Z., Weissman J.S. Molecular basis of a yeast prion species barrier // *Cell.* — 2000. — Vol. 100, № 2. — P.277-288.
28. Scherrer L.C., Hutchison K.A., Sanchez E.R., et al. A heat shock protein complex isolated from rabbit reticulocyte lysate can reconstitute a functional glucocorticoid receptor-Hsp90 complex // *Biochemistry.* — 1992. — Vol. 31, № 32. — P.7325-7329.
29. Schirmer E.C., Lindquist S. Interactions of the chaperone Hsp104 with yeast Sup35 and mammalian PrP // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94, № 25. — P.13932-13937.
30. Serio T.R., Cashikar A.G., Kowal A.S., Sawicki G.J., et al. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant // *Science.* — 2000. — Vol. 289, № 5483. — P.1317-1321.
31. Shyu W.C., Kao M.C., Chou W.Y., et al. Heat shock modulates prion protein expression in human NT-2 cells // *Neuroreport.* — 2000. — Vol. 11, № 4. — P.771-774.
32. Sondheimer N., Lindquist S. Rnq1: an epigenetic modifier of protein function in yeast // *Mol. Cell.* — 2000. — Vol. 5, № 1. — P.163-172.
33. Wickner S., Maurizi M.R., Gottesman S. Posttranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins // *Science.* — 1999. — Vol. 286, № 5446. — P.1888-1893.
34. Wickner R.B. [URE3] is an altered Ure2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // *Science.* — 1994. — Vol. 264. — P.566-569.
35. Wickner R.B., Chernoff Y.O. Prions of fungi: [URE3], [Psi+] and [Het-s] discovered as heritable traits // Prusiner S.B. // *Prion biology and diseases.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor. — N.Y., 1999. — P.229-272.
36. Yaglom J.A., Gabai V.L., Meriin A.B., et al. The function of Hsp72 in suppression of c-Jun N-terminal kinase. Activation can be dissociated from its role in prevention of protein damage // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, № 29. — P.20223-20228.

© ХУДОНОГОВ А.А., ЛИТВИНЦЕВ А.Н., МАЦЕНКО В.П. — 2006

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

А.А. Худоногов, А.Н. Литвинцев, В.П. Маценко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра глазных болезней, зав. — к.м.н., доц. В.П. Маценко)

**Резюме.** В статье представлен анализ современных взглядов на роль различных факторов в этиологии и патогенезе открытоугольной глаукомы. Затронуты вопросы как классических взглядов на развитие данного заболевания, так и новые концепции этого серьезного страдания глаз.

**Ключевые слова.** Глаукома, этиология, патогенез.

Глаукома занимает одно из центральных мест в офтальмологии. Значительное распространение первичной глаукомы, трудности ранней диагностики и серьезный прогноз служат причинами постоянного интереса к этой группе заболеваний со стороны как ученых, так и практических врачей. Ежегодно заболевает глаукомой один из тысячи человек в возрасте старше 40-45 лет. Общая пораженность населения в этой возрастной группе составляет 1-1,5% [14]. В настоящее время в РФ страдают глаукомой 850 тыс. человек, а в США — 10 млн.

Несмотря на значительные успехи в ранней диагностике, профилактике и лечении она является одной из основных причин слепоты и слабовидения, занимая второе место в нозологической структуре инвалидности.

Термин «глаукома» объединяет группу заболеваний глаз, которая характеризуется постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления (ВГД), вызванного нарушением оттока водянистой влаги из глаза с последующим развитием специфических дефектов поля зрения и атрофии (с экскавацией) зрительного нерва.

Вопросы этиологии и патогенеза глаукомы принадлежат к числу наиболее сложных и важных в патофизиологии глаза. В течение многих лет научная мысль пытается раскрыть сущность этого процесса. Однако до сих пор патогенез глаукомы изучен недостаточно.

