

УДК 616.45-053.1-001.8

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПРИЧИНА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

А. В. АНДРЕЕВ, проф. Г. И. ГУБИНА-ВАКУЛИК

Харьковский национальный медицинский университет

Анализ клинико-анатомических особенностей летальных случаев с перинатальной гипоксией в сопоставлении с гистологической картиной надпочечников плода и новорожденного показал, что у умерших плодов и новорожденных в связи с развитием острой гипоксии (асфиксии) на фоне внутриутробной хронической гипоксии или без нее надпочечники имели патологические изменения структуры, отражающие развитие функциональной недостаточности. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости контроля за функциональным состоянием надпочечников матери, плода и новорожденного при наличии внутриутробной гипоксии и постнатальной асфиксии и разработке способов предупреждения развития надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: перинатальная гипоксия, надпочечники плодов и новорожденных.

Внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденного в родах в остром и хроническом вариантах диагностируются приблизительно у каждого пятого новорожденного с массой тела 1000 г и больше. Так, в Харьковской области в 2008–2012 гг. этот показатель варьировал в пределах 16,6–21,4% [1]. Перенесенное хроническое или острое гипоксическое состояние обуславливает развитие повреждений разных органов и систем, из которых наиболее тяжелое, имеющее длительные последствия, — гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) [2]. Приспособление плода и новорожденного к действию фактора гипоксии осуществляется путем сложной реакции организма,

ключевую роль в которой играют надпочечники. Логично предположить, что летальный исход является свидетельством неуспешного приспособления, т. е. погибший плод или новорожденный ребенок перенесли тяжелый стресс по Селье с дезадаптацией в финале.

Таким образом, анализ секционных случаев при сопоставлении клинических и патологоанатомических особенностей с микроскопической картиной надпочечников позволит, возможно, получить важную информацию для акушеров и неонатологов.

Цель исследования — проанализировать клинико-анатомические особенности летальных

случаев с перинатальной гипоксией в сопоставлении с гистологической картиной надпочечников плода и новорожденного.

Для анализа в прозектуре Харьковского городского перинатального центра взяты 29 случаев перинатально умерших детей в возрасте 20 нед гестации — 5 сут постнатальной жизни. Пользуясь материалами протокола вскрытия и истории болезни, мы проанализировали пол детей, период развития летального исхода (антенатальный, интранатальный или постнатальный), гестационный возраст и длительность постнатальной жизни, массу тела и рост, вид гипоксии (острая гипоксия или острая гипоксия на фоне хронической внутриутробной). Микроскопическое исследование надпочечников плодов и новорожденных осуществили, используя микропрепараты, окрашенные гематоксилином-эозином, из архива прозектуры ХГПЦ на микроскопе OLIMPUS DPX.

В 29 рассмотренных случаях доминировали мальчики (16), девочек было 13; 17 детей умерли антенатально, 2 — интранатально, 10 — постнатально.

Среди случаев антенатальной смерти пять плодов имели массу тела меньше, чем это соответствует сроку гестации (28–38 нед), что можно считать свидетельством наличия тяжелой внутриутробной хронической гипоксии. Как причина смерти плода в этих случаях прозектором указана плацентарная недостаточность в связи или с плацентитом, или с неуточненной патологией матери. При неуточненной патологии матери в плаценте описывается наличие облитерационной ангиопатии и гипертрофии мышечного слоя стенки артерий в опорных ворсинах, склероз терминальных ворсин. Такое патоморфологическое состояние сосудов ворсин может быть обусловлено, например, табакокурением беременной женщины [3], что обычно в анамнезе не указывается.

Надпочечники плодов в этой подгруппе (гипотрофики) имеют признаки ярко выраженного очагового цитолиза в коре, преимущественно фетальной, поскольку пучковая зона дефинитивной коры существенно отстает в развитии. Мозговое вещество на разных сроках гестации также запаздывает в формировании, миграция спонгиобластов в виде «мозговых шаров» мало выражена, однако пустота ткани вокруг центральной вены надпочечника свидетельствует о произошедшем массовом апоптозе функционировавших нейроэндокриноцитов. У одного из пяти плодов подгруппы гипотрофики (гестационный возраст — 37 нед) имеет место тотальный инфаркт надпочечника.

