

Н.В. КОБОЗЕВА
Ю.А. ГУРКИН

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

akusher-lib.ru

Н. В. КОБОЗЕВА, Ю. А. ГУРКИН

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Руководство для врачей



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1986

ББК 57.3

К 55

УДК 616.43/45-053.1 + 616.43/45-053.31(035)

Рецензенты: проф. Слепых А. С., Черная В. В. — д-р мед. наук, зам. директора по научной части МОНИИАГ, Шабалов Н. П. — д-р. мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФУВ ЛПМИ.

Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А.

К 55 Перинатальная эндокринология: (Руководство для врачей) — Л.: Медицина, 1986. — 312 с., ил. — 3,7 а. л.

Авторы — сотрудники кафедры акушерства и гинекологии ЛПМИ: Н. В. Кобозева — проф., консультант; Ю. А. Гуркин — канд. мед. наук, доцент.

В книге представлены сведения о развитии и становлении функции эндокринных желез плода и новорожденного и влияния на эти процессы окружающей среды. Отражены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и коррекции патологических состояний эндокринных желез в перинатальном периоде. В связи с практической направленностью издания прослежена связь между пренатальным нарушением развития эндокринных желез и постнатальной патологией. Книга предназначена для перинатологов, педиатров, детских эндокринологов, детских гинекологов.

К $\frac{4124000000-027}{039(01)-86}$ 241-86

57.3

© Издательство «Медицина», Москва, 1986 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Перинатальная медицина достигла в последнее десятилетие высокого уровня развития, в значительной степени благодаря успехам перинатологии — науки о развитии, функциональном становлении плода и новорожденного в норме и патологии. Плод признается полноправным пациентом, к которому применимы специальные методы диагностики, лечения и профилактики.

В результате усиления интереса теоретиков к закономерностям внутриутробного развития плода стали известны существенные детали морфофункционального становления нервной, эндокринной и иммунной систем, обеспечивающих гомеостаз плода, при этом обнаружилась их ранняя интеграция в антенатальном периоде онтогенеза.

Роль эндокринной системы, которая в постнатальный период сводится к регуляции процессов жизнедеятельности организма, в антенатальный период заключается преимущественно в регуляции дифференцировки и роста тканей плода. Присутствие плаценты в составе эндокринной системы матери и плода определяет своеобразие их гормонального и иммунного статуса. Помимо гормонпродуцирующей функции, плацента выполняет корригирующие и отчасти регулирующие задачи.

Степень выраженности резервных возможностей эндокринных желез плода и системы в целом определяется генетическими факторами и обстоятельствами внутриутробного развития. И экстренная, и долговременная стадии адаптации, присущие взрослому организму, оказавшемуся в условиях стресса, отрабатываются у плода задолго до рождения, в частности во время состояний гипоксемии. Адаптационные резервы плода, а затем новорожденного в значительной мере зависят от зрелости его эндокринной системы. Особенности формирования эндокринной системы в антенатальный период предопределяют не только адаптационные реакции организма в постнатальной жизни, но они могут лечь в основу патогенеза эндокринных заболеваний взрослого человека, а также могут сказаться на характере обменных процессов, выраженности иммунного ответа, свойствах бластогенеза и, в конечном счете, на продолжительности жизни.

Практическое здравоохранение справедливо видит в рекомендациях перинатологов эффективные пути первичной профилактики ряда врожденных заболеваний или патологических состояний. В ближайшем будущем предстоит выработка схем корригирующих воздействий, позволяющих еще до рождения целенаправленно изменять так называемые конституциональные свойства индивидуума, если они угрожают развитием патологических процессов. Практически ценными оказались также выявленные закономерности, подтверждающие активную роль плода, в частности, в развязывании родовой деятельности.

В книге систематизированы результаты современных исследований по различным вопросам перинатальной эндокринологии, но в большей степени обобщен многолетний опыт исследований авторов по физиологии и патологии эндокринных желез плода и новорожденного с учетом влияния на дифференциацию желез пола и предлежания плода (головного и тазового), осложненного течения беременности, соматической патологии матери, наличия производственных вредностей. Авторы считали целесообразным включить главу о связи перинатальной эндокринологии с постнатальной патологией (эндокринной и неэндокринной). Уяснение этой связи позволит практическим врачам по-новому подходить к пониманию патогенеза ряда эндокринопатий, эффективно осуществлять первичную профилактику некоторых эндокринных нарушений и своевременно выявлять среди детей группы повышенного риска с целью сделать целенаправленную терапию различных эндокринных нарушений.

Достижения современной эндокринологии несомненны. В условиях значительного прогресса знаний во всех разделах эндокринологии приходится отмечать, что становление эндокринной системы человека в антенатальный период онтогенеза освещается лишь в журнальных публикациях. Отсутствие обобщающей литературы, которой акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, детские эндокринологи могли бы руководствоваться в практической деятельности, затрудняет реализацию профилактических возможностей перинатальной эндокринологии.

