

А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

3-е издание



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2013**

УДК 616.831-079.2:616-053.3

ББК 57.16

П14

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы:

Пальчик Александр Бейнусович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психоневрологии факультета повышения квалификации и пост-дипломной подготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Шабалов Николай Павлович – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии.

Пальчик А.Б.

П14 Токсические энцефалопатии новорожденных / А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 176 с. : ил.

ISBN 978-5-98322-927-3

Монография посвящена актуальной проблеме современных неонатологии и детской неврологии – токсическим энцефалопатиям новорожденных. В ней раскрыты общие закономерности развития токсического поражения нервной системы на ранних этапах онтогенеза, а также специфические особенности повреждения мозга плода и новорожденного в зависимости от природы токсического фактора. Наряду с общеизвестными и распространенными токсическими энцефалопатиями (билирубиновой, алкогольной) представлены формы, которые обрели значимость в последние десятилетия (поражения мозга вследствие внутриутробной экспозиции наркотических веществ, ртути). В монографии изложены основные вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики рассматриваемых состояний. В приложениях даны справочные материалы, которые помогут врачу в корректной диагностике токсических энцефалопатий.

Для неонатологов, педиатров, акушеров, неврологов, токсикологов, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

УДК 616.831-079.2:616-053.3

ББК 57.16

ISBN 978-5-98322-927-3

© Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009, 2012

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2012

Оглавление

Предисловие ко второму изданию	6
Введение	9
Глава 1. Поражения нервной системы у новорожденных при гипербилирубинемиях	12
1.1. Эпидемиология	14
1.2. Патогенез	15
1.3. Патоморфология	19
1.4. Клиническая картина	22
1.5. Диагноз	40
1.6. Лечение	42
1.7. Профилактика	46
Глава 2. Фетальный алкогольный синдром	47
2.1. Эпидемиология	48
2.2. Патогенез	51
2.3. Патоморфология	52
2.4. Клиническая картина и диагностика	53
2.5. Дифференциальный диагноз	58
2.6. Дополнительные методы диагностики ФАС	60
2.7. Психомоторное развитие детей с ФАС	62
2.8. Алкогольный абстинентный синдром новорожденного	63
2.9. Профилактика и лечение ФАС	63
Глава 3. Неврологические осложнения у новорожденных при внутриутробной экспозиции наркотических веществ	65
3.1. Героин и суррогаты («ханка»)	65
3.2. Особенности неврологических осложнений у новорожденных, родившихся от матерей, употреблявших во время беременности метадон	80
3.3. Неврологические осложнения у новорожденных с внутриутробной экспозицией кокаина	83
Глава 4. Поражения нервной системы у новорожденных с внутриутробной экспозицией нейротропных лекарственных средств	92
4.1. Антиконвульсанты	92
4.1.1. Фетальный гидантоиновый синдром	95

4.1.2. Фетальный триметадионовый синдром	98
4.1.3. Фетальный вальпроатовый синдром.	98
4.2. Бензодиазепины	100
4.2.1. Диазепам	100
4.2.2. Хлордиазепоксид	101
4.3. Антидепрессанты.	102
4.3.1. Трициклические антидепрессанты	103
4.3.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	103
4.4. Нейролептики	108
4.4.1. Рисперидон (рисполепт)	110
4.4.2. Фенотиазины.	110
Глава 5. Энцефалопатии новорожденных вследствие пренатальной экспозиции некоторых токсических факторов окружающей среды	111
5.1. Ртуть	115
5.2. Свинец.	116
5.3. Мышьяк	117
5.4. Ботулизм	119
Заключение	121
Приложения	123
Приложение 1. 4-балльная кодовая система диагностики ФАС Университета штата Вашингтон . . .	123
Приложение 2. Зависимость длины глазной щели от гестационного возраста (Jones K.L. et al., 1978) . . .	125
Приложение 3. Оценка основных антропометрических показателей и некоторых физиологических параметров у детей Северо-Запада (Юрьев В.В. и др., 1997)	126
Приложение 4. Модифицированная оценка абстинентного синдрома новорожденного (Finnegan L.P. et al., 1975)	134
Приложение 5. Скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного (Профиль угнетения–раздражения) (Пальчик А.Б., 1995) . . .	136
Приложение 6. Моторный и эволюционный коэффициенты (Motor Quotient [MQ] and Developmental Quotient [DQ])	141
Литература	155

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

...Очень многие патологии являются следствием принудительного выбора в обществе возможностей.

Арне Юхан Ветлесен «Философия боли»

Причиной выхода второго издания «Токсических энцефалопатий новорожденных» послужил ряд обстоятельств.

С момента предыдущего издания появились новые свидетельства, касающиеся антенатального и раннего постнатального воздействия различных веществ на мозг плода, новорожденного и младенца, которое можно отнести к токсическому.

Результаты этих исследований можно систематизировать следующим образом.

1. Фетальный алкогольный синдром.

Получены новые данные, основанные на использовании стандартных диагностических тестов, об эпидемиологии заболевания в различных регионах и субпопуляциях. Собственные исследования показали динамику выявляемости фетального алкогольного синдрома и нарушений фетального алкогольного спектра в различных учреждениях Санкт-Петербурга, этнические особенности манифестации лицевых дисморфий, были определены оригинальные нейрофизиологические паттерны этого поражения мозга, их возрастная динамика и связь с другими проявлениями заболевания.