Пять антенатально погибших плодов (20–39 нед), наоборот, имели массу тела больше, чем это соответствует сроку гестации, что свидетельствует о наличии нетяжелой, скорее всего легкой степени хронической внутриутробной гипоксии с успешной адаптацией к ней. Как причину хронической внутриутробной гипоксии плода, приведшей к летальному исходу, прозектор также

называет плацентарную недостаточность, обусловленную плацентитом. Отслойка плаценты, разрыв плодовой оболочки и в одном случае (20 нед гестации) аборт в связи с наличием множественных пороков развития обусловили формирование острой гипоксии плода с летальным исходом. Надпочечники плодов-гипертрофики имели признаки ускоренного внутриутробного развития, т. е. более развитую дефинитивную кору, в ней более широкую пучковую зону и более сформированное мозговое вещество. У плодов-гипертрофики сохранившиеся в небольшом количестве нейроэндокриноциты располагаются рыхло, что можно трактовать как существенную гиперплазию мозгового вещества надпочечника, возникшую в ответ на действие хронической гипоксии небольшой силы, с массивным форсированным апоптозом нейроэндокриноцитов во время борьбы с предсмертной острой сильной гипоксией. Аналогичный процесс апоптоза кортикоцитов отмечается в пучковой зоне и фетальной коре.

В семи случаях антенатальной гибели плодов (20–39 нед) их масса тела соответствовала гестационной норме. Это возможно в двух ситуациях: во-первых, при нормальном снабжении плода кислородом и питательными веществами, т. е. при отсутствии хронической внутриутробной гипоксии и гибели в связи с острым развитием тяжелой гипоксии, и, во-вторых, при наличии хронической внутриутробной гипоксии средней степени тяжести, когда сила компенсаторных процессов уже не позволяет плоду набирать чрезмерную массу, но задержка внутриутробного развития еще не формируется, т. е. гибель происходит в связи с развитием острой тяжелой степени гипоксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии средней степени тяжести. Проанализировав клинические и патоморфологические особенности семи случаев с массой тела плода, соответствующей гестационной норме, мы сделали вывод, что в трех из них наблюдалась только острая тяжелая гипоксия с летальным исходом (два случая — поздний аборт по медицинским показаниям, в одном случае — гибель плода в возрасте 39 нед согласно заключению прозектора произошла от острой гипоксии в связи с неуточненным состоянием матери).

Морфофункциональное состояние надпочечников у этих плодов полностью соответствует известным нормам эмбриофетогенеза надпочечников человека [4]. В сроке 20–21 нед дефинитивная кора узкая, представлена не по всему периметру, состоит из мелких клеток с темным маленьким ядром, а фетальная кора широкая, состоит из крупных кортикоцитов с эозинофильной цитоплазмой и крупным светлым ядром. В фетальной коре наблюдаются множественные очаги цитолиза, свидетельствующие о массивном апоптозе при развитии реакции на стрессогенное воздействие тяжелой острой гипоксии. Мозговое вещество находится в ранних стадиях формирования, так как оно малообъемное, и большинство клеток

недифференцированные, т. е. мелкие, с темным маленьким ядром и узким ободком цитоплазмы. Снаружи надпочечника обнаружены скопления таких же симпатогониев, готовых к миграции в направлении к мозговому веществу.

В остальных четырех случаях антенатальной гибели плодов, когда масса тела соответствовала гестационной норме, плоды находились в состоянии хронической внутриутробной гипоксии средней степени тяжести, а затем погибли из-за развития тяжелой острой гипоксии. Состояние хронической внутриутробной гипоксии обусловлено наличием плацентита или нарушением плацентарного кровотока в связи с облитерацией сосудов плаценты. Надпочечники в этих случаях имели микроскопическую картину, похожую на таковую у плодов-гипертрофиков, т. е. с признаками ускоренного внутриутробного развития как дефинитивной коры, так и мозгового вещества, но менее выраженного, чем у плодов-гипертрофиков. Вследствие последующей острой и тяжелой гипоксии в коре и мозговом веществе появляются обширные очаги цитолиза, свидетельствующие о развитии множественного форсированного апоптоза.

