

И.Г. Михеева¹, Е.А. Ефимцева¹, П.А. Лопанчук¹, Т.Г. Верещагина¹,
Е.В. Корнеева¹, В.В. Анисимов²

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ КОНЪЮНКТИВЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ 33–37 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

¹ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава»,

²Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

Статья посвящена исследованию микроциркуляторных расстройств у недоношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (ГИП ЦНС). Изучение микроциркуляторных изменений проводили методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (БМБК) с дальнейшей морфометрической обработкой изображений микроциркуляторного русла. Состояние микроциркуляции изучали у 55 недоношенных новорожденных со сроком гестации при рождении 33–37 недель с ГИП ЦНС, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ИДКБ г. Москвы. Контрольную группу составили 20 здоровых новорожденных. Проведенные исследования свидетельствуют о микроциркуляторных расстройствах у недоношенных детей со сроком гестации при рождении 33–37 недель с ГИП ЦНС в ответ на гипоксию как в ранний, так и в поздний неонатальный период.

Ключевые слова: микроциркуляция, недоношенные, бульбарная конъюнктура, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, биомикроскопия.

The article is devoted to study of microcirculatory disorders in neonates with hypoxic ischemic CNS damage (HID CNS). Changes of microcirculation were studied by method of bulbar conjunctiva biomicroscopy (BCBM) with further morphometry of capillary picture. Microcirculation was studied in 55 preterm neonates with HID CNS born on 33–37 week of gestation, hospitalized in Department of Neonatology in Moscow Izmailovo children hospital. 20 healthy neonates were examined as control group. Results of study testify to presence of microcirculatory disorders in preterm neonates with HID CNS born on 33–37 week of gestation as a response on hypoxia both in early and in late neonatal period.

Key words: microcirculation, preterm neonates, bulbar conjunctiva, hypoxic-ischemic CNS damage, biomicroscopy.

Микроциркуляторное русло является важным звеном в системе кровообращения, оно обеспечивает метаболизм в органах и тканях. Известно,

что головной мозг и конъюнктура глазного яблока кровоснабжаются из одного сосудистого бассейна, поэтому исследования микрососудов конъюнк-

Контактная информация:

Михеева Инна Григорьевна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики детских болезней
ГОУ ВПО Росздрава РГМУ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 465-46-53, E-mail: Inna_mikheeva@rambler.ru

Статья поступила 30.06.10, принята к печати 30.09.10.

тивы перспективны для оценки микроциркуляторных расстройств при церебральной патологии [1, 2].

Нарушение церебральной гемодинамики является одним из патогенетических механизмов повреждения головного мозга [3–5]. Циркуляторные расстройства, возникающие на фоне нарушения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, приводят к нарастанию гибели нейронов, существенно снижают нейрональную пластичность, значительно повышают риск невропсихических нарушений [6–8]. У незрелых и недоношенных новорожденных механизмы ауторегуляции более уязвимы из-за недоразвития мышечного слоя сосудов, что делает их менее устойчивыми к колебаниям артериального давления при гипоксии [8].

В настоящее время имеются единичные работы, посвященные состоянию микроциркуляции у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением (ГИП) ЦНС.

Целью данной работы явилось изучение особенностей микроциркуляции (МЦ) бульбарной конъюнктивы (БК) у недоношенных новорожденных детей со сроком гестации при рождении 33–37 недель с легким и среднетяжелым ГИП ЦНС.