Развитие представлений об этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ОУГ) зародилось в

конце 18 века. В этом периоде господствовала ортодоксально — ретенционная теория. Она основывалась на патологических исследованиях энуклеированных глаз [7]. Сущность ретенционной теории сводилась к чисто механическим факторам повышения ВГД, при этом не учитывались другие причины повреждения зрительного нерва общего характера [16]. Начиная с 20-х годов прошлого столетия ретенционная теория стала подвергаться критике, так как развитие глаукомы стали связывать с нейрогуморальными факторами, заболеваниями эндокринной системы человека. В связи с тем, что в последующие годы были разработаны новые методы исследования, такие как тонография, гониоскопия и изменились взгляды на причины и развитие заболевания: связь глаукомы с наследственностью, анатомическими особенностями глаза, рефракцией, гемодинамическими нарушениями [15]. На протяжении многих лет некоторые авторы последовательно придерживались классической (ретенционной) теории развития первичной открытоугольной глаукомы, которая рассматривалась как офтальмогипертензия, возникшая на почве нарушения оттока внутриглазной жидкости из глаза [15]. По их данным, ретенционная теория содержит последовательную цепь патофизиологических механизмов: генетика, анатомические особенности дренажной системы глаза, общие сосудистые расстройства (атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет), местные дистрофические процессы, повышение ВГД, изменение зрительных функций.

В течение последних десяти лет интенсивно исследуются сосудистые, метаболические, биомеханические, иммунные и ряд других факторов, которые могли бы являться причиной развития глаукомы [1-5].

Сосудистая теория патогенеза глаукомы основана на поиске негипертензивных механизмов повреждения зрительного нерва. Этиопатогенетическую роль сосудистого фактора стремились доказать за счет вазоспазма [20], стойкого снижения системного артериального давления и низкого перфузионного давления [7]. Еще в 1981 году С.Н. Федоров придавал большое значение сосудистому фактору, предлагая выделить цилиарную, увеальную и папиллярную формы открытоугольной глаукомы [19]. О. Вриен высказал предположение о воздействии *эндотелина 1* на сосуды диска зрительного нерва [20]. Опытным путем он доказал, что длительное ретробульбарное введение этого препарата в опытах на животных вызывает через несколько недель глаукоматозную экскавацию. J. Flamme отметил, что хроническая дисциркуляция в сосудах диска зрительного нерва приводит к выбросу свободных радикалов, повреждающих решетчатую мембрану, в результате чего возможно возникает экскавация зрительного нерва [23].

Сосудистая концепция глаукомной оптической нейропатии (ГОН) за последние годы несколько видоизменилась и расширилась. Ее существование позволяет выделить ряд факторов риска таких как: наличие сердечнососудистых заболеваний, ночную артериальную гипотензию у гипертоников, принимающих гипотензивные препараты, причем, последний фактор считается в настоящее время наиболее значимым [25]. Полагают также, что в развитии ГОН играют ведущую роль не столько структурные сколько функциональные изменения кровотока: нарушение ауторегуляции и дис-

циркуляция в хориоидее, диске и других тканях глаза [27]. Длительное время считалось, что вазоспастический синдром является неотъемлемой частью глаукомы низкого давления [35]. В настоящее время эта теория опровергнута [30]. Различается две формы глаукомы с вазоспастическим синдромом: первая связана с повышенной чувствительностью к холоду и склонностью к мигреням (именно при ней отмечается прямая корреляция между дефектами в полях зрения и повышением ВГД), а в основе второй лежат нарушения биохимии и реологии крови, и при этом отсутствует данная взаимосвязь ВГД — дефекты полей [30]. Установлено также, что вазоспазм при глаукоме более выражен у гипотоников [33], при этом наиболее важным тестом, позволяющим выявить вазоконстрикцию, является наличие повышенного содержания в плазме крови — эндотелина 1.

Повышенная агрегация эритроцитов и роль реологии являются наиболее важной причиной нарушения микроциркуляции [36]. Современные исследования доказали, что нарушение агрегации эритроцитов в далекозашедшей стадии глаукомы мало отличаются от таковых у больных с ишемическим инсультом мозга [18].

В 1978 году J. Olney впервые была выдвинута гипотеза эксайтотоксической смерти нейронов (от англ. — excitement — перевозбуждение), объясняющая процессы перевозбуждения в нервной ткани при ишемическом инсульте [32]. В конце 90-х годов эта теория нашла подтверждение среди ученых-офтальмологов [37]. В частности Е. Драугер нашел повышенное содержание нейротрансмиттера глутамата в стекловидном теле больных глаукомой [22]. Доказано, что в основе феномена эксайтотоксичности лежит деятельность глутамат-кальциевого каскада, который реализуется в три этапа: На первом этапе (индукция) происходит ишемия ткани диска зрительного нерва, приводящая к нарушению оттока К<sup>+</sup> и притока Са<sup>2+</sup> по кальциевым каналам. В результате чего происходит перевозбуждение глутаматных рецепторов [29]. На втором этапе (амплификация) возникает дальнейшее повышение уровня внутриклеточных ионов кальция, который приводит к увеличению чувствительности нейронов к возбуждающим сигналам извне. И на третьем этапе (экспрессия) появляются необратимые изменения в нейронах, приводящие к клеточной смерти.