Интранатально погибшие плоды гестационного возраста 24 и 34 нед имели анамнестические данные о наличии хронической внутриутробной гипоксии. Используя показатель массы тела по сравнению с данными применяемой в акушерстве и перинатологии таблицы нормальной массы тела плода в зависимости от срока гестации, можно утверждать, что плод в возрасте 24 нед испытывал хроническую внутриутробную гипоксию тяжелой степени (уменьшенная масса тела), а плод в возрасте 34 нед — легкой (увеличенная масса тела). Причина хронической внутриутробной гипоксии в первом случае осталась неизвестной, в заключительном диагнозе указано «повреждение плода, обусловленное другими состояниями матери» — P00.8. Во втором случае у беременной женщины диагностирована преэклампсия 1-й степени тяжести, что подтверждает наше предположение. Надпочечники интранатально погибших плодов имели гистологическую картину, соответствующую обстоятельствам внутриутробного развития и гибели, т. е. надпочечник первого плода оказался с признаками не только задержки развития (дефинитивная кора просматривается кое-где по периметру, а мозгового вещества еще нет), но и без признаков стрессового напряжения и апоптотической гибели кортикоцитов фетальной коры, как мы это видели во многих других случаях. Данный факт мы объясняем очень быстро развившейся асфиксией плода в родах с летальным исходом. Во втором случае, наоборот, надпочечник сформирован и дифференцирован в большей степени, чем это соответствует сроку гестации 34 нед, и имеет признаки острого стрессового гиперфункционального состояния на стадии истощения. Клубочковая зона дефинитивной коры хорошо выражена, но в морфофункциональном отношении подавлена. Между

клубочковой и пучковой зонами дефинитивной коры расположена широкая камбиальная зона. Пучковая зона имеет вид отчетливых «кустов», многие из кортикоцитов двуядерные. Фетальная кора несколько сужена, кортикоциты располагаются рыхло, что может быть результатом массивного апоптоза. На территории пучковой зоны и фетальной коры — многочисленные меланоциты с черным пигментом. На месте мозгового вещества — пустоты, псевдокисты, а синусоиды мозгового вещества резко полнокровны.

Случаи постнатальной гибели. Из 10 умерших новорожденных внутриутробное развитие только троих протекало без осложнений, т. е. беременность матери была нормальной, но интранатально из-за длительного безводного периода или отслойки плаценты во время срочных или преждевременных родов плоды перенесли состояние острой гипоксии (асфиксии). Двое из них прожили 5 сут и умерли от присоединившейся инфекции и ишемически-гипоксической энцефалопатии. Надпочечники за то время, когда организм переживал жестокий стресс с неблагоприятным исходом, приобрели микроскопические признаки функционального истощения: фокусы массивного апоптоза кортикоцитов уже завершились полной утилизацией материала, но восстановления ткани не произошло из-за того, что, очевидно, пролиферативные возможности были исчерпаны. Наоборот, в этих участках сформировались псевдокисты с неровными краями. В фетальной коре оставшиеся кортикоциты располагаются рыхло, но цитоплазма эозинофильная, ядро крупное и светлое, что свидетельствует о высоком уровне функциональной активности отдельного кортикоцита. Мозговое вещество также опустошено вследствие массивного апоптоза нейроэндокриноцитов.

У одного погибшего новорожденного, выношенного при нормальном течении беременности, диагноз «ГИЭ» сочетался с тотальным инфарктом изученного надпочечника, очевидно, энцефалопатия протекала на фоне активно развившейся острой надпочечниковой недостаточности, что и привело к очень быстрому летальному исходу (3 ч).

У остальных новорожденных (26 нед — 2 случая, 33 нед — 1 случай, 36–40 нед — 4 случая) клинико-патологоанатомическая ситуация оказалась похожей на большинство вышеописанных случаев антенатальной смерти плодов с формированием острой гипоксии на фоне хронической внутриутробной гипоксии. Они испытывали хронический дефицит кислорода и питания, но с разной степенью тяжести в связи с наличием или плацентита, или анемии у матери во время беременности, или преэклампсии. У 5 новорожденных на этом фоне развилась асфиксия в родах, у остальных — аспирационная пневмония. При анализе гистологических особенностей надпочечников обнаружены в разной степени выраженные признаки внутриутробной стимуляции морфофункциональной активности, внутриутробного и постнатального их развития.