Материалы и методы исследования

Состояние МЦ изучали у 55 недоношенных новорожденных со сроком гестации при рождении 33–37 недель с ГИП ЦНС, с массой тела при рождении 2358 ± 38 г и длиной тела $45,5 \pm 0,3$ см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 5–7 баллов. При поступлении на второй этап выхаживания ведущим неврологическим синдромом был синдром угнетения (снижение двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия) – у 87,3%, у 12,7% – синдром возбуждения. Для оценки ГИП ЦНС использовали классификацию РАСПМ (2007). Дыхательная недостаточность выявлена у 51 недоношенного (92,7%) ребенка. Сопутствующие заболевания в виде катарального омфалита, инфекции органов мочевой системы либо внутриамниотической инфекции без локальных очагов выявлены у 28 недоношенных (50,9%) новорожденных. У 24 (43,6%) преждевременно рожденных детей выявлена задержка внутриутробного развития по гипотрофическому варианту. Исследования проводили на 5–8-е и 21–28-е сутки жизни. Контрольную группу составили 20 здоровых доношенных новорожденных, обследованных на 4–5-е и 21–28-е сутки жизни, от матерей с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением неонатального периода. Средняя масса тела детей контрольной группы при рождении составила $3428,5 \pm 78,0$ г, средняя длина – $51,5 \pm 0,4$ см. Оценка по шкале Апгар у всех детей контрольной группы соответствовала 8/9 баллам.

Исследование МЦ проводили методом биомикроскопии (БМС) БК с использованием комплексного оборудования, состоящего из мегапиксельной камеры VAC 135 с усиленной оптической системой, соединенной через интерфейс USB 2.0 с ноутбуком [9, 10]. Количественную оценку микрососудистых характеристик проводили с помощью пакета компьютерных программ для математической обработки фото- и видеоизображений (CONJUNCTIVA-2, MICROCIRCUL 2006, IZVITO, CALIBRA, STAT1_CAPILLARIES на базе MATLAB R2006a), разработанных в 2006–2007 гг. О.Г. Константиновым и соавт. [9, 11].

После компьютерной обработки был получен следующий ряд морфометрических характеристик микроциркуляторного русла БК, позволивших сделать заключение о состоянии сосудов артериолярного, капиллярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла.

Коэффициент относительной плотности сосудистого русла (Кпс) – отношение общей площади микрососудов к общей площади изображения. Площадь микрососудов вычисляли по формуле: сумма произведений линейной длины микрососудов разного калибра, разделенная на средний калибр этих сосудов [12–15].

Артериоловеноулярный коэффициент (АВК) – отношение калибра параллельно идущих артериол и венул.

Неравномерность калибра микрососудов (для артериол – Кнка1; для венул – Кнкв1) оценивали с помощью общепринятого коэффициента среднего отклонения диаметра исследуемого микрососуда от среднего калибра этого сосуда. Второй способ оценки неравномерности калибра микрососудов заключался в определении отношения среднего отклонения от среднего калибра сосуда к его среднему калибру (для артериол – Кнка2; для венул – Кнкв2). По нашим данным, Кнка2 и Кнкв2 с большей точностью отражают нарушение тонуса стенки микрососудов.

Коэффициент извитости сосудов (КИ) – отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитого сосуда, к его реальной длине [12].

При визуализации сосудов разного калибра определяли коэффициенты процентного соотношения удельной линейной длины микрососудов разного калибра в единице площади изображения к сумме удельной линейной длины всех микрососудов в этой же площади изображения (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ «Statistica for Windows».

Результаты и их обсуждение

У детей основной группы 38,2% матерей имели соматическую патологию, 18,2% – гинекологическую, 29,1% – сочетанную. Патология течения беременности выявлена у 89% матерей (ранний токсикоз, гестоз II половины беременности, угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность). В 40% случаев самостоятельных родов у матерей наблюдаемых детей отмечалось патологическое течение родов, оперативное родоразрешение в плановом

Таблица 1

Коэффициенты процентного соотношения микрососудов разного калибра

Коэффициенты	Диаметр сосудов		Микрососуды
	пиксели*	микрометры	
К1–2	от 1 до 2 включительно	5,34–10,68	капилляры
К3–4	от 2 до 4	10,69–21,36	прекапилляры, посткапилляры, артериолы 1-го порядка
К5–6	от 4 до 6	21,37–32,04	венулы 1-го порядка
К7–8	от 6 до 8	32,05–42,72	артериолы и венулы 2-го порядка
К9–10 – К15–16	от 8 до 16	42,73–85,44	более крупные сосуды

*1 пиксель изображения соответствует 5,34 мкм.

