

И.Г. Михеева¹, Т.Г. Верещагина¹, П.А. Лопанчук¹, А.А. Яковлева¹, В.В. Анисимов²,
Е.А. Ефимцева¹, Е.В. Корнеева¹

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ 30–33 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, ²Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

В работе изучены показатели состояния микроциркуляторного русла у детей 30–33 нед гестации с церебральной ишемией (ЦИ) и проведен сравнительный анализ со значениями у новорожденных с ЦИ различного срока гестации. Изучение микроциркуляторных изменений проводили методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с дальнейшей морфометрической обработкой изображений микроциркуляторного русла. Состояние микроциркуляции изучали у 158 новорожденных детей со сроком гестации при рождении от 30 недель и более с ЦИ, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ИДКБ г. Москвы. Показано, что микрососудистые нарушения при гипоксии у новорожденных недоношенных детей 30–33 нед гестации возникают на фоне продолжающихся, но не завершенных процессов ангиогенеза.

Ключевые слова: микроциркуляция, недоношенные, бульбарная конъюнктура, церебральная ишемия, биомикроскопия.

Authors studied parameters of microcirculation in neonates born on 30–33 week of gestation with cerebral ischemia (CI) in comparison with neonates with CI with other gestational age. Changes of microcirculation was studied by method of bulbar conjunctive biomicroscopy with subsequent morphometry of capillary bed images. State of microcirculation was examined in 158 neonates born on 30th week of gestation and later with CI, hospitalized in neonatal and premature children unit in Izmailovo hospital (Moscow). Examination showed that capillary disorders in premature born neonates with gestational age 30–33 weeks develop on the background of incomplete active process of angiogenesis.

Key words: microcirculation, premature born children, bulbar conjunctiva, cerebral ischemia, biomicroscopy.

На фоне совершенствования методов терапии и выхаживания недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении увеличивается их выживаемость [1, 2]. При этом распространенность перинатальных поражений нервной системы у детей с ОНМТ высока и, по данным литературы, достигает 100% [3, 4]. Ведущие причины перинатальных поражений нервной системы – гипоксия плода и асфиксия новорожденного [5]. Развивающаяся ЦНС плода и новорожденного чрезвычайно чувствительна к воздействию гипоксии, которая приводит к развитию церебровас-

кулярных расстройств и нарушениям клеточной дифференцировки [1, 2, 4, 6]. Поэтому важным представляется изучение изменений микроциркуляторного русла при церебральной ишемии (ЦИ) у новорожденных с различными сроками гестации. Особый интерес представляет гестационный возраст (ГВ) 30–33 нед, так как именно этот период является критическим для дифференцировки тканей на микроструктурном уровне [7, 8].

Головной мозг и конъюнктура глазного яблока кровоснабжаются из одного сосудистого бассейна, поэтому исследования микрососудов конъю-

Контактная информация:

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

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

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

Статья поступила 17.06.11, принята к печати 28.09.11.

юнктивы можно использовать для оценки микроциркуляторных расстройств при церебральной патологии. Так, в работе Е.А. Ефимцевой [9] были выявлены микроциркуляторные расстройства у новорожденных детей с ЦИ методом бульбарной биомикроскопии (ББМС). Но работ по исследованию микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы (БК) у новорожденных с ОНМТ, перенесших ЦИ, не проводилось. Целью данной работы явилось изучение показателей состояния микроциркуляторного русла у детей 30–33 нед гестации с ЦИ и проведение сравнительного анализа со значениями у новорожденных с ЦИ различного срока гестации.

Материалы и методы исследования

В программу исследования микроциркуляции (МЦ) БК были включены 158 новорожденных детей с ЦИ, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных Измайловской детской городской клинической больницы: 50 доношенных новорожденных (1-я группа), 55 недоношенных новорожденных 34–37 нед гестации (2-я группа), 53 ребенка 30–33 нед гестации (3-я группа).

При анализе состояния здоровья матерей частота соматической патологии в 1-й группе составила 40%, во 2-й – 38,2%, в 3-й – 20,8%. Частота выявления акушерско-гинекологической патологии у матерей детей 1-й группы составила 12%, 2-й – 18,2%, 3-й – 45,3%, т.е. была самой высокой у матерей недоношенных детей 30–33 нед гестации.