Встречались аденомы коры, также свидетельствующие о **продолжительном и активном пролиферативном** процессе в коре. В дефинитивной коре отмечаются морфофункциональное торможение клубочковой зоны и пролиферация с активацией пучковой зоны. При этом встречаются множественные очаги цитолиза в **пучковой зоне и фетальной коре**, что отражает стрессовую реакцию коры надпочечников в стадии истощения: идет торможение продукции минералокортикоидов и стимуляция продукции кортикостероидов [5] с развитием **форсированного апоптоза**. Морфофункциональное состояние мозгового вещества надпочечников во всех этих случаях соответствует полному истощению.

Таким образом, у **умерших плодов и новорожденных** в связи с развитием острой гипоксии (асфиксии) на фоне внутриутробной хронической гипоксии или без нее в **надпочечниках** происходят патологические изменения структуры, отражающие развитие функциональной недостаточности. Они представлены, в первую очередь, резким уменьшением количества нейроэндокриноцитов мозгового вещества из-за массивного форсированного апоптоза, который развивается вследствие сверхвысокой функциональной активности клетки [6]. У плода и новорожденного ребенка восстановление нейроэндокриноцитов мозгового вещества происходит путем миграции симпатогониев из надпочечника, т. е. через кору, но на это нужно время и **возможности такой регенерации** также небезграничны. Массивный форсированный апоптоз в **пучковой зоне и фетальной коре**, рыхлое размещение сохранившихся кортикоцитов свидетельствуют о **развитии надпочечниковой недостаточности** у умерших плодов и новорожденных.

Из научной литературы известно о функциональных изменениях надпочечников плода при гипоксии. В эксперименте с моделированием переносимой острой внутриутробной гипоксии у крыс наблюдали увеличение уровня адреналинемии и кортикостеронемии [7]. В эксперименте на поросятах установлено, что успешность работы сердечно-сосудистой системы и повышенный уровень кортизолемии прямо коррелируют с исходом ишемической энцефалопатии [8].

В клинике анализировали уровень катехоламинов и 11-оксикортикостероидов в крови

новорожденных с ГИЭ разной степени тяжести [9]. Оказалось, что у новорожденных с легкой степенью этой патологии наблюдается резкое увеличение содержания в **крови катехоламинов и 11-оксикортикостероидов**, при средней степени тяжести происходит еще и некоторое его увеличение по сравнению со случаями легкой степени тяжести, а при тяжелой энцефалопатии — существенное понижение, т. е. уровень данных гормонов в **крови** оказывается ниже, чем в случаях контрольной группы. Именно тяжелая ГИЭ протекает с **высокой** вероятностью летального исхода. Изучение гистологических особенностей умерших плодов и **новорожденных в данной работе** позволяет говорить о структурной стороне развивающейся надпочечниковой недостаточности. В **ткани надпочечников** происходит форсированный апоптоз эндокриноцитов, а **возможности регенерации** исчерпаны или массовая клеточная регенерация эндокриноцитов недостаточна.

Результаты исследования позволяют сделать такие выводы.

1. У **погибших плодов и умерших новорожденных**, развивавшихся внутриутробно в условиях хронической гипоксии, надпочечники имеют гистологические признаки либо торможения, либо стимуляции внутриутробного развития.

2. Острое гипоксическое воздействие на плод или новорожденного ребенка сопровождается морфофункциональной активацией пучковой зоны дефинитивной коры, фетальной коры и мозгового вещества надпочечников, т. е. типичной реакцией надпочечника на сильный стрессовый фактор. В большинстве случаев острая гипоксия, возникающая на фоне хронической внутриутробной гипоксии или на фоне нормального развития плода, приводит к летальному исходу с формированием гистологических признаков надпочечниковой недостаточности в **виде многочисленных очагов цитолиза (апоптоз)** в пучковой зоне дефинитивной коры (где она уже сформирована), в фетальной коре и **практически исчезновения нейроэндокриноцитов мозгового вещества**.

Можно сделать предположение о **необходимости** контроля за функциональным состоянием надпочечников матери, плода и новорожденного при наличии внутриутробной гипоксии и **постнатальной асфиксии и разработки способов предупреждения** развития надпочечниковой недостаточности.