порядке проведено в 30,9% случаев, по экстренным показаниям – в 21,8%. Острая гипоксия в родах регистрировалась у 20% преждевременно рожденных детей. Хроническую внутриутробную гипоксию плода перенесли 36,4%, а сочетанную (острую на фоне хронической гипоксии) – 43,6% недоношенных детей.

На 1-й неделе жизни плотность микрососудистого русла (Кпс) у здоровых новорожденных детей была относительно высокой (табл. 2) и к концу 1-го месяца жизни статистически значимо ($p < 0,01$) снижалась. Это, видимо, связано с краткосрочной компенсаторной реакцией микрососудистого русла в виде вазодилатации в период ранней адаптации к внеутробной жизни и нормализацией плотности микрососудов к месячному возрасту.

На 1-й неделе жизни у недоношенных детей с ГИП ЦНС относительная плотность микрососудистого русла статистически значимо не отличалась от значений у здоровых новорожденных того же возраста. К концу 1-го месяца жизни у недоношенных детей с ГИП ЦНС относительная плотность микрососудистого русла оставалась высокой

($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми того же возраста, т.е. не отмечалось снижения показателя аналогично здоровым. Полученные данные, с одной стороны, по-видимому, свидетельствуют о включении у недоношенных детей с ГИП ЦНС механизмов долговременной регуляции микрососудистого русла, что обеспечивается увеличением числа кровеносных микрососудов, снабжающих ткани мозга кислородом, питательными веществами и др. в ответ на перенесенную гипоксию. С другой стороны, возможно, играет роль перераспределение микрососудов по калибру за счет увеличения сосудов более крупного диаметра.

На 1-й неделе жизни у недоношенных с ГИП ЦНС отмечается тенденция к снижению количества функционирующих капилляров по сравнению со здоровыми детьми того же возраста за счет увеличения процентного соотношения более крупных сосудов (пре- и посткапилляров, артериол и венул 1-го и 2-го порядка, других сосудов более крупного калибра (см. рисунок). Такие изменения характерны для реакции гиперемии, истощение которой приводит к шунтированию крови со снижением

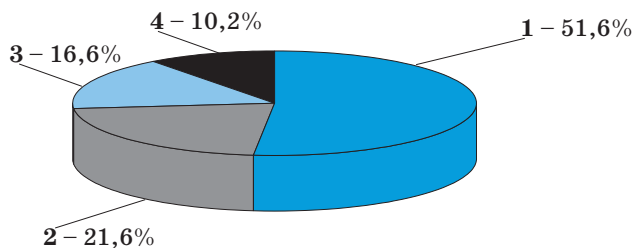
Таблица 2

Динамика показателей МЦ БК у здоровых новорожденных и недоношенных детей с ГИП ЦНС