Частота патологии течения беременности (ранний токсикоз, гестоз второй половины, угроза прерывания, хроническая фетоплацентарная недостаточность) у матерей обследованных детей 1-й группы составила 78%, 2-й – 89%, 3-й – 86,8%. Высокая частота патологии течения беременности и акушерской патологии привели к увеличению числа детей, рожденных путем операции кесарева сечения (32, 52,7 и 54,7% детей в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Показаниями к оперативному родоразрешению послужили дородовое излитие околоплодных вод, развившаяся острая гипоксия плода, отслойка нормально расположенной плаценты.

Средняя масса тела при рождении детей с ЦИ в 1-й группе составила 3243 ± 85 г, во 2-й – 2358 ± 38 г, в 3-й – $1759 \pm 69,5$ г и соответствовала ГВ. Дети с синдромом задержки роста плода (по гипотрофическому и гипопластическому варианту) были исключены из исследования.

Число детей, родившихся в асфиксии средней степени тяжести, было наибольшим в группе недоношенных детей 30–33 нед гестации – 56,6%, в 1-й и 2-й группах – 36 и 32% детей соответственно. Асфиксия тяжелой степени диагностирована у 5 доношенных новорожденных.

Ведущим неврологическим синдромом в 1-е

сутки жизни был синдром угнетения (снижение двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия). Его частота в 1-й группе составила 54%, во 2-й – 87,3% и была наибольшей в 3-й группе – 98,2%.

Дыхательная недостаточность (ДН) сразу после родов, потребовавшая оксигенотерапии, выявлена у 80% своевременно рожденных детей, у 87,3% новорожденных, родившихся на 34–37-й неделе гестации, и у 90,5% недоношенных 30–33 нед гестации. Наиболее значимыми причинами ДН у доношенных новорожденных явились синдром аспирации мекониальных вод, внутриутробная пневмония, трахеобронхит, синдром задержки внутриутробной легочной жидкости; у недоношенных детей – респираторный дистресс-синдром (РДС). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 16 доношенным (32%), 14 недоношенным 34–37 нед гестации (25,5%) детям и 15 недоношенным 30–33 нед гестации (28%). Показаниями к ИВЛ были острая асфиксия плода, аспирационный синдром, ДН III степени вследствие РДС новорожденных.

Группу сравнения составили здоровые доношенные новорожденные, родившиеся у матерей с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от срочных родов в головном предлежании с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Средняя масса тела при рождении составила $3428,5 \pm 78$ г, длина тела – $51,5 \pm 0,4$ см. Неонатальный период протекал без особенностей.

Исследования МЦ-русла проводили методом ББМС с помощью комплекса оборудования, состоящего из цифровой камеры VAC 135 с усиленной оптической системой, соединенной с ноутбуком, позволившего получить цифровые микрофотографии участков БК. Метод является безопасным, бесконтактным и неинвазивным, не требует предварительной подготовки и специальной фиксации головы ребенка. Быстрота исследования (длительность от 1 до 3 мин) обеспечивает минимальное вмешательство в процесс выхаживания недоношенных новорожденных детей.

У всех детей исследования параметров МЦ-русла проводили на 5–7-е сутки жизни. После компьютерной обработки электронных изображений БК был получен ряд морфометрических характеристик МЦ-русла, позволивших сделать заключение о состоянии сосудов артериолярного, капиллярного и веноулярного звеньев:

- коэффициент относительной плотности сосудистого русла ($K_{пс}$) – соотношение общей площади микроциркуляторного русла к общей площади изображения;
- артериоло-веноулярный коэффициент (АВК) – соотношение калибра параллельно идущих артериол и венул;
- неравномерность калибра микрососудов (для артериол – $K_{нк}$; для венул – $K_{нкв}$) оценивали с помощью общепринятого коэффициента среднего отклонения диаметра исследуемого микрососуда от среднего калибра этого сосуда;

Таблица 1

Коэффициенты процентного соотношения микрососудов разного калибра

Коэффициенты	Диаметр сосудов		Микрососуды
	пиксели*	микрометры	
К 1–2	от 1 до 2 включительно	5,34–10,68	Капилляры
К 3–4	более 2 до 4	10,69–21,36	Прекапилляры, посткапилляры, артериолы 1-го порядка
К 5–6	более 4 до 6	21,37–32,04	Венулы 1-го порядка
К 7–8	более 6 до 8	32,05–42,72	Артериолы и венулы 2-го порядка
К 9–16	более 8 до 10	42,73–85,44	Более крупные сосуды

*1 пиксель изображения соответствует 5,34 мкм для используемой видеокамеры.