Экспериментальные исследования позволили очертить круг препаратов, которые могут способствовать профилактике и лечению последствий антенатальной экспозиции алкоголя.

2. Опиоидный абстинентный синдром.

Помимо новейших исследований по эпидемиологии данного острого состояния, получены дополнительные свидетельства об особенностях манифестации синдрома отмены в зависимости от типа опиоида и характера его экспозиции. Внедрение современных программ ведения женщин, употребляющих наркотические средства, бупренорфином, сформировало новый вид абстинентного синдрома, сравнительная характеристика которого приведена в настоящем из-

дании. Удивительным фактом служит поиск за рубежом оригинальных протоколов лечения синдрома опиоидной отмены у новорожденного, которые включают в себя клонидин, хлоралгидрат и хлорпромазин — препарат, применение которого в России осуждалось много лет международным психиатрическим сообществом. Работы последних вызвали определенный скепсис в отношении основного диагностического клинического теста — шкалы Finnegan, показатели которой у детей без опиоидной абстиненции подвержены существенным колебаниям по дням и неделям жизни в зависимости от функционального состояния младенца.

3. Антikonвульсанты.

Наиболее яркое проявление антенатальной экспозиции антikonвульсантов — гидантоиновый синдром плода — имеет в настоящее время больше историческое, чем клиническое значение, и основной темой обсуждения становятся последствия внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты и ламотриджина. Разные источники едины в утверждении роли вальпроатов в формировании пороков развития у плода и новорожденного.

4. Антидепрессанты.

Изучение ante- и ранней постнатальной экспозиции на плод и младенца антидепрессантов носит характер лавинообразного нарастания в связи с широким распространением депрессии среди беременных и только что родивших женщин. Исследовательские оси проходят в двух направлениях: сравнение трициклических антидепрессантов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и сопоставление препаратов последней группы между собой. Изобилие информации по этому вопросу, к сожалению, имеет обратную сторону — имеющиеся данные крайне противоречивы.

5. Нейролептики.

Внутриутробная экспозиция нейролептиков отражает бурное развитие фармацевтической промышленности, и за прошедший период возникло убеждение о необходимости стратификации воздействия типичных и атипичных нейролептиков. Предыдущее издание содержало анализ антенатальной экспозиции только одного атипичного нейролептика — респиридона, в книге мы приводим данные о последствиях приема беременной женщиной других нейролептиков второго поколения — клозапина, zipрасидона, оланзапина.

6. К сожалению, *промышленные катастрофы* обогащают наши знания о роли различных химических элементов в токсическом воздействии на плод и ребенка. Этому посвящена серия работ о значении содержания мышьяка в бассейнах рек Бангладеш на рост и развитие младенца. Антенатальная экспозиция ртути и возможное нега-

тивное влияние ртутьсодержащих вакцин на мозг ребенка приобрели характер детективного романа во всем многообразии неожиданных находок и противоречивости.

7. Несмотря на раритет *ботулизма* у новорожденных и грудных детей произошло накопление новых данных об этом угрожающем жизни заболевании, в частности, впервые описан случай, связанный с *Clostridium botulinum* типа E.

Приведенные выше факты потребовали от авторов существенного дополнения и переосмысления материала.

В частности, критическому анализу должны подвергаться общепринятые представления о дозозависимом эффекте, чему противоречат результаты изучения влияния содержания мышьяка на плод (см. главу 5).

Неоднозначность данных о наличии или отсутствии влияния внутриутробной экспозиции того или иного вещества вызывает желание пересмотреть простоту и четкость некоторых причинно-следственных связей и вспомнить фразу Элиаса Канетти: «Здесь надо указать на манию каузальности, где каузальность становится самоцелью».

ВВЕДЕНИЕ

Все поражения нервной системы, возникающие в перинатальном периоде, П.Хуттенлохер (1994) классифицировал как статические и эволюционные. К статическим, а точнее непрогрессирующим, поражениям автор относит пороки развития нервной системы и собственно повреждения мозга, наступившие в перинатальном периоде. Среди эволюционных поражений П.Хуттенлохер выделяет внутриутробные и неонатальные инфекции нервной системы, перинатальную аноксическую энцефалопатию, родовую травму и метаболические энцефалопатии.

В настоящее время в России достаточно подробно освещены проблемы внутриутробных инфекций (работы школы А.В.Цинзерлинга), гипоксические поражения мозга (несколько изданий «Асфиксии новорожденных» Н.П.Шабалова и соавт., два издания «Гипоксически-ишемической энцефалопатии» А.Б.Пальчика и Н.П.Шабалова), родовая травма (многочисленные работы А.Ю.Ратнера и его учеников). Между тем, вне поля зрения остались метаболические энцефалопатии, или, как это отражено в классификации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), «токсико-метаболические нарушения функций центральной нервной системы» (Антонов А.Г. и др., 2006). В соответствии с этой классификацией в период новорожденности могут встречаться следующие токсико-метаболические поражения головного мозга:

а) обусловленные приемом во время беременности алкоголя; табакокурением; употреблением наркотиков и лекарственных препаратов, вызывающих зависимость;

б) вызванные действием на ЦНС токсинов (вирусных, бактериальных);

в) обусловленные действием на ЦНС лекарственных препаратов (или их сочетаний), введенных плоду и новорожденному.

