

## НЕЙРОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

*Николай ФЕГЮ, Лидия КОЖОКАРЬ\**

*Научно-исследовательский институт охраны матери и ребенка МЗ РМ  
\*Тираспольский государственный университет*

### MODIFICĂRILE NEUROSONOGRAFICE A SISTEMULUI VENTRICULAR CEREBRAL LA NOU-NĂSCUȚI ÎN TERMEN CU ICTER FIZIOLOGIC

Icterul fiziologic la nou-născuții în termen cauzează sporirea ecogenității și ecodensității țesuturilor creierului, micșorarea spațiului sistemului ventricular – consecință a efectului neurotoxic al bilirubinei indirecte. Micșorarea dimensiunilor spațiului sistemului ventricular cerebral poate fi determinată nu doar de edemul glial, dar și de o comprimare ulterioară a spațiilor lichidului cefalorahidian și de scăderea producției, de absorbția licvorului de către plexurile coroidale ventriculare. Encefalopatia cauzată de bilirubinemie se manifestă și prin diminuarea pulsației ventriculelor laterale, prin pulsarea neregulată și asincronică a vaselor cerebrale.

*Cuvinte-cheie: ecodensitatea țesuturilor creierului, edem glial, sistemul ventricular cerebral, plexuri coroidale, lichid cefalorahidian, efect neurotoxic, encefalopatie, bilirubinemie, icter fiziologic.*

### LES CHANGEMENTS NEUROÉCHOGRAPHIQUE DE LE SYSTEME VENTRICULAIRE CÉRÉBRALE DES NOUVEAU-NÉS A TERME AVEC UN ICTER PHYSIOLOGIQUE

L'ictère physiologique des nouveau-nés provoquent l'augmentation de échogénéicité et de l'ecodensité du tissu cérébral, la diminution de l'espace du système ventriculaire, par suite des effets neurotoxiques de la bilirubine indirecte. La réduction des dimensions de l'espace du système ventriculaire cérébral peut être provoqué non seulement par l'œdème des cellules gliales, mais aussi par la compression ultérieure des espaces de LCR et l'abaissement de la production et de l'absorption de licvor par les plexus ventriculaire. L'encéphalopathie causée par la augmenté le taux de bilirubine se manifeste par la diminution des impulsion des ventricules latéraux, ainsi que par les pouls irrégulier et asynchrone vaisseaux cérébraux.

*Mots-clés: ecodensité du tissu de le cerveau, oedème des cellules gliales, système ventriculaire cérébral, plexus choroïde, liquide céphalo-rachidien, effets neurotoxique, l'encéphalopathie, de la bilirubine, la jaunisse (l'ictère) physiologique.*

Физиологическая желтуха новорожденных является наиболее частой формой желтухи у доношенных детей первых дней жизни и отмечается у 67% – до 80% новорожденных. Появление желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек связано с повышенным содержанием в крови особого вещества из группы желчных пигментов – билирубина. Этот красный желчный пигмент является главным пигментом желчи и продуктом обмена гемоглобина, именно он придает желчи характерный золотисто-жёлтый цвет [5].

До рождения, пока ребёнок не дышит самостоятельно, в его организме кислород переносят эритроциты с фетальным гемоглобином. Эти эритроциты после рождения за ненадобностью разрушаются с образованием большого количества билирубина. Такой билирубин называют непрямым, или свободным [1].

После отщепления молекулы железа от молекулы гемоглобина отщепляется и белковая часть – глобин. Под влиянием окислителей происходит ряд биохимических реакций, в результате которых остаётся билирубин, который не содержит в своей молекуле белок – непрямой билирубин. Эта фракция билирубина попадает в плазму крови, “прикрепляется” к белку альбумину и в таком виде циркулирует. Даже у здоровых доношенных детей сразу после рождения часто не хватает альбумина, обеспечивающего перенос билирубина через мембраны печёночных клеток, где к молекуле прямого билирубина присоединяются две молекулы глюкуроновой кислоты и образуется другая фракция билирубина – прямой билирубин, или связанный, делающая его растворимым в воде. Кроме того, у новорожденных детей недостаточна и билирубинудерживающая способность подкожно-жировой клетчатки из-за малого количества этой ткани [7].

Непрямой билирубин не растворяется в воде, токсичен, не проходит через почечный фильтр и почками не выделяется, тогда как прямой билирубин не токсичен, растворяется в воде, проходит через почечный барьер и выделяется с мочой. Это нужно для того, чтобы билирубин не оказывал токсического действия и благополучно выводился из организма. Обеспечивают такое превращение сразу несколько ферментных систем. Избыточному накоплению билирубина способствует и запаздывание созревания ферментативных систем печени, участвующих в превращении непрямого билирубина в прямой, что является ещё одним фактором, влияющим на скорость выведения билирубина из организма, указывающим на низкую выделительную способность печени у доношенных новорожденных детей [6].