• коэффициент извитости микрососудов (КИ) – отношение средней линии, проведенной через нулевые значения периодов извитого сосуда, к его реальной длине;

При визуализации сосудов 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).

Количественную оценку характеристик микрососудов проводили с помощью пакета компьютерных программ (MICROCIRCUL 2006, CALIBRA, на базе MATLAB R2006a), разработанных О.Г. Константиновым и соавт. [10–12].

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

Результаты и их обсуждение

При исследовании МКЦ у недоношенных детей 30–33 нед гестации с ЦИ на 5–7-е сутки жизни $K_{пс}$ составил $0,138 \pm 0,014$. Он оказался статистически значимо ниже ($p < 0,00001$) показателей доношенных с ЦИ ($0,266 \pm 0,009$) и недоношенных детей 34–37 нед гестации с ЦИ ($0,27 \pm 0,008$) (рис. 1).

$K_{пс}$ как у доношенных, так и у недоношенных детей 34–37 нед гестации с ЦИ не имел достоверных отличий от значений здоровых новорожденных ($0,263 \pm 0,012$) того же возраста. Интересен факт резкого снижения плотности микрососудистого русла именно у детей 30–33 нед гестации с ЦИ в сравнении с показателями недоношенных 34–37 нед гестации с той же патологией. Видимо, на плотность микрососудистого русла у недоношенных 30–33 нед гестации в большей степени влияют незавершенные процессы ангиогенеза и в меньшей – гипоксическое воздействие. Так, по данным литературы, у детей 6–9 мес гестации продолжают процессы ангиогенеза и на этом этапе внутриутробного развития плотность микрососудистого русла остается еще низкой [13].

Как показано на рис. 2, доля капилляров в процентном распределении микрососудов у детей 30–33 нед гестации с ЦИ составила 23,7%, что статистически значимо ниже ($p < 0,00001$) пока-

зателей недоношенных детей 34–37 нед гестации (46,2%), доношенных новорожденных с ЦИ и здоровых детей того же возраста.

Процентное содержание капилляров у детей 2-й группы было статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), чем значения у детей 1-й группы и здоровых детей того же возраста. Т.е. снижение плотности микрососудистого русла обусловлено уменьшением количества функционирующих

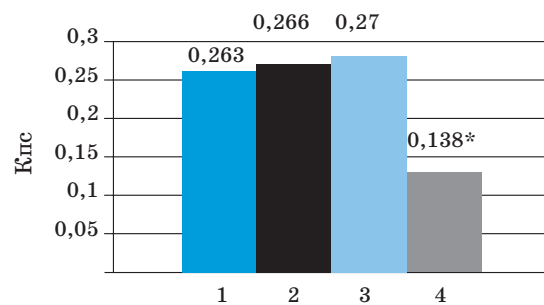


Рис. 1. Плотность микрососудистого русла БК у новорожденных детей на 5–7-е сутки жизни.

* $p < 0,00001$ при сравнении с показателями здоровых и детей 1-й и 2-й групп; здесь и на рис. 2: 1 – здоровые доношенные, 2 – доношенные с ЦИ (1-я группа), 3 – недоношенные 34–37 нед гестации (2-я группа), 4 – недоношенные 30–33 нед гестации (3-я группа).

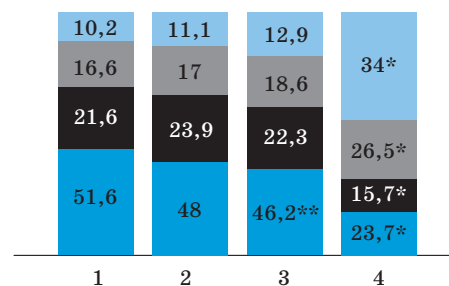


Рис. 2. Процентное соотношение микрососудов различного калибра у новорожденных детей на 5–7-е сутки.

* $p < 0,00001$ при сравнении с показателями здоровых и детей 1-й и 2-й групп; ** $p < 0,0001$ при сравнении с показателями здоровых детей; ■ – более крупные микрососуды, ■ – венулы 1-го порядка, ■ – пре-, посткапилляры, ■ – артериолы 1-го порядка, капилляры.

капилляров, что приводит к ухудшению снабжения тканей кислородом и питательными веществами из протекающей по капиллярам крови и усугубляет действие гипоксии.