За последнее десятилетие авторам вместе с коллективом сотрудников удалось провести ряд исследований, посвященных действию различных токсических веществ на мозг новорожденного. Это касается серии совместных работ с З.Г.Назджановой, посвященных нар-

котическому абстинентному синдрому, с Л.А.Федоровой и С.В.Легоньковой – фетальному алкогольному синдрому, с С.Зедонгом – гипербилирубинемиям. В настоящей монографии авторы постарались систематизировать полученные результаты и проанализировать данные, представленные в мировой литературе.

Целесообразно остановиться на вопросах терминологии и принципах изложения материала.

В соответствии с определением ВОЗ, под термином «энцефалопатия» понимают преходящие и неклассифицированные состояния головного мозга невоспалительного генеза (цит. по Ю.А.Якунину и др., 1979). В связи с фактом гипердиагностики в России «перинатальной энцефалопатии» (ПЭП) сделана попытка подменить термин «энцефалопатия» термином «поражения головного мозга», что по определению является одним и тем же и что закономерно не снизило частоту диагностирования этих состояний, превратив «бренд» ПЭП в «бренд» «перинатальные поражения головного мозга». Как замечено нами ранее, проблема не в названии заболевания, а различении патологического состояния с нормой и транзиторными адаптационными состояниями нервной системы новорожденных (Пальчик А.Б. и др., 2006). Между тем, образный емкий, исторически сложившийся термин «энцефалопатия» широко используется в мировой литературе для описания состояний головного мозга различного генеза. Факт неполного соответствия исторически сложившегося термина сути заболевания, по нашему мнению, не должен смущать врачей и побуждать их к созданию новой, более «точной», терминологии, поскольку «истерия» – это не «блуждающая матка», «рассеянный склероз» – это не всегда «склероз» и не всегда «рассеянный», «детский церебральный паралич» – не всегда детский.

Как будет показано ниже, токсические энцефалопатии новорожденных имеют фактически три формы проявления: *врожденные мальформации, синдром отмены, вторичные неврологические и экстра-неврольные расстройства*, обусловленные токсико-метаболическими нарушениями. В связи с этим авторы не ставили перед собой задачи превратить монографию в руководство или справочник по тератологии или токсикологии. Нами предпринята попытка изложить материал как совокупность трех типов нарушений, возникающих при токсическом воздействии на мозг плода и новорожденного, в соответствии с социальной значимостью и распространенностью этого воздействия.

Один из вопросов, возникающих при описании токсических энцефалопатий, заключается в понимании термина «токсическое поражение» и отличии его от «метаболического». Зачастую эти понятия

неразделимы, что особенно видно на примере гипербилирубинемий. Последние исследования М.Р.Герберта и соавт. (2005) показывают, что суждение о раннем токсическом воздействии на мозг имеет ряд методических проблем. Они включают доказательство экспозиции токсического вещества, поиск связи с его возможным воздействием на рецепторный аппарат, факторы роста и другие микроструктуры нервной системы, макроструктурные изменения мозгового вещества и неврологические/поведенческие расстройства у ребенка. J.L.Jacobson и соавт. (2005) отмечают высокий риск ошибки в признании причинно-следственной связи между возможной экспозицией токсического вещества и клиническими проявлениями вследствие индивидуальной чувствительности ребенка и множественными модифицирующими факторами. Показана зависимость окончательного решения от совокупности гипотез и статистических факторов.

Тем не менее, вспоминая яркое название фильма Кшиштофа Занусси «Жизнь как смертельная болезнь, передающаяся половым путем», необходимо корректно относиться к различным факторам воздействия на мозг плода, поскольку любой фактор внешней среды при определенных условиях может стать вредным и даже смертельным.

Придание заведомо тому или иному фактору эпитета «токсический» недопустимо и требует осторожности и доказательности: механизм действия, патогенез, патоморфология, влияние на рост и развитие плода, наличие врожденной аномалии, наличие синдрома отмены и, что немаловажно, вычленение самого токсического фактора из разнообразия модифицирующих факторов.

Авторы выражают благодарность своим сотрудникам З.Г.Назджановой, С.Зедонгу, Ю.В.Петренко, Л.А.Федоровой, С.В.Легоньковой за совместное выполнение части клинической и нейрофизиологической работы.

ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯХ

Гипербилирубинемия (по сравнению с нормальным уровнем билирубина у взрослых, не превышающим 17 мкмоль/л) развивается у всех детей в первые дни после рождения. Рудольф Вирхов (1847) впервые выделил кристаллы билирубина из гематомы и предположил, что билирубин образуется при распаде гемоглобина. Билирубин – конечный продукт катаболизма протопорфиринового кольца гема. При распаде 1 г гемоглобина образуется 34 мг билирубина. Желтуха – визуальное проявление гипербилирубинемии. У взрослых желтуха появляется при уровне билирубина в сыворотке крови более 25 мкмоль/л, у доношенных новорожденных – 85 мкмоль/л, а у недоношенных – 105 мкмоль/л.