Таким образом, избыточное внутриклеточное накопление ионов Са<sup>2+</sup> следует считать ключевым моментом гибели нейронов при ишемии [8].

Метаболические факторы высказываются в концепции В.В. Егорова: по скорости принятого внутрь *изониазида* определено, что для больных, страдающих глаукомой, характерен медленный тип ацетилирования [9]. В диске зрительного нерва таких больных отмечается повреждение микроциркуляции по застойному типу с выраженными реологическими нарушениями вязкости крови. За последние пять лет созданы такие новейшие концепции, как апоптоз ганглионарных клеток в результате воздействия *глутамата*, а также блокада выработки обратного нейронального тока [21]. Согласно данной теории головной мозг вырабатывает субстанцию, необходимую для трофики ганглионарных клеток. Повышение ВГД блокирует нейрональный ток, вызывая апоптоз последних.

Биомеханическая концепция развития ОУГ хорошо описана В.В. Волковым. Низкое системное артериальное давление создает градиент между артериальным и внутриглазным давлением, вызывает первичный сдвиг волокон диска зрительного нерва, повреждение аксонов ганглионарных клеток и вторичную атрофию зрительного нерва с необратимой утратой зрительных функций [6].

В 1961 году впервые было высказано предположение об участии иммунной системы в патогенезе первичной ОУГ, которая основывалась на выявлении в трабекулярной ткани плазматических клеток и увеличении содержания гамма-глобулинов крови у 2/3 обследованных больных. Через 10 лет была выявлена аутосенсбилизация лимфоцитов к тканям трабекул. В 1991 году на основании большого клинического опыта была предложена концепция участия иммунных факторов в патогенезе глаукомы [11]. В последние годы приводятся убедительные данные о значимости инфекции, травм, системных заболеваний в качестве пусковых механизмов аутоиммунных процессов в глазу с нарушением гуморального и клеточного иммунного ответа на органоспецифические антигены глаза, а также перекрестно-реагирующие внеглазные антигены [11-13].

Таким образом, патогенез ОУГ включает два основных механизма: поражение дренажной системы глаза, приводящее к повышению ВГД, и комплекс изменений в заднем отделе, который служит причиной атрофии зрительного нерва [15].

В последние годы исследуется патогенез атеросклероза с учетом достижений морфологии, цитологии, клеточной и молекулярной биологии, иммунологии [9]. Наибольшее признание получила липопротеидная концепция атеросклеротических заболеваний. Доказан тот факт, что атеросклеротическое поражение общих и внутренних сонных артерий и собственно атеросклероз глазных сосудов вызывает гемоциркуляторное нарушение и ишемию всех структур глаза [16]. Кроме того, де-

генерация диска зрительного нерва при атеросклеротических поражениях сочетается со склеротическим поражением сосудов мозга и приводит, у лиц не получающих противосклеротическую терапию, к так называемой глаукоме с низким давлением. Это, вероятно, связано с нисходящей атрофией зрительного нерва в результате недостаточности кровоснабжения его внутричерепных и внутриканальцевых отделов.

В конце 20 столетия в мировой литературе появились единичные источники, указывающие на связь между инфицированием бактерией *Helicobacter pylori* (НР) и развитием глаукомы [28]. Основную концепцию этой взаимосвязи авторы отводят сосудистому и иммунному компонентам. Несмотря на то, что достаточно хорошо изучены механизмы повышения ВГД, до сих пор отсутствует ответ на вопрос: каковы причины нарушения кровотока в диске зрительного нерва при глаукоматозной оптической нейропатии. В связи с этим новые идеи, выдвинутые офтальмологами о взаимосвязи НР и глаукомы, весьма интересны и заслуживают особого внимания. Авторы предполагают, что взаимосвязь состоит в том, что микроорганизм НР, выделяющий экзотоксины, воздействует на сосудистую стенку и реологию крови в диске зрительного нерва и тем самым приводит к гемоциркуляторным нарушениям. Таким образом, изучение возможного влияния НР на развитие открытоугольной глаукомы является актуальной проблемой не только офтальмологов, но и терапевтов, хирургов, гигиенистов.

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что патогенез ОУГ сводится к действию множества факторов, которые способствуют инициации и развитию данного заболевания. Несмотря на различные взгляды возникновения глаукомы, на сегодняшний день нет определенной теории этиопатогенеза, которая бы точно указала на причины и механизм развития глаукоматозного процесса в целом.