Количество пре-, посткапилляров и артериол 1-го порядка у детей 30–33 нед гестации составило 15,7%. Оно оказалось достоверно ниже ($p < 0,00001$) показателей детей 1-й и 2-й групп. Процентное содержание пре-, посткапилляров и артериол 1-го порядка у детей 1-й и 2-й групп не имело статистически значимых отличий по сравнению со здоровыми детьми. Важной функцией данных микрососудов является регуляция капиллярного кровотока за счет их сокращения и расслабления. Поэтому у детей 30–33 нед гестации несовершенство механизма регуляции микрососудистого кровотока приводит к усилению гипоксии.

Так, при визуальной оценке снимков микрососудистого русла у детей 3-й группы отмечается меньшее количество капилляров, прекапилляров и артериол. Эти результаты совпадают с данными [13], полученными при морфологическом исследовании микрососудов у погибших плодов 6–9 месяцев гестации, у которых выявлено наличие коротких капилляров, отходящих непосредственно от артериол, и отсутствие пре- и посткапилляров.

В структуре микрососудистого русла у детей 30–33 нед гестации с ЦИ вены 1-го порядка составили 26,5%. У детей 1-й и 2-й групп их процентное содержание было статистически значимо ниже ($p < 0,00001$), однако отмечалась тенденция к их увеличению по сравнению со здоровыми детьми.

Доля крупных микрососудов у детей 3-й группы составила 34% и статистически значимо ($p < 0,00001$) превышала показатель в 1-й, 2-й и группе здоровых детей. Содержание более крупных микрососудов у детей 1-й и 2-й групп не отличалось от значений здоровых того же возраста.

Эти данные позволяют предполагать, что у детей 30–33 нед гестации в связи с незавершенностью формирования капиллярного звена, незрелостью регулирующего влияния артериол, пре- и посткапилляров основная часть крови проходит в обход капиллярного русла, т.е. преобладают процессы шунтирования кровотока.

Описанные особенности подтверждаются при визуальной оценке снимков микрососудистого русла: у детей 30–33 нед гестации с ЦИ в большей степени выражен веноулярный рисунок со значительным количеством анастомозов с широкими и прямолинейными венами, что отличает их МЦ-русло от МЦ-русла детей 1-й и 2-й групп.

В раннем неонатальном периоде КИ микрососудов у недоношенных детей 30–33 нед гестации составил $0,922 \pm 0,014$ и статистически значимо ($p < 0,00001$) превышал значения у недоношенных 34–37 нед гестации и доношенных с ЦИ, а также здоровых детей, т.е. извитость микрососудов у детей 30–33 недель гестации была минимальной (табл. 2). При морфологическом исследовании у плодов 6–9 месяцев также установлена прямолинейность микрососудов [13]. У детей 1-й и 2-й групп КИ был статистически значимо выше ($p < 0,0001$) значений здоровых детей, т.е. в ответ на гипоксию извитость микрососудов увеличивалась.

Вышеописанные изменения показателей МЦ-русла обусловлены не только гипоксическим воздействием, но и выявленными нами морфофункциональными особенностями, характерными для этапа внутриутробного развития микрососудистой системы у недоношенных 30–33 нед гестации. Таким образом, на 1-й неделе жизни у детей 3-й группы гипоксия воздействует на морфологически незрелое МЦ-русло, вызывая более глубокие МЦ-нарушения по сравнению с более зрелыми детьми.

Незавершенные процессы роста и дифференцировки МЦ-русла у детей 30–33 нед гестации приводят к статистически значимому повышению Кнкв ($p < 0,00001$) по сравнению с недоношенными 34–37 нед и доношенными новорожденными (табл. 2). Значения Кнкв у детей 1-й и 2-й групп в свою очередь достоверно выше ($p < 0,0001$), чем у здоровых детей. Подобная динамика наблюдается и в артериолярном звене: Кнка у детей 30–33 нед гестации статистически значимо выше ($p < 0,00001$), чем у детей 1-й и 2-й групп, Кнка у которых превышает ($p < 0,0001$) значения здоровых детей. Причиной данных изменений являются интенсивный рост микрососудов и низкое содержание в их стенке гладкоклеточных мышечных волокон, наиболее выраженные у детей 30–33