По данным исследования, проведенного в США в 1959–1966 гг. и охватившего более 35 тыс. доношенных новорожденных, желтуха развивается в течение 1-й недели жизни у 65% детей, но уровень билирубина в сыворотке крови превышает 222 мкмоль/л (13 мг%) лишь у 5% детей, а у 1% – 340 мкмоль/л (Hardy J.V. et al., 1979). Однако в конце XX в. 95% центиль гипербилирубинемии у доношенных колебался от 265 до 308 мкмоль/л и уже у 2% билирубин был более 340 мкмоль/л (Maisels M.J., 2006). При этом, по M.J.Maisels (2006), у детей с уровнем билирубина в сыворотке крови 308–340 мкмоль/л позднее 48 ч жизни практически всегда обнаруживается какая-либо причина гипербилирубинемии.

M.J.Maisels (2006) рекомендует отказаться от термина «физиологическая желтуха новорожденных» и рассматривать как верхнюю границу нормы у доношенных новорожденных старше 48 ч – 308 мкмоль/л, а через 12 ч – 171 мкмоль/л. С этими положениями нельзя согласиться.

Во-первых, M.J.Maisels аргументирует отказ от термина «физиологическая желтуха» тем, что мы же не говорим о физиологической тахикардии или физиологическом тахипноэ применительно к новорожденным. Однако, согласно отечественному пониманию, начиная с Александра Федоровича Тура (1967), к транзиторным (физиологическим для неонатального периода состояниям), в отличие

от анатомо-физиологических особенностей, относятся лишь те, которые появляются на границе двух периодов жизни (внутриутробного и внеутробного) и исчезают в течение первых недель, определяя длительность неонатального периода жизни – периода адаптации человека к переходу из одного периода жизни в другой (Шабалов Н.П., 2006). Тахикардия и тахипноэ новорожденного – анатомо-физиологические особенности, а желтуха – физиологическое пограничное состояние (так же как и физиологическая потеря массы тела и более трех десятков других пограничных состояний – см. Шабалов Н.П., 2006). Кстати, как показано и на нашей кафедре (Бурмистров С.О. и др., 1993), физиологический смысл желтухи новорожденных в частности и в том, что неконъюгированный билирубин (НБ) – мощный антиоксидант, что в условиях оксидантного стресса сразу после рождения (включение легочного дыхания с резким повышением напряжения кислорода в крови) выгодно организму (McDonagh A.F., 1990; Belander S. et al. 1997; Sedlak T.W. et al., 2004). Есть точка зрения, что у недоношенных умеренная гипербилирубинемия обладает защитным эффектом, так как уменьшает вероятность свободнорадикальных поражений – ретинопатии и др. (Hegyi T. et al., 1994).

Во-вторых, согласно консенсусу Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP, 2004), через 12 ч после рождения уровни билирубина у доношенных новорожденных (даже без факторов риска) 120 мкмоль/л – фактор риска тяжелой гипербилирубинемии; 154 мкмоль/л (через 48 ч – 255 мкмоль/л) – показание к началу фототерапии (Шабалов Н.П., 2006), а физиологическое состояние не может быть показанием для терапии.

М. J. Maisels (2006) предлагает считать у доношенных новорожденных после 48 ч жизни тяжелой гипербилирубинемией ситуацию, когда уровень билирубина превышает 340 мкмоль/л, а когда он выше 428–513 мкмоль/л – экстремальной гипербилирубинемией, конечно, подчеркивая, что эти критерии неприменимы для детей с очень и особенно экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1500 и 1000 г соответственно).

Достаточно подробное описание особенностей обмена билирубина в периоде новорожденности, патогенеза физиологической желтухи, причин, клиники, диагностики и лечения заболеваний, приводящих к «избыточной» неонатальной гипербилирубинемии, сделано нами ранее (Шабалов Н.П., 1982, 2006), и здесь мы решили не повторяться и сосредоточиться на билирубиновых поражениях мозга.

Для неонатологов самым существенным является то, что избыток НБ может откладываться в мозге новорожденного, обуславливая, согласно консенсусному мнению Комитета по неонатальным гипер-

билирубинемиям ААР (2004), либо *острую билирубиновую энцефалопатию*, либо перманентное поражение нейронов основания мозга (*ядерную желтуху*).

Если, согласно Т.Ф.Фок (2001), первое описание желтухи у новорожденных можно найти в китайских книгах около 1000 ВС (ВС – Before Christ – до рождества Христова, до нашей эры), то клиническое описание новорожденных с билирубиновым поражением мозга (ядерной желтухой) в китайских же педиатрических книгах около 1100 AD (AD – Anno Domini – год Господень – после рождества Христова, т.е. нашей эры).

1.1. Эпидемиология

Чсть первого описания поражения ядер основания мозга у желтушных новорожденных принадлежит Johannes Orth (1875), но сам термин «ядерная желтуха» (kernicterus) предложил в 1904 г. немецкий патологоанатом Cristian Georg Schmorl.

Классические проявления ядерной желтухи, включающие хореоатетоз, парезы зрения, глухоту и задержку психомоторного развития, описаны достаточно давно и хорошо известны.