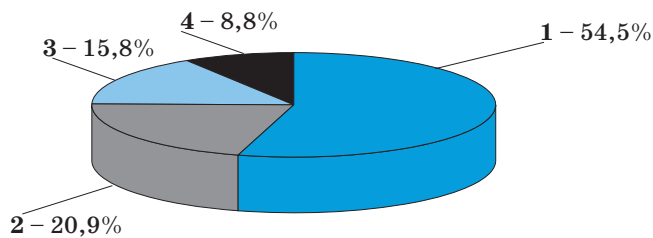
Коэффициенты микроциркуляции	Здоровые дети		Недоношенные дети с ГИП ЦНС	
	1-я неделя жизни	4-я неделя жизни	1-я неделя жизни	4-я неделя жизни
Кпс	0,263±0,012	0,222±0,009 ^{#2}	0,270±0,008	0,271±0,008 ^{**3}
Кнка1	0,24±0,01	0,26±0,02	0,28±0,01 ^{*1}	0,30±0,01
Кнка2	0,087±0,004	0,090±0,005	0,103±0,003 ^{*2}	0,107±0,003 ^{**2}
Кнкв1	0,27±0,01	0,37±0,02 ^{#3}	0,38±0,02 ^{*4}	0,44±0,02 ^{**1,***}
Кнкв2	0,072±0,004	0,088±0,006 ^{#1}	0,098±0,004 ^{*3}	0,108±0,003 ^{**3,***}
АВК	0,756±0,009	0,703±0,015 ^{#2}	0,716±0,009 ^{*2}	0,703±0,008
КИ	0,873±0,006	0,903±0,007 ^{#2}	0,828±0,006 ^{*4}	0,830±0,004 ^{**4}

¹ $p < 0,05$; ² $p < 0,01$; ³ $p < 0,001$; ⁴ $p < 0,00001$ между показателями в группах: [#]здоровых детей в возрасте 4–5 и 21–28 дней; ^{*}здоровых детей и недоношенных детей с ГИП ЦНС на 1-й неделе жизни; ^{**}здоровых детей и недоношенных детей с ГИП ЦНС на 4-й неделе жизни; ^{***}недоношенных детей с ГИП ЦНС на 1-й и 4-й неделях жизни ($p < 0,05$).

Здоровые дети

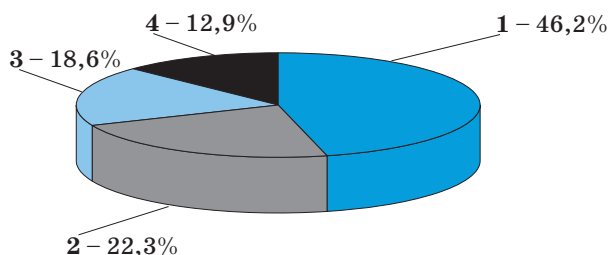


1-я неделя жизни

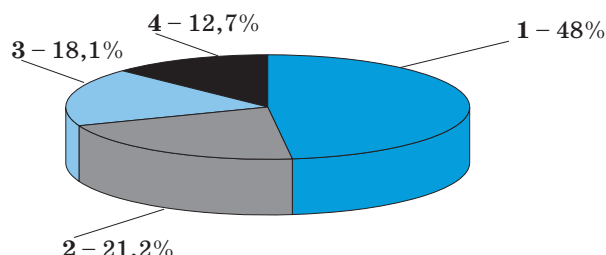


4-я неделя жизни

Недоношенные дети с ГИП ЦНС



1-я неделя жизни



4-я неделя жизни

Рисунок. Динамика процентного соотношения длины микрососудов разного калибра в единице площади изображения конъюнктивы у здоровых новорожденных и недоношенных детей с ГИП ЦНС.

1 – К1–2; 2 – К3–4; 3 – К5–6; 4 – К7–8 – К15–16.

капиллярного кровотока, о чем свидетельствует уменьшение процентного соотношения капилляров и увеличение сосудов более крупного калибра.

Как показано на рисунке, к концу неонатального периода сохраняется меньшее количество функционирующих капилляров у недоношенных детей с ГИП ЦНС по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$), что, видимо, связано с задержкой роста капилляров. Известно, что после перенесенной перинатальной гипоксии уменьшается количество капилляров за счет снижения уровня васкулоэндотелиального фактора роста, усиливающего рост новых кровеносных сосудов [16].

К концу неонатального периода у недоношенных с ГИП ЦНС повышено процентное соотношение венул 1-го порядка и более крупных микрососудов по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, что свидетельствует о длительно сохраняющихся процессах шунтирования микрососудистого кровотока у недоношенных детей после перенесенной гипоксии. Динамика других показателей МЦ здоровых новорожденных и детей с ГИП ЦНС представлена в табл. 2.