## ETIOPATHOGENESIS OF THE PRIMARY OPENANGLE GLAUCOMA

A.A. Khudonogov, A.N. Litvintsev, V.P. Matsenko  
(Irkutsk State Medical University)

This article presents the analysis of modern views on a role of different factors in etiology and pathogenesis of openangle glaucoma. The problems of classical views on the development of this disease, as well as new conceptions of this severe eye suffering are considered.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Басинский С.Н., Рябова И.В., Нестеров А.П. Зависимость изменений диска зрительного нерва и сетчатки от стадии глаукомы // Вестн. офтальмол. — 1991. — № 4. — С.10-14.
2. Батманов Ю.Е. Морфология, функции и динамика патологических изменений дренажной системы глаза у больных первичной глаукомой: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — М., 1991. — 41 с.
3. Бунин А.Я., Бабиджаев М.А., Супрун А.В. Об участии перекисного окисления липидов в деструкции дренажной системы глаз при открытоугольной глаукоме // Вестн. офтальмол. — 1985. — № 2. — С.13-16.
4. Бутенко Г.М., Зайченко А.П. Роль возрастных изменений иммунитета в патогенезе атеросклероза // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 10. — С.31-35.
5. Бутенко Г.М., Войтенко В.Г. Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии. — Киев, 1983. — 355 с.
6. Волков В.В. Биомеханические и другие факторы в патогенезе глаукомы псевдонормального давления // Матер. Всерос. конфер. — М., 1999. — С.35-39.
7. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. — М., 2001. — С.164-175.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В. // Журнал неврологии и психиатрии — 1999. — № 2. — С.65-70.
9. Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. и др. Клинические особенности прогрессирования нейропатии зрительного нерва при первичной глаукоме с нормализованным ВГД у пациентов с различными конституциональными типами метаболического статуса организма // Матер. Всерос. конферен. «Глаукома». — М., 1999. — С.358-361.
10. Загородняя Н.Г., Максименко С.Ф. О роли патологии экстра- и интракраниальных сегментов внутренних сонных и позвоночных артерий в развитии и течении первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмол. журнал. — 1996. — № 1. — С.46-52.
11. Захарова И.А., Стукалов С.Е. Концепция участия иммунных факторов в патогенезе первичной глаукомы // Вестн. офтальмологии. — 1991. — № 3. — С.16-19.
12. Иммунодиагностика, прогнозирование, обоснование иммунокорректирующей терапии увеитов и некоторых форм невоспалительных заболеваний глаз по результатам исследования аутоиммунных реакций: Информ. письмо. — М., 1994.
13. Климов А.Н. Атеросклероз // Превентивная кардиология. — М.: Медицина, 1987. — С.234-316.
14. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. — М., 1983. — 67 с.
15. Нестеров А.П. Первичная глаукома. — М., 1982. — 264 с.

16. Нестеров А.П. Глаукома. — М., 1995. — 255 с.
17. Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. Физиология и патология. — М., 1974. — 380 с.
18. Савельева Е.И. Нейровизуальные и гемореологические соотношения в патогенезе, диагностике и лечении острых церебральных ишемий: Автореф. дис...к.м.н. — Иваново, 2000.
19. Федоров С.Н., Ивашина А.И., Михайлова Г.Д. Общая сосудистая патология и открытоугольная глаукома (Допплерографические данные) // Вопр. патогенеза и лечения глаукомы. — М., 1981. — С.59-63.
20. O'Brien C., Saxton V., Crick R.P. et al. Doppler carotid artery studies in asymmetric glaucoma // Eye. — 1992. — Vol. 6. — P.273-276.
21. Drance S. // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 28. — P.826-870.
22. Dryer E. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 114. — P.299-505.
23. Flammer J. To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma // In: Ocular blood flow. Glaucoma meeting. — Basel, 1995. — Ed. Karger, 1996. — P.12-40.
24. Fine B., Janoff M., Stone R. A clinicopathologic study of four cases of primary open-angle glaucoma compared to normal eyes // Amer. J. Ophthalmol. — 1981. — Vol.91. — P.88-105.
25. Hayreh S. // Surv. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 43. — P.27-42.
26. Johnson E.C. et al. Chronology of Optic Nerve Head and retinal responses to elevated Intraocular pressure // Inv. Ophthalmol. vis. sci. — 2000. — Vol. 41, № 2. — P.431-442.
27. Kaiser H., Flammer J. Ocular Blood Flow. — Basel, 1996. — P.12-39.
28. Kountouras J. et al. Relationship between Helicobacter Pylori Infection and Glaucoma // So Ophthalmology. — 2001. — Vol. 108. — P.599-604.
29. Lipton S. // N. Eng. J. Med. — 1994. — Vol. 333. — P.613-633.
30. Nicoletta M., Drance S. // Surv. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 43. — P.223-243.
31. O'Brien C., Saxton V., Crick R.P. et al. Doppler carotid artery studies in asymmetric glaucoma // Eye. — 1992. — Vol. 6. — P.273-276.
32. Olney J. Neurotoxicity of Excitatory Aminoacids in Neurology. — New York, 1978. — P.95-121.
33. Orgul S., Kaiser H., Flammer J. // Eur. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 5. — P.88-91.
34. Orgul S., Gugleta K., Flammer J. // Surv. J. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 43. — P.17-26.
35. Sugiyama T., Oku H. // Surv. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 39. — P.49-56.
36. Vetrugno M., Maino A. // 6-th Congress of EGS. — London, 2000. — P.101.
37. Volverk C., Dryer E. // Surv. Ophthalmol. — 1999. — Vol.43. — P.98-101.