Один ведущих в Европе знатоков проблемы нейротоксичности неонатальных гипербилирубинемий норвежский неонатолог профессор Thor Willy Ruud Hansen (2002) отмечает, что в MEDLINE с 1966-го по 2001 г. описано более 300 случаев ядерной желтухи, при этом в 1960-х годах – около 250, а с начала 1980-х годов описывали 10–12 случаев в год. Однако с начала 1990-х годов число таких описаний существенно возросло. Например, в Дании с 1994-го по 2002 г. зарегистрировано 8 детей с ядерной желтухой, тогда как подобных наблюдений не было в предыдущие 20 лет (Ebbesen F. et al., 2005). Возможно, это связано и с появлением Регистра ядерных желтух, в который только в США в 1994–1998 гг. внесено 90 доношенных новорожденных с ядерной желтухой (Anonymous, 2001). В США 1/3 неонатальных ядерных желтух регистрируют у больных с гемолитической анемией вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ААР, 2004).

T.W.R.Hansen (2002) подчеркивает, что, с одной стороны, увеличение частоты ядерных желтух регистрируется в разных, как развитых, так и развивающихся, странах, с другой – в пределах одной даже развитой страны частота ядерных желтух сильно варьирует в разных регионах и крупных госпиталях. Среди прочих причин увеличения частоты экстремальных гипербилирубинемий и ядерных желтух обсуждают и недостаточно грамотное применение либерального подхода к лечению неонатальных гипербилирубинемий (ААР, 1994),

который хотя и был, в принципе, поддержан рекомендациями ААР (2004), но в них внесен и ряд дополнений (подробнее см. Н.П. Шабалов, 2006). С другой стороны, *post hoc, non est propter hoc* (после этого не значит, что вследствие этого). А может быть, это связано с прогрессирующим загрязнением окружающей среды ксенобиотиками и обнаружением в крови беременных и пуповинной крови, как вытекает из доклада Европейской рабочей группы по изучению среды обитания (EWG) от 14.07.2005, большого количества ксенобиотиков (см. главу 5).

Частота билирубиновых энцефалопатий в Англии и Ирландии при ретроспективном исследовании, проведенном с 1 мая 2003 г. по 31 мая 2005 г., составила 0,9:100 000 живорожденных, а частота экстремальных гипербилирубинемий – 0,07:1000 (Manning D. et al., 2006). Авторы подчеркивают, что, как в Европе, так и в Новом Свете, в конце прошлого и начале настоящего века увеличилась частота случаев с экстремальными величинами гипербилирубинемии (выше 428 мкмоль/л) у детей. По данным J.F.Watchko (2006), в США частота гипербилирубинемий более 428 мкмоль/л – 1:700, а более 513 мкмоль/л – 1:10 000 новорожденных. R.P.Wennberg и соавт. (2006) пишут, что адекватная современная терапия (агрессивная фототерапия, обменные трансфузии) может предотвратить ядерную желтуху даже у детей с экстремальными гипербилирубинемиями (более 428 мкмоль/л), но в США при 3,5 млн новорожденных в год ежегодно будут наблюдаться от 3 до 9 новых случаев ядерной желтухи у детей с уровнем НБ менее 428 мкмоль/л.

1.2. Патогенез

Основным изомером образующегося в организме билирубина является билирубин-IX α (Z,Z) изомер (неконъюгированный билирубин – НБ), который может существовать в двух формах как анион за счет карбоксилатных групп диссоциированной пропионовой кислоты, а при присоединении двух атомов водорода – как кислота (Brodersen R., 1980). Кислая форма билирубина-IX α (Z,Z) принимает узловую структуру, гидрофобна, но липидорастворима, и именно она и обладает способностью проникать в мозг и вызывать его повреждение.

Согласно экспериментальным данным, благодаря наличию гематоэнцефалического барьера в мозг проникает 1–2% билирубина крови (Hansen T.W.R., 2002). По мнению автора, это во многом определяется Р-гликопротеином (АТФ-зависимый интегральный плазматический насос), экспрессированным в различных тканях, в том числе и в образующих гематоэнцефалический барьер. J.F.Watchko

и соавт. (1998) показали, что у трансгенных мутантных мышей с дефицитом Р-гликопротеина проникновение введенного в кровь билирубина в мозг существенно выше, чем у мышей, не имевших этого дефекта.

Под влиянием света (оптимально при длине волны 450 нм) уменьшается или даже предотвращается образование билирубина-IX α (Z,Z) кислого и, более того, он теряет узловую структуру и превращается в водорастворимый билирубин-IX α (E,E) – изомер, не обладающий нейротоксичностью. Этим и объясняют механизм положительного эффекта фототерапии.

Билирубин из мест его образования транспортируется к печени в связанном с альбумином состоянии. В печени к молекуле НБ присоединяются две молекулы глюкуроновой кислоты и образуется водорастворимый нетоксичный билирубиндиглюкуронид (прямой билирубин), который и выделяется из организма с калом и мочой.

Каждая молекула альбумина может связать 2 молекулы НБ. При этом первую молекулу НБ альбумин связывает прочно, а вторую – непрочно. Считается, что НБ при прочной связи с альбумином не способен проникать в мозг. 1 г альбумина может в эквимольной (т.е. прочной) связи захватывать 14,3 мкмоль (8,4 мг) НБ, а значит, при уровне альбумина в сыворотке крови 3,0–3,5 г% прочной связью может быть захвачено 431–505 мкмоль/л НБ. Отсюда возникло положение, что либо НБ, связанный с альбумином непрочной связью, либо вообще не связанный с альбумином билирубин (свободный билирубин – СБ) и обладает нейротоксичностью (Wennberg R.P. et al., 1979, 2006).