К концу 1-го месяца жизни у здоровых новорожденных детей увеличивается неравномерность калибра венул Кнкв 1 ($p < 0,001$) и Кнкв 2 ($p < 0,05$), что связано с их быстрым ростом и низким содержанием гладкоклеточных мышечных волокон в стенке веноулярных микрососудов. Подобная закономерность выявлена и у недоношенных детей с ГИП ЦНС. Так, к концу неонатального периода

отмечается нарастание неравномерности калибра венул Кнкв1 ($p < 0,05$) и Кнкв2 ($p < 0,05$). Однако у недоношенных детей нарушение тонуса микрососудов вследствие перенесенной гипоксии выражено в большей степени, о чем свидетельствует статистически значимое повышение неравномерности калибра венул как на 1-й неделе жизни (Кнкв1 $p < 0,00001$ и Кнкв2 $p < 0,001$), так и в месячном возрасте (Кнкв1 $p < 0,05$ и Кнкв2 $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. Выявленные нарушения микрососудистого тонуса венул свидетельствуют о более выраженной дистонии веноулярного звена в связи с перенесенной гипоксией, последствия которой сохраняются к концу неонатального периода.

В группе здоровых новорожденных детей показатели Кнка1 и Кнка2, полученные на 1-й и 4-й неделях жизни, не имели статистически значимых отличий.

При сравнении значений Кнка на 1-й неделе жизни у недоношенных детей с ГИП ЦНС отмечалось статистически значимое повышение Кнка1 ($p < 0,05$) и Кнка2 ($p < 0,01$), а к месячному возрасту – повышение Кнка2 ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми того же возраста. Таким образом, у недоношенных детей с ГИП ЦНС нарушается тонус не только венул, но и более устойчивых к патологическим изменениям артериол. После перенесенной гипоксии нарастание неравномерности калибра микрососудов связано с нарушением процессов регуляции тонуса как венул, так и

артериол, при этом дисрегуляция микрососудов усугубляется к концу неонатального периода.

На 1-й неделе жизни у здоровых новорожденных детей значения АВК были высокими и к месячному возрасту статистически значимо снижались ($p < 0,01$).

На 1-й неделе жизни у недоношенных детей с ГИП ЦНС выявлены более низкие ($p < 0,01$) показатели АВК по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, по-видимому, за счет более значимого увеличения калибра венул и в меньшей степени артериол в ответ на гипоксию. К месячному возрасту у недоношенных детей с ГИП ЦНС значения АВК приближались к показателям здоровых новорожденных, что, по-видимому, отражает более значимое уменьшение калибра артериол, чем венул.

На 1-й неделе жизни у здоровых новорожденных детей КИ микрососудов был невысоким и к месячному возрасту он повышался ($p < 0,01$), т.е. извитость микрососудов снижалась.

В раннем неонатальном периоде у недоношенных детей с ГИП ЦНС КИ микрососудов был статистически значимо ($p < 0,00001$) снижен по сравнению со здоровыми того же возраста, т.е. отмечалась повышенная извитость микрососудов. Выраженная извитость микрососудов сохранялась к концу неонатального периода ($p < 0,00001$) у недоношенных детей с ГИП ЦНС по сравнению со здоровыми того же возраста. Длительно сохраняющееся повышение извитости микрососудов связано с нарушением тонуса их стенки, незрелостью механизмов регуляции и роста микрососудистого русла у недоношенных детей с ГИП ЦНС после перенесенной гипоксии.

Заключение

Таким образом, в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом 33–37 недель с ГИП ЦНС выявлены микроциркуляторные расстройства, о чем свидетельствуют снижение АВК, повышение извитости микрососудов и неравномерности калибра артериол и венул по сравнению со здоровыми детьми.