Список литературы

1. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности Харьковской области для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным // Г. И. Губина-Вакулик [и др.] // Таврический медико-биологический журн. — 2013. — № 2. — С. 57–61.
2. Изменение чувствительности гематоэнцефалического барьера плодов и **новорожденных к перинатальной асфиксии** в зависимости от их гестационного
- возраста / Е. В. Кихтенко, Г. И. Губина-Вакулик, В. В. Гаргин, Ю. В. Покрачинская // **Укр. мед. альманах**. — 2008. — Т. 11, № 5. — С. 75–77.
3. Патологическая анатомия последов у курящих матерей в Самарской области / Ю. Р. Юнусова, В. А. Плохова, С. А. Гришина, А. И. Свиязова // Актуальные вопросы патологической анатомии: 4-е науч. чтения, посвящ. памяти О. К. Хмельницкого: сб. научн. тр. Всеросс. конф. с междунар.

- участием, 14–15 октября 2001, Санкт-Петербург.— СПб., 2011.— С. 280–281.
4. Волкова О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский.— М.: Медицина, 1976.— С. 415.
 5. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко.— М.: ИМЕДИС, 1998.— С. 329.
 6. Крючков А. И. Апоптоз: общебиологический принцип типологии / А. И. Крючков // Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы 5-й межрегион. науч.-практ. конф. патологоанатомов Урала и Западной Сибири.— Челябинск, 2001.— С. 526–529.
 7. Guenther M. A. Effects of body temperature maintenance on glucose, insulin, and corticosterone responses to acute hypoxia in the neonatal rat / M. A. Guenther, E. D. Bruder, H. Am. J. Raff // *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*— 2012.— Vol. 302 (5).— P. 627–633.
 8. Associations between serum cortisol, cardiovascular function and neurological outcome following acute global hypoxia in the newborn piglet // T. A. Harris, G. N. Healy, P. B. Colditz, B. E. Lingwood // *Stress.*— 2009.— Vol. 12 (4).— P. 294–304.
 9. Кипнис С. Л. Глюкокортикоидная функция надпочечников и состояние симпатико-адреналовой системы у новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы / С. Л. Кипнис, Г. Ф. Быкова // *Невропатология.*— 1976.— № 10.— С. 1503–1507.

ПЕРИНАТАЛЬНА ГІПОКСІЯ ЯК ПРИЧИНА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ

А. В. АНДРІЄВ, Г. І. ГУБІНА-ВАКУЛИК

Аналіз клініко-анатомічних особливостей летальних випадків із перинатальною гіпоксією у співставленні з гістологічною картиною надниркових залоз плода і новонародженого свідчить, що у померлих плодів і новонароджених через розвиток гострої гіпоксії (асфіксії) на фоні внутрішньоутробної хронічної гіпоксії або без неї надниркові залози мали патологічні зміни структури, що відображають розвиток функціональної недостатності. Отримані результати дають змогу зробити висновок про необхідність контролю за функціональним станом надниркових залоз матері, плода і новонародженого за наявності внутрішньоутробної гіпоксії та постнатальної асфіксії і розробку способів запобігання розвитку надниркової недостатності.

Ключові слова: перинатальна гіпоксія, надниркові залози плодів і новонароджених.

PERINATAL HYPOXIA AS A CAUSE OF PATHOLOGICAL CHANGES OF ADRENAL GLANDS IN FETUSES AND NEWBORNS

A. V. ANDREYEV, G. I. GUBINA-VAKULIK

The analysis of clinical anatomical features of lethal cases with perinatal hypoxia vs. histological picture of adrenals of fetuses and newborns showed that dead fetuses and newborns had pathological changes of the structure reflecting development of functional insufficiency due to development of acute hypoxia (asphyxia) against a background of intrauterine chronic hypoxia or without it. The obtained findings allow conclusion about the necessity to control the functional state of the adrenals in mothers, fetuses and newborns at intrauterine hypoxia and postnatal asphyxia and development of the methods to prevent adrenal insufficiency.

Key words: perinatal hypoxia, adrenal glands of the fetuses and newborns.

Поступила 09.09.2013