Учитывая кинетику обмена билирубина в неонатальном периоде, многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о безопасности для одних детей очень высоких гипербилирубинемий в периоде новорожденности (428 мкмоль/л – у «хороших» детей старше 35 нед. гестации) и в то же время о возможности развития ядерных желтух у других детей при сравнительно невысоких неонатальных гипербилирубинемиях (особенно у больных детей с очень низкой массой тела при рождении), основное внимание исследователей сосредоточилось на факторах, увеличивающих вероятность поражения мозга при гипербилирубинемиях.

В плане увеличения риска нейротоксичности билирубина рассматривают влияние трех групп факторов:

- повреждающих гематоэнцефалический барьер;
- делающих нейрон более чувствительным к проникновению в него НБ;
- влияющих на связь НБ с альбумином.

Литература по этим аспектам проблемы неонатальных гипербилирубинемий огромна и хорошо обобщена в обзорах T.W.R.Hansen (2002) и 35-й главе Avery's Neonatology, 6th Edition (ed. MacDonald, Mhairi G. et al., 2005), к которым мы и отсылаем заинтересованного читателя, а здесь лишь представим резюме указанных обзоров.

Факторы, повреждающие гематоэнцефалический барьер, увеличивают проникновение НБ в мозг (как свободной его фракции, так и связанной с альбумином непрочной связью). Такими факторами являются:

- гиперосмолярность (в том числе вследствие гипергликемии);
- гиперкапния (респираторный ацидоз);
- кровоизлияния в мозг и его оболочки;
- нейроинфекции;
- эндотоксинемия;
- повышенный мозговой кровоток (в том числе при гиперкапнии и артериальной гипертензии);
- лекарственные средства, ингибирующие Р-гликопротеин (например, цефтриаксон);
- дегидратация;
- длительная тяжелая гипербилирубинемия.

Факторы, повышающие чувствительность нейронов к токсическому действию НБ, уменьшают клиренс НБ в мозге, увеличивают длительность его пребывания в мозге. Считается, что фермент, окисляющий билирубин, находится во внутренней митохондриальной мембране нейронов и, вероятно, им является цитохромоксидаза, активность которой детерминирована и генетически. Следовательно, возможно, что чувствительность нейронов к НБ имеет и генетическую основу (Hansen T.W.R., 2002). К факторам, повышающим чувствительность нейронов к токсическому действию НБ, относятся:

- недоношенность;
- тяжелая асфиксия (особенно смешанного генеза, т.е. интранатальная на фоне антенатальной гипоксии);
- голодание и гипогликемия;
- анемия;
- эндотоксинемия;
- длительная тяжелая гипербилирубинемия.

Четкие клинические и инструментально подтверждаемые признаки ядерной желтухи у доношенных детей развиваются через несколько дней после рождения, зачастую когда пик гипербилирубинемии уже прошел, т.е. имеет значение длительность гипербилирубинемии — площадь под кривой гипербилирубинемии и длительное поступление НБ в мозг повреждает нейроны (Wennberg R.P. et al., 2006).

Факторы, снижающие способность альбумина прочно связывать НБ

- **Гипоальбуминемия.** В рекомендации ААР (2004) включено положение, согласно которому соотношение уровней билирубина и альбумина в сыворотке крови надо рассматривать как одно из показаний для обменного переливания крови при более низких величинах гипербилирубинемии (подробнее см. Шабалов Н.П., 2006).
- **Лекарственные средства.** Еще в 1950-х годах W.A.Silverman и соавт. (1956) показали, что применение сульфаниламидов у новорожденных сопровождается увеличением частоты ядерных желтух. В дальнейшем W.A.Silverman установил связь между длительным использованием кислорода у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и увеличением частоты случаев слепоты у детей при поступлении в школу. W.A.Silverman первым обратил внимание на необходимость оценивать катамнестические последствия терапии в неонатальном периоде и потому считается как бы основоположником неонатальной клинической фармакологии. Согласно данным W.A.Silverman и соавт. (1991), повышать уровень свободного НБ на 20% и более могут следующие лекарства: сульфаниламиды, цефтриаксон, этакриновая кислота, карбенициллин, азлоциллин, цефоперазон, моксалактам, аминофиллин. При этом имеют значение:
 - очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении;
 - иммунный конфликт плода и матери при гемолитической болезни новорожденных (особенно при внутрисосудистом гемолизе);
 - «больные» дети (сепсис, тяжелый ацидоз и вообще состояния, при которых отмечаются синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность);
 - повышенные уровни в крови свободных жирных кислот (в частности, при введении жировых эмульсий в дозе более 1 г/кг/сут.).

Исходя из сказанного, неонатологи обязательно должны учитывать существенные факторы риска нейротоксичности НБ, наряду с уровнем НБ в сыворотке крови, при определении тактики, активности лечения желтушных новорожденных (см. раздел 1.6 «Лечение»).

Отметим, что «несмотря на более чем пятидесятилетнее изучение механизмов билирубиновой энцефалопатии, специфическая природа этого феномена остается неясной» (Hansen T.W.R., 2002).