Физиологическая желтуха обычно исчезает через 1-2 недели жизни доношенного новорожденного, так как работа системы выделения билирубина постепенно улучшается, не причиняя никакого вреда ребенку. При физиологической желтухе общее состояние детей, как правило, не страдает. Если желтуха сильно выражена, то малыши становятся сонливыми, лениво сосут, иногда бывает рвота и даже судороги. О тяжести желтухи судят не по внешним проявлениям, а по уровню прямого, связанного с альбумином билирубина в крови. Он достигает максимума на 3-й день жизни ребенка. Но так бывает не всегда. При очень сильном повышении уровня непрямого билирубина в крови, альбумин не может связывать его полностью и он может оказывать токсическое действие на органы и ткани и особенно на головной мозг. Непрямой билирубин, который не растворим в воде, но хорошо растворим в жирах, взаимодействует с фосфолипидами клеточных мембран, особенно головного мозга, чем и объясняется его нейротоксичность [3].

Такое состояние называется билирубинемической энцефалопатией. Вообще энцефалопатия – это синдром диффузного поражения головного мозга, в основе которого лежит механизм ишемии – нарушения кровоснабжения, гипоксии – кислородного голодания в мозговой ткани и, как следствие, наступает гибель нервных клеток [8].

Гематоэнцефалический барьер – это совокупность физиологических механизмов и соответствующих анатомических образований в центральной нервной системе, участвующих в регулировании состава цереброспинальной жидкости. Ведущим компонентом гематоэнцефалического барьера, обеспечивающим его функции, являются стенки капилляра мозга. Существует два механизма проникновения вещества в клетки мозга:

- через цереброспинальную жидкость, которая служит промежуточным звеном между кровью и нервной или глиальной клеткой, которая выполняет питательную функцию, – так называемый ликворный путь;

- через стенки капилляра [9].

Считается, что при прочих равных условиях билирубинемическая энцефалопатия чаще встречается у мальчиков. Риск развития зависит от уровня токсичного непрямого билирубина, не находящегося в связи с альбумином. Иными словами, от билирубинсвязывающей способности плазмы крови, которая определяется в первую очередь количеством альбумина в крови и, во-вторых, наличием конкурентов за связь с альбумином, зависит тяжесть нейротоксикоза. У недоношенных детей уровень альбумина ниже, чем у доношенных, а количество конкурентов за связь с ним – больше [2].

Возникновение билирубинемических энцефалопатических расстройств относится, как правило, к перинатальному или неонатальному периоду жизни ребенка. Их симптомы могут проявляться по-разному в любом возрасте. Клинические симптомы билирубинемической энцефалопатии, со стороны центральной нервной системы, вызваны токсическим действием билирубина на базальные ганглии и различные ядра головного мозга. Последствия перинатальной билирубиновой интоксикации – это мышечная гипертония, различные дисфункции глазной мускулатуры и вестибулярного аппарата, нарушения слуха, серьёзные задержки в физическом и умственном развитии [4].

Как уже было отмечено, основная часть непрямого билирубина легко проникает в ткани мозга, так как гематоэнцефалический барьер в этом возрасте легкопроницаем из-за незрелости основных структур мозга и особенно на фоне гипоксии и ацидоза, спровоцированных билирубинемической токсемией. Именно токсическое действие непрямого билирубина на головной мозг доношенных новорожденных при физиологической желтухе и послужило предметом нашего исследования.

**Цель исследования:** изучить особенности желудочковой системы головного мозга доношенных новорожденных при физиологической желтухе, так как именно в ней расположены сосудистые сплетения, осуществляющие основное продуцирование, фильтрацию и абсорбцию спинномозговой жидкости, от принципиального функционирования которой зависит ширина системы в целом.

**Материалы и методы.** Из многочисленной группы новорожденных нами были отобраны 48 доношенных детей с физиологической желтухой. Показаниями для проведения ультразвукового исследования мозга являлось появление желтушного окрашивания кожи и слизистых оболочек, повышение уровня билирубина.

Всем отобраным детям проводили эхоэнцефалографию в динамике, с момента появления желтухи до полного её исчезновения. Эхографию головного мозга осуществляли с помощью ультразвукового сканера “Toshiba” – Япония.

Нейросонографическое исследование состояло в изучении:

- состояния ликворных путей в целом (структура, контуры и т.д.);
- состояния боковых (тела, передних и задних рогов) третьего и четвертого желудочков, наличие или отсутствие полости прозрачной перегородки;
- в оценке пульсации сосудистых сплетений, желудочков и сосудов головного мозга;
- рисунка борозд и извилин, эхоплотности основных структур головного мозга, контуров мозжечка, субарахноидального пространства, межполушарной щели и возможных дополнительных явлений.