© МУДРЯК Е.В. — 2006

## ФАКТОРЫ РИСКА КОНЬЮГАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.В. Мудряк

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова)

**Резюме.** Представлен обзор литературы по факторам риска конъюгационной желтухи новорожденных.  
**Ключевые слова.** Беременность, новорожденные, желтуха новорожденных, билирубин.

Одной из актуальных проблем патологии периода новорожденности является неонатальная гипербилирубинемия. К особенностям неонатальных желтух относится то, что они могут быть физиологическими, встречаться у здорового ребенка и в то же время быть проявлением целого ряда заболеваний. Поэтому неонатальную желтуху следует рассматривать как симптом потенциальной опасности [1,16].

Около 60% всех неонатальных гипербилирубинемий приходится на долю конъюгационной желтухи, возникающей на фоне ферментативной незрелости печени [1]. Конъюгационная желтуха или гипербилирубинемия конъюгационного характера нередко начинается как физиологическая, но в последующем происходит патологическое накопление в сыворотке крови непрямого билирубина [11].

Непрямой билирубин, являясь липотропным веществом, в больших концентрациях в крови обладает токсическим тканевым эффектом на почки, поджелудочную железу, сердце и изменяет реологические свойства крови [23]. Однако его токсическое действие максимально выражено у новорожденных по отношению к подкорковым структурам головного мозга [6,24].

Основной причиной повышения уровня билирубина даже у здорового ребенка после рождения является повышенное его образование (137-171 мкмоль/л/сут, т.е. в 2-3 раза больше чем у взрослых) из-за более короткой продолжительности жизни эритроцитов с фетальным гемоглобином (70-90 дней — у новорожденных и 100-120 дней у взрослых) [6].

В кишечнике новорожденного увеличено содержа-

ние  $\beta$ -глюкуронидазы и отсутствует бактериальная флора. Поэтому в фекалиях содержится большое количество неконъюгированного билирубина. У плода большая часть неконъюгированного билирубина проникает через плаценту и метаболизируется в организме матери. Возможности печени плода связывать билирубин ограничены. Весь продуцируемый неконъюгированный билирубин экскретируется в кишечник, где он подвергается гидролизу и реабсорбируется [3]. Способность печени здорового новорожденного конъюгировать билирубин резко увеличивается к 4-му дню жизни (опыты на новорожденных обезьянах), хотя достигает уровня взрослых лишь к 6-12-й нед. жизни. Билирубин может играть роль физиологического антиоксиданта, предупреждая повреждение тканей вследствие перинатальной ишемии и реперфузии [5].

Билирубинемия с концентрацией билирубина более 86 мкмоль/л в 1-й день жизни, 171 — во 2-1 день и 206-223 — в последующие дни не является физиологической [5]. Повышение сывороточной концентрации билирубина до уровня более 256 мкмоль/л у доношенных детей и до уровня более 171 — у недоношенных, как правило, свидетельствует о патологической природе этого явления и носит название неонатальной гипербилирубинемии [32,33].

Для конъюгационных желтух типично возникновение желтухи у новорожденных в возрасте более 24 часов за счет повышения уровня непрямого фракции. Желтуха продолжает нарастать после 4-х суток жизни и не угасает до конца 3-й недели жизни. Кожные покровы имеют оранжевый оттенок. Общее состояние обычно