В эксперименте установлено, что внутриклеточный эффект неконъюгированного билирубина на нейроны мозга животных заключается в блокаде окислительного фосфорилирования, нарушениях

мембранных структур и функций, ингибировании метаболизма нейротрасмиттеров и пептид/протеинфосфорилирования с последующим апоптозом нейронов (Hansen T.W.R., 2002).

В своей лекции, прочитанной в 2005 г. в Санкт-Петербурге, T.W.R.Hansen подчеркнул:

- не существует четкого понимания основных механизмов токсичности билирубина и доказано, что невозможно оценить билирубиновую нейротоксичность;
- неизвестно, почему толерантность к высокому уровню билирубина у одних детей выше, чем у других;
- кроме принятия во внимание наличия факторов риска, нет других способа(ов) выделять новорожденных с низкой толерантностью к гипербилирубинемии.

И все же хочется остановиться еще на одном аспекте, который, на наш взгляд, недостаточно учитывают в зарубежных публикациях о нейротоксичности гипербилирубинемий — течении внутриутробного периода развития ребенка. В многочисленных работах, в том числе проведенных и на нашей кафедре, показано отрицательное влияние на здоровье ребенка (и не только в неонатальном периоде!) факторов, нарушающих нормальное функционирование (прежде всего иммунологические взаимоотношения) триады мать—плацента—плод. С нашей точки зрения, наиболее существенны предшествующие аборт, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекции у матери во время беременности (в том числе передаваемые половым путем), гестозы, длящиеся более 4 нед., нерациональное питание беременной.

Н.И.Ахмина (2005) показала, что в зависимости от тяжести гестоза у женщины и у ребенка нарастает выраженность эндотоксинемии, снижается активность эндотоксинового иммунитета и это, конечно, не может не сказаться на течении гипербилирубинемий. Действительно, А.С.Б.Зедонг (2004) при анализе материалов о неврологических изменениях у детей с умеренными гипербилирубинемиями, которые будут представлены ниже, показал, что неврологические нарушения у детей с разными причинами гипербилирубинемий достоверно чаще встречались в группах детей от матерей с гестозами, эндокринопатиями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, имевших в прошлом аборт.

1.3. Патоморфология

Согласно данным отечественных патологоанатомов, ядерная желтуха встречается в 2,3% вскрытий умерших в перинатальном периоде

(но у 15,4% детей, родившихся с очень низкой массой тела), в том числе у 79,6% умерших вследствие гемолитической болезни новорожденных (Гуревич П.С., 1989).

При билирубиновой энцефалопатии мозг отечен, масса его увеличена и он имеет желтое окрашивание, но не у всех детей с желтушным мозгом находят ядерную желтуху (Ahdab-Barmada M. et al., 1984).

При ядерной желтухе имеется прижизненное желтушное окрашивание, чаще и значительнее базальных ганглиев и ствола мозга — субталамических ядер и бледного шара, гиппокамповой извилины, некоторых ядер зрительного бугра, зубчатого ядра и миндалин мозжечка, ядер дна IV желудочка, олив. Центральные ядра (чечевицеобразное, хвостатое ядро), серое вещество спинного мозга окрашиваются реже и слабее. Кора полушарий мозга и мозжечка, эпендима желудочков, цереброспинальная жидкость окрашиваются редко. С помощью реакции Шморля в нейронах и стенках мелких сосудов, а также гораздо слабее в клетках глии и миелинизированных волокнах выявляют непрямой билирубин.

У детей с ядерной желтухой, умерших по окончании острого периода гипербилирубинемии, отмечают значительную потерю нейронов в наиболее поражаемых в остром периоде областях мозга — стволе, в III слое коры полушарий, демиелинизацию и глиоз, склерозирование сосудов (Гуревич П.С., 1989; Ahdab-Barmada M. et al., 1984; Turkel S.B., 1990).

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика билирубинового окрашивания различных образований и структур мозга у доношенных и детей с очень низкой массой тела при рождении, а также в эксперименте.

При наличии у ребенка факторов, повреждающих гематоэнцефалический барьер, появляются новые участки билирубинового поражения мозга (табл. 2).

При гистологическом исследовании в зависимости от возраста ребенка обнаруживаются изменения, приведенные в таблице 3.

На аутопсии желтушных детей, кроме изменений в мозге, обнаруживают желтушное прокрашивание аорты, плевральной и асцитической жидкости или генерализованное всех органов. Кроме изменений в мозге, проявлениями билирубиновой токсичности при аутопсии могут быть мелкие некрозы паренхимы печени и сердца, надпочечников, легких и желудочно-кишечного тракта, яичек, билирубиновый «инфаркт» почечных пирамид (отмечен в 45% случаев при выраженных гипербилирубинемиях — более 513 мкмоль/л) (Гуревич П.С., 1989; Ahdab-Barmada M. et al., 1984; Turkel S.B., 1990).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика поражений мозга
при ядерной желтухе (Ahdab-Barmada M. et al., 1984)**

Топография поражений	Доношенные новорожденные с гипербилирубинемией	Гомозиготные Gunn крысы (отсутствие глюкуронилтрансферазы)	Недоношенные с низким уровнем билирубина (НБ)
Бледный шар	+	+	+
Субталамус	+	+	+
Гипоталамус	+	—	—
Аммониев рог	+	+	+
Ретикулярная зона черного вещества (substantia nigra)	+	+	+
Ядра черепных нервов	+	+	+
Ретикулярная формация	+		
Длинная ямка (locus ceruleus) моста	—	+	+
Латеральные ядра продолговатого мозга	+	+	+
Зубчатые ядра	+	—	+
Ядра крыши (дна) IV желудочка	+	+	+
Клетки Пуркинье	—	+	+
Спинной мозг	+	+	+

«+» — желтый пигмент присутствует; «—» — желтый пигмент отсутствует.