Цель настоящего издания — способствовать расширению объема специальных знаний в столь актуальной области, как перинатальная эндокринология, и ориентировать врачей на проведение первичной профилактики эндокринопатий.

Критические замечания будут восприняты авторами как существенная помощь в их дальнейшей работе.

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента является провизорным зародышевым органом, выполняющим ряд жизненно важных для плода функций: газообмена, трофическую, выделительную, защитную, иммунологическую, эндокринную и др. В частности, эндокринная функция плаценты складывается из выработки предшественников гормонов, продукции их окончательных форм, транспортировки гормонов и активной регуляции гормоногенеза с целью создания надлежащей концентрации гормонов по обе стороны плацентарного барьера. Все виды функции плаценты во многом зависят от активности гестационной доминанты.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И СТРОЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Этапы развития трофобласта и его производных, включая плаценту, находят настолько существенное отражение в развитии зародыша, что ряд авторов считают эту взаимосвязь основной периодизацией онтогенеза. Представляет интерес классификация по Н. И. Цирельникову (1980), что отражено в табл. 1.

Из таблицы видна тесная связь между преобразованиями провизорных органов и дифференциацией дефинитивных органов и систем. У млекопитающих с гемохориальным типом плацентации автономность провизорных органов весьма относительна: организм матери, плацента и плод составляют единую биологическую систему.

Из трофобласта и подстилающей его внезародышевой мезенхимы формируется хорион. Дальнейшее развитие получает та часть хориона, которая обращена к миометрию, это так называемый ворсинчатый хорион — *chorion villosum*. Затем образуются вторичные ворсины, в них прорастают сосуды аллантоиса. Процесс васкуляризации ворсин в норме продолжается от 3 до 20 нед беременности.

В окончательном варианте ворсины плаценты представлены слоем хориального эпителия и соединительнотканной стромой; в каждой ворсине расположены петли из 2—3 капилляров.

Хориальный эпителий существует в двух разновидностях: синцитиотрофобласт и цитотрофобласт. Клетки цитотрофобласта, сливаясь, образуют к 20—24-й неделе на поверхности

**Временное соотношение развития провизорных и дефинитивных органов
и тканей в антенатальный период жизни человека**

Этапы взаимоотношения между организмами матери и зародыша	Развитие провизорных органов	Образование дефинитивных тканей
Доимплантационный период	<p>Формирование трофо- и эмбриобласта</p> <p>Отделение «блестящей зоны» и формирование цитотрофобласта</p>	<p>Оплодотворение и митоз</p> <p>Образование морулы</p> <p>Стадия свободной бластоцисты</p>
Имплантация, образование синцитиотрофобласта и первичных ворсин	<p>Отделение «блестящей зоны» и формирование цитотрофобласта</p> <p>Формирование желточного и амниотического пузырьков</p> <p>Формирование периферического цитотрофобласта</p>	<p>Стадия фиксированной бластоцисты</p> <p>Образование экто- и энтодермы</p>
Образование аллантоисного кровообращения и редукция желточного мешка	<p>Формирование желточного кровообращения и вторичных ворсин</p> <p>Образование гладкого хориона и плаценты</p>	<p>Образование первичной полоски и обособление зародышевых листков</p> <p>Гисто- и органогенез</p>
Роды	Отделение плаценты	Дифференцировка и рост дефинитивных органов и тканей плода
Кормление		<p>Подготовка и переход на внеутробный этап онтогенеза</p> <p>Неонатальная адаптационная трансформация органов и систем</p> <p>Рост и постнатальная дифференцировка органов и систем новорожденного.</p>

ворсин многоядерные структуры, носящие название синцитиотрофобласта. В результате поверхность всех ворсин почти сплошь оказывается покрытой синцитиотрофобластом, однако островки цитотрофобласта местами по-прежнему выходят на поверхность, представляя собой камбий для синцитиотрофобласта. Отдельные участки ворсин, кроме того, покрыты канализированным фибрином или фибриноидом (табл. 2).

Стенка капилляра вместе с синцитием представляет собой синцитиокапиллярную мембрану, которой принадлежит основная, барьерная, функция. Функциональная единица плаценты — плацентон, который не имеет четких анатомических границ, т. е. не совпадает с котиледоном.