**Результаты и обсуждение.** У доношенных новорожденных уровень билирубина в крови составляет в норме 50 мкмоль/л, выше этого значения появляются признаки физиологической желтухи. В нашем исследовании билирубин крови составлял от 150 до 550 мкмоль/л. Почасовой прирост билирубина составил в среднем  $1,368 \pm 0,03$  мкмоль/л в час. В последующие дни билирубин достигал максимума, затем постепенно снижался, желтизна бледнела и исчезала в конце 8-го – 15-го дня жизни ребёнка.

При физиологической желтухе частота поражения головного мозга зависит от уровня билирубина и гестационного возраста новорожденных. Неврологическая симптоматика, связанная с токсическим действием непрямого билирубина, в нашем исследовании появлялась при уровне непрямого билирубина в крови 303-404 мкмоль/л, то есть у 73 % новорожденных, а при уровне 410–550 мкмоль/л – у 27%. Согласно данным Levene M.L. и соавторов, у недоношенных новорожденных желтуха развивается уже при уровне непрямого билирубина 171–205 мкмоль/л, что подтверждается и нашими результатами, где этот показатель составлял в среднем  $181 \pm 0,16$  мкмоль/л.

Следует отметить, что при низкой концентрации билирубин в центральную нервную систему не проникает, её защищает гематоэнцефалический барьер, который обладает способностью в определённой мере задерживать свободный билирубин, как и ряд других веществ. Нами замечено, что если уровень билирубина в плазме превышает 303-404 мкмоль/л, то увеличивается и уровень способного к диффузии билирубина. Мы полагаем, что при таких условиях защита ЦНС оказывается недостаточной и билирубин свободно проникает в нервную ткань. Проникновению непрямого билирубина в нервную ткань способствует также ряд факторов, самым важным из которых, несомненно, является гипоксия с последующим ацидозом. Воздействие таких состояний проявляется главным образом ухудшением связи билирубина с альбумином.

Эхографически ликворная система представлена в норме постоянными, чётко прослеживаемыми анэхогенными структурами, состоящими из боковых, третьего и четвертого желудочков головного мозга, а также полостью прозрачной перегородки, которая в нашем исследовании составляла у доношенных новорожденных 58%. Согласно данным литературы [1], полость прозрачной перегородки у недоношенных составляет около 76%.

В литературе отсутствуют сведения о возможности появления повышения эхогенности ткани мозга и уменьшении пространства ликворной системы при физиологической желтухе у доношенных новорожденных. Отсутствуют также сведения о возможности использования уменьшения пространств ликворной системы в оценке степени нейротоксикоза, вызванного гипербилирубинемией при физиологической желтухе доношенных новорожденных детей. Большинство практикующих врачей просто ограничиваются описанием формы ликворной системы, не связывая ее с основной патологией.

При ультразвуковом сканировании мозга доношенных новорожденных в продольных и поперечных плоскостях, при уровне непрямого билирубина 150 - 550 мкмоль/л, нами обнаружено повыше-

ние экзогенности ткани мозга и сужение ликворных пространств (боковых, третьего и четвертого желудочков). На наш взгляд, такое состояние является специфическим признаком нейротоксикоза у новорожденных детей с физиологической желтухой.

Эхографически ткани мозга в норме являются экзогенными, где определяется пульсация сосудов и боковых желудочков головного мозга, которые имеют щелевидную форму. При билирубинемической токсемии нами выявлена неравномерная и несинхронная пульсация сосудов головного мозга и ослабление пульсации боковых желудочков. Уменьшение пульсации мозговых сосудов, отмечаемое нами при билирубинемической токсемии, полагаем, может быть связано с постгипоксическими нарушениями системного и внутримозгового кровообращения на фоне нейротоксикоза. При отёке головного мозга пульсация сосудов едва заметна. В литературе имеются сведения о сдавливании ликворных путей отёчными полушариями головного мозга [6], но нет сведений об отсутствии или об ослаблении пульсации боковых желудочков при билирубинемической токсемии без отека мозга.

Повышенная пульсация эхосигналов в желудочках мозга ни в коей мере не может служить достоверным признаком гипертензионного синдрома. Напротив, при повышении внутричерепного давления за счет возникновения дополнительного объема в полости черепа, пульсация желудочков на эхоэнцефалограмме уменьшается или почти полностью исчезает. Таким образом, согласно нашим исследованиям, можно предположить, что при сужении ликворных пространств головного мозга повышается внутричерепное давление.