Таблица 2

**Паттерны билирубинового поражения мозга
при гипербилирубинемиях (Ahdab-Barmada M., 2000)**

Диффузное желтое окрашивание зон, где отсутствует гематоэнцефалический барьер, — мягкая и паутинная оболочки, эпендима, сосудистое сплетение, цереброспинальная жидкость
Диффузное желтое окрашивание областей мозга, возникающее при нарушении гематоэнцефалического барьера при таких процессах, как гипоксически-ишемическая энцефалопатия, перивентрикулярная лейкомаляция, ишемический инфаркт мозга
Желтое окрашивание специфических нейронных групп (ядерная желтуха)

Таблица 3

Динамика гистологических нейропатологических находок при ядерной желтухе (Ahdab-Barmada M. et al., 1984)

Ранняя стадия (2–5 дней)	Подострая стадия (6–10 дней)	Поздняя стадия (более 10 дней)
Желтый пигмент в цитоплазме нейронов	Губчатые изменения нейронов вовлеченных ядер	Потеря нейронов с астроцитозом
Изъеденность нейрональных и ядерных мембран	Гипертрофированные, плохо окрашивающиеся ядра астроцитов	Гранулярная минерализация резидуальных нейрональных мембран в пораженных ядрах
Пикнотические изменения ядер	Базофилия нейронов с повышенной плотностью ядер	Демиелинизация оптического тракта и фортникса
Потеря базофильной зернистости цитоплазмы (субстанции Ниссля)	Гибель некоторых нейронов	Дисмиелинизация и дегенеративные изменения в области бледного шара и субталамуса
Базофилия цитоплазмы	Гранулярная минерализация нейрональных цитоплазматических мембран	
Периодические кислые шифф-позитивные, связанные с мембраной агрегаты в нейронах		

1.4. Клиническая картина

В связи с тем, что характерные клинические признаки билирубинового поражения базальных ганглиев и различных ядер ствола мозга (табл. 4) появляются уже по окончании периода новорожденности (причем вариабельно по срокам на протяжении первого полугодия жизни), Американская академия педиатрии (AAP, 2004) предлагает различать *острую билирубиновую энцефалопатию* и перманентное поражение нейронов основания мозга (*ядерную желтуху*).

Острая билирубиновая энцефалопатия, по мнению ведущего неонатального невролога J.J.Volpe, имеет следующую симптоматику (табл. 5).

Таблица 4

Основные клинические признаки ядерной желтухи (Volpe J.J., 2001)

Экстрапирамидные нарушения, особенно атетоз Аномалии зрения, особенно вверх направленный взор Расстройства слуха, особенно сенсоневральная потеря слуха Интеллектуальный дефицит, но с минимальной задержкой развития психики
--

Таблица 5

Наиболее существенные клинические признаки острой билирубиновой энцефалопатии у новорожденных (Volpe J.J., 2001)

Начальная фаза
Легкий ступор (летаргия, сонливость)
Легкая гипотония и бедность движений
Бедность сосания и тенденция к высокочастотному крику
Промежуточная фаза
Средней выраженности ступор – гиперовбудимость
Мышечный тонус variabelен – обычно повышен, ригидность или спазм задних шейных мышц – опистотонус
Минимальное сосание, высокочастотный крик
Продвинутая (выраженная) фаза
Глубокий ступор или кома
Мышечный тонус обычно повышен, иногда с ригидностью или спазмом задних шейных мышц – опистотонус
Отсутствие сосания, резкий (пронзительный) крик

Таблица 6

Клинические проявления острой билирубиновой энцефалопатии у детей с ядерной желтухой в 1950–1960-е годы (Volpe J.J., 2001)

Клинические признаки	Частота, %
Нет определенных неврологических данных	15
Сомнительные неврологические признаки	20–30
Четкие неврологические симптомы	55–65

В 1950–1960-е годы неонатальные проявления ядерной желтухи ассоциировали с симптомами, описанными J.J.Volpe как признаки промежуточной и продвинутой фазы, и тогда получалось, что от 1/3 до половины детей с в дальнейшем диагностированной ядерной желтухой либо не имели неврологической патологии, либо у них обнаруживались сомнительные неврологические признаки (табл. 6).

Риск развития ядерной желтухи в 1950–1960-е годы у доношенных новорожденных ассоциировали с уровнем НБ выше 340 мкмоль/л, но в конце XX в. – с уровнем выше 428 мкмоль/л и даже более. Широкое использование интенсивной фототерапии для лечения желтушных детей снизило частоту ядерных желтух, в том числе и у детей с очень низкой массой тела. В то же время у детей с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении ядерную желтуху на секции выявляют даже при гипербилирубинемии около 171 мкмоль/л (Avery Neonatology, 2005).

Прослежен катамнез у 140 доношенных новорожденных, имевших уровень билирубина более 25 мг% (428 мкмоль/л), из них 130 – с уров-