Таблица 2

Показатели МЦ новорожденных детей с ЦИ на 5–7-е сутки жизни

Показатели	Здоровые новорожденные (n=20)	Доношенные (n=50)	Недоношенные 34–37 нед гестации (n=55)	Недоношенные 30–33 нед гестации (n=53)
КИ	$0,873 \pm 0,006$	$0,829 \pm 0,008^{**}$	$0,828 \pm 0,006^{**}$	$0,922 \pm 0,014^*$
АВК	$0,756 \pm 0,009$	$0,709 \pm 0,012^{**}$	$0,716 \pm 0,009^{**}$	$0,584 \pm 0,058^*$
Кнка	$0,24 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01^{**}$	$0,28 \pm 0,01^{**}$	$0,579 \pm 0,065^*$
Кнкв	$0,27 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,03^{**}$	$0,38 \pm 0,02^{**}$	$0,871 \pm 0,107^*$

* $p < 0,00001$ при сравнении показателей детей 1-й, 2-й групп и здоровых детей; ** $p < 0,0001$ при сравнении показателей здоровых детей.

нед гестации [5, 6, 8]. Причем изменения в большей степени затрагивают вены.

АВК у детей 3-й группы составил $0,584 \pm 0,058$ и был статистически значимо ниже значений в 1-й, 2-й группах и у здоровых детей (табл. 2). По-видимому, это связано с более значимым увеличением калибра венул и в меньшей степени артериол. У доношенных и недоношенных детей 34–37 нед гестации в связи с перенесенной гипоксией АВК был ниже ($p < 0,00001$), чем у здоровых детей.

Заключение

Как показали наши исследования, изменения показателей МЦ-русла по мере нарастания ГВ отражают процессы морфофункционального созревания микрососудов. Так, значительно увеличивается плотность микрососудов, возрастает процентное содержание капилляров, пре-, посткапилляров и артериол 1-го порядка, а также снижается количество венул 1-го порядка и более крупных микрососудов, что отражает этапы активного ангиогенеза. Появляется извитость микрососудов за счет активного их роста и снижается коэффициент неравномерности калибра как артериол, так и венул, причем последних – в большей степени.

При гипоксии у новорожденных детей количество капилляров статистически значимо начинает снижаться при сроке гестации 34–37 нед и имеет наименьшее значение у детей 30–33 нед гестации. Для этого срока гестации также характерно значимое снижение количества пре-, посткапилляров и артериол 1-го порядка, повышение содержания венул 1-го порядка и более крупных микрососудов. Гипоксия приводит к повышению неравномерности калибра артериол и венул как у доношенных, так и у недоношенных детей. У новорожденных старше 34 нед гестации в ответ на перенесенную гипоксию извитость микрососудов нарастает, а при ГВ ниже 33 нед – снижается за счет особенностей анатомического строения микрососудов, связанного с их интенсивным ростом.

Таким образом, микрососудистые нарушения при гипоксии у новорожденных недоношенных детей 30–33 нед гестации возникают на фоне продолжающихся, но не завершенных процессов ангиогенеза, что и определяет своеобразие параметров МЦ-русла. Поэтому важным аспектом оценки морфофункционального состояния микрососудистого русла у новорожденных с ЦИ является онтогенетический подход к анализу выявленных МЦ-нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Неонатология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики и терапии. Рос. пед. журнал. 2001; 1: 4–8.
3. Тамазян Г.В., Захарова Н.И., Голосная Г.С. и др. Состояние здоровья детей рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Вопр. практ. пед. 2010; 5 (Прилож. 1): 81–82.
4. Шабалов Н.П. Неонатология. Руководство для врачей в 2-х томах. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
5. Кулаков В.И., Барашнев В.И. Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Голосная Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. М.: ИД «Медпрактика-М», 2009.
7. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Володин Н.Н. и др. Экспериментальное моделирование перинатального гипоксически-ишемического поражения мозга. Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2002; 1 (2): 9–16.
8. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неонатология недоношенных детей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
9. Ефимцева Е.А. Особенности микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
10. Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В. Способ оценки состояния пациента и устройство для осуществления способа. Патент № 2006107172.
11. Константинов О.Г., Павло А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В. Устройство для конъюнктивальной биомикроскопии. Патент № 200610036/22, ПМ. № 58020.
12. Михеев О.В., Константинов О.Г. Программа для ЭВМ: «Регистрация изображения конъюнктивы (EyeCap)». Патент № 2007610399 от 07.02.07; регистр. № 2007611322 опубл. 27.03.2007.
13. Орлов В.М., Мерперт Е.П., Стебельский С.Е. Возрастные особенности сосудов микроциркуляторного русла конъюнктивы глазного яблока. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1981; 80 (1): 39–44.