В наших исследованиях у доношенных новорожденных было обнаружено незначительное равномерное повышение общей эхоплотности ткани мозга и лёгкая сглаженность извилин. В литературе имеются сведения о том, что диффузное повышение эхоплотности мозговой ткани может быть при тяжелом гипоксически-ишемическом поражении головного мозга, что не всегда сопровождается его отеком. При отеке головного мозга боковые желудочки могут как уменьшаться, так и увеличиваться в объеме. В частности, проведенные нами нейросонографические исследования свидетельствуют, что размеры боковых желудочков при билирубинемической токсемии уменьшаются в объеме, то есть сужаются. На наш взгляд, такое явление может быть связано не только с отёком нейроглии, с последующим сдавливанием ликворных пространств, но и с уменьшением продуцирования и абсорбции ликвора сосудистыми сплетениями боковых желудочков.

К моменту рождения головной мозг ребёнка является незрелым, особенно большие полушария. Наиболее высокими компенсаторными возможностями обладает незрелый мозг, находящийся в стадии бурного развития. Однако не у всех детей, перенесших тяжелую гипоксию на фоне гипербилирубинемии, наблюдаются тяжелые неврологические последствия. Их головной мозг, подвергшийся гипоксическому воздействию, обладает целым рядом особенностей, оцениваемых в качестве феноменов самозащиты.

**Заключение.** Одним из основных повреждающих факторов мозга доношенных новорожденных с физиологической желтухой является гипербилирубинемическая токсемия. Проникновение непрямого билирубина в нервную ткань способствует появлению ряда морфологических изменений в виде отёчности нейроглии, неравномерной и несинхронной пульсации сосудов головного мозга, ослабления пульсации боковых желудочков, уменьшения объема ликворных пространств головного мозга, что в конечном итоге способствует повышению внутричерепного давления.

#### **Выводы:**

1. При физиологической желтухе у доношенных новорожденных имеет место повышение экзогенности ткани мозга и уменьшение пространств ликворной системы, что может способствовать ценке степени нейротоксикоза, вызванного гипербилирубинемией при физиологической желтухе.
2. Для билирубинемической энцефалопатии характерно ослабление пульсации боковых желудочков, неравномерная и несинхронная пульсация сосудов головного мозга.
3. Незначительное равномерное повышение общей эхоплотности ткани мозга и лёгкая сглаженность извилин мозга являются специфическими признаками физиологической желтухи доношенных новорожденных как результат нейротоксического действия непрямого билирубина.
4. Уменьшение размеров желудочковой системы мозга при билирубинемической токсемии может быть связано не только с отёком нейроглии, с последующим сдавливанием ликворных пространств, но и с уменьшением продуцирования и абсорбции ликвора сосудистыми сплетениями боковых желудочков.

**Библиография:**

1. АВЕНАРИУС, С., КНИЕ, К., ГОШ, Г. и др. Гипоксические и ишемические повреждения мозга у недоношенных новорожденных – новые патофизиологические аспекты и диагностические особенности. В: *Ехографія в перинатології, гінекології та педіатрії*: Щорічн. зб. наук. праць Укр. асоц. лікарів ультразвукової діагностики в перинатології та гінекології. Кривий Ріг. 1997, с.139.
2. БАРАШНЕВ, Ю.И., ОЗЕРОВА, О.Е., ВЬЯСКОВА, М.Г., СОРОКИНА, З.Х. Компенсаторные возможности центральной нервной системы у недоношенных детей. В: *Акушерство и гинекология*, 1990. № 11, с.49-53.
3. БАРАШНЕВ, Ю.И. *Перинатальная неврология*. Москва: Триада-Х. 2000. 640 с.
4. ЕВТУШЕНКО, С.К., ШЕСТОВА, О.П., МОРОЗОВА, Т.М. *Гіпоксичні ушкодження головного мозку у новонароджених*. Киев: Интермед. 2003. 101 с.
5. МОЩИЧ, П.С., СУЛІМА О.Г. *Неонатологія: Навч. посібник*. Киев: Вища школа, 2004. 407 с.
6. ПАЛЬЧИК, А.Б., ШАБАЛОВ, Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных*: Руководство для врачей. СПб.: Питер. 2000. 224 с.
7. РАТНЕР, А.Ю. *Неврология новорожденных*. Казань. 1995. 367 с.
8. ТИМОФЕЕВА, Л. Гемолитическая болезнь новорожденных. В: *Медицинская газета*, 2001, № 34.
9. ШАБАЛОВ, Н.П. *Неонатология: Учебное пособие*: В 2 т., 4-е изд., испр. и доп. Т.1. Москва: МЕДпресс-информ. 2006. 608 с.

*Prezentat la 11.01.2013*