Функциональные свойства клеток плаценты

Элементы ворсины	Особенности строения	Гормональная и другие функции
Хориальный эпителий	Синцитиотрофобласт образует почкообразные выросты; имеет щеточную кайму Цитотрофобласт локализуется в ворсинках и вне ворсин	Выработка плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона, хориального гонадотропина Продуцирует хориальный гонадотропин
Строма	Клетки Фибробласты. Клетки Кашенко — Хэфбауэра	Транспортная, гемопоэтическая, обменная функции (и, может быть, макрофагальная)
Фибриноид (слой Нитабуха, слой Рора)	Локализуется на границе децидуальной ткани и цитотрофобласта	Иммунологическая изоляция плаценты

На протяжении всего срока функционирования плаценты в ней происходят дегенеративные и пролиферативные, пластические, регенераторные процессы. Вновь образуются целые дольки, обеспечивая феномен «блуждающей плаценты», например, при *placenta praevia*. Гиперваскуляризацию и увеличение количества ворсин, образование юных ворсин, увеличение количества синцитиальных узелков (почек) следует рассматривать как физиологические изменения плаценты, регулярно наблюдаемые по мере прогрессирования и завершения беременности.

При осложненном течении беременности упомянутые изменения плаценты свидетельствуют о степени компенсации и стабильности фетоплацентарной системы.

J. L. Cuadros и соавт. (1983) считают, что при патологоморфологическом исследовании плаценты целесообразно учитывать выраженность таких параметров, как количество васкуляризованных, а также тонких ворсин и т. д. Сокращение площади свободного синцития и уменьшение количества тонких ворсин бывают особенно выраженными у недоношенных детей, которым при рождении давалась низкая оценка по шкале Апгар. Таким образом, тесная корреляция между патологоморфологическими изменениями в плаценте и состоянием новорожденного убеждает в необходимости чаще прибегать к гистологическим методам исследования в практике учреждений родовспоможения.

Плацента — уникальная железа внутренней секреции: появляясь в 12—14 нед как самостоятельный функционирующий орган, она начинает регулировать гомеостатические механизмы организма матери и плода. Эндокринная функция плаценты заключается не только в осуществлении приспособительных

реакций организма беременной женщины и в поддержании доминанты беременности или роста плода, но также и в реализации акта родов и подготовке функции лактации. Некоторые гормоны хотя и обнаруживаются в плаценте (окситоцин, вазопрессин, кортизол, гистамин, ацетилхолин), однако их синтез в ней не доказан. R. Demiga и соавт. (1982) обнаружили в перфузируемой плаценте синтез адrenoкортикотропного гормона, хориального гонадотропина, плацентарного лактогена и β -эндорфина, а в децидуальной ткани — пролактин.

Сложность химической формулы перечисленных веществ, продуцируемых плацентой, свидетельствует о высокой степени дифференцированности тканей, ее составляющих, и о широком спектре клеточных энзимов.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ПРОДУКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Дж. П. Талвар (1983) считает, что проявлением эндокринной функции плаценты является выработка следующих гормонов: человеческого хориального гонадотропина (ХГЧ); человеческого хориального соматотропина (ХСЧ или ПЛЧ); человеческого хориального тиреотропина (ХТЧ); человеческого хориального адrenoкортикотропного гормона; утеротропного плацентарного гормона (УТПГ).

Считается, что специфика действия последнего гормона состоит в благоприятствовании росту матки и синтезу в ней ДНК; эффект этого гормона не зависит от присутствия эстрогенов, прогестерона или хориального гонадотропина.

В некоторых работах доказывается синтез плацентой рилизинг-гормонов: люлиберина и тиреотропного рилизинг-гормона.

Среди продуктов деятельности фетоплацентарной системы практически важными являются также эмбриональный белок α -фетопротеин, стероидные гормоны и другие биологически активные вещества.

Для обеспечения физиологического течения беременности необходимо совпадение ряда благоприятных факторов: правильно сформированной гестационной доминанты, перестройки иммунологической системы и наличия прогестативных гормонов. К последним относят хориальный гонадотропин, хориальный соматомаммотропин, прогестерон и эстриол. Все они образуются либо исключительно в плаценте, либо при активном участии плаценты.

Хориальный гонадотропин появляется в организме женщины почти исключительно во время беременности. В спектре гормональной продукции трофобласта он занимает ведущее место. По химическим и биологическим свойствам он близок к гипофизарным гонадотропинам: это гликопротеид (относительная молекулярная масса 30 000), вырабатываемый на протяжении

всей беременности и исчезающий из жидких сред организма на 1-й неделе после родов.

Содержание хориального гонадотропина (рис. 1) с момента обнаружения в моче (8-й день беременности) неуклонно возрастает и между 60 и 80-м днями достигает максимума (80 000—100 000 ИЕ и более), затем оно быстро снижается и держится на протяжении оставшихся сроков беременности на уровне 15 000—20 000 ИЕ. Второе повышение количества хориального гонадотропина, вдвое уступающее первому (30 000—50 000 ИЕ), наблюдается между 210 и 240-м днями беременности.