К месячному возрасту у недоношенных детей с ГИП ЦНС нарастает плотность микрососудистого русла по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, снижается процент функционирующих капилляров за счет задержки их роста, сохраняются повышенная извитость микрососудов и неравномерность калибра артериол, нарастает неравномерность калибра венул.

Проведенные исследования свидетельствуют о микроциркуляторных расстройствах у недоношенных детей со сроком гестации при рождении 33–37 недель с ГИП ЦНС в ответ на гипоксию. Причем микроциркуляторные нарушения отмечаются как в ранний, так и в поздний неонатальный период, а дистония венулярного звена даже нарастает к месячному возрасту.

Таким образом, изучение состояния МЦ БК у недоношенных детей с ГИП ЦНС дает возможность оценить степень микроциркуляторных нарушений, что важно для определения объема и длительности проводимой терапии. Всем детям с ГИП ЦНС важно проводить динамическое наблюдение за состоянием микроциркуляторного русла с целью разработки программ реабилитации и коррекции проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабенков Н.В.* Нарушения венозного кровообращения головного мозга. Современные аспекты диагностики и лечения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2000.
2. *Рябцева А.А., Исакова З.Ж., Неретин В.Я., Исакова Е.В.* Состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при комплексном лечении у больных с хронической ишемией мозга при сахарном диабете. Клиническая офтальмология. 2001; 2 (4): 156–158.
3. *Чехонин В.П., Лебедев С.В., Володин Н.Н. и др.* Экспериментальное моделирование перинатального гипоксически-ишемического поражения мозга. Вопр. гин., акуш. и перинатологии. 2002; 1 (2): 9–16.
4. *Russell GAB.* Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy – causes, recognition and management. Current Paediatrics. 1995; 5: 118–122.
5. *Honda F, Imai H, Ishikawa M et al.* Cilostazol Attenuates Gray and White Matter Damage in a Rodent Model of Focal Cerebral Ischemia. Stroke. 2006; 37: 223–228.
6. *Белоусова Т.В.* Комплексная терапия критических состояний у новорожденных с перинатальными повреждениями центральной нервной системы. В сб.: Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии. Под ред. А.П. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005: 15–29.
7. *Спицак Е.М., Поликарпова И.И., Ключевская Т.Ф. и др.* Состояние церебрального кровотока и его взаимосвязь с показателями системной гемодинамики при осложненном течении неонатального периода. Материалы V съезда РАСПМ «Современные подходы к выявлению, лечению и профилактике перинатальной патологии». М., 2005: 190.
8. *Пальчик А.В., Шабалов Н.П.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 2-е изд. М.: «МЕДпресс-

информ», 2006.

9. *Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В.* Способ оценки состояния пациента и устройство для осуществления этого способа. Патент № 2006107172.

10. *Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В.* Устройство для конъюнктивальной биомикроскопии. Патент № 200610036/22, ПМ. № 58020.

11. *Михеев О.В., Константинов О.Г.* Программа для ЭВМ: «Регистрация изображения конъюнктивы (EyeCap)». Патент № 2007610399 от 07.02.07; рег. № 2007611322. опубл. 27.03.2007.

12. *Волосок Н.И.* Морфологические критерии оценки состояния микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока и их диагностическое значение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1980.

13. *Волосок Н.И., Степанова Н.А., Малкоч А.В., Коломиец И.Ю.* Биомикроскопия конъюнктивы в оценке состояния микроциркуляции при гломерулонефрите у детей. Нефрология и диализ. 1999; 1 (1): 47–51.

14. *Орлов В.М., Мерперт Е.П.* Микроциркуляторное русло конъюнктивы глазного яблока у плодов 3–9 мес. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1983; 84 (5): 36–41.

15. *Чемезов С.В.* Микроциркуляторное русло головного мозга и бульбарной конъюнктивы при нарушениях венозного кровообращения. Морфология. 1995; 108 (2): 32–34.

16. *Ростовая Г.С., Котий С.А.* Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. Сборник материалов X конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2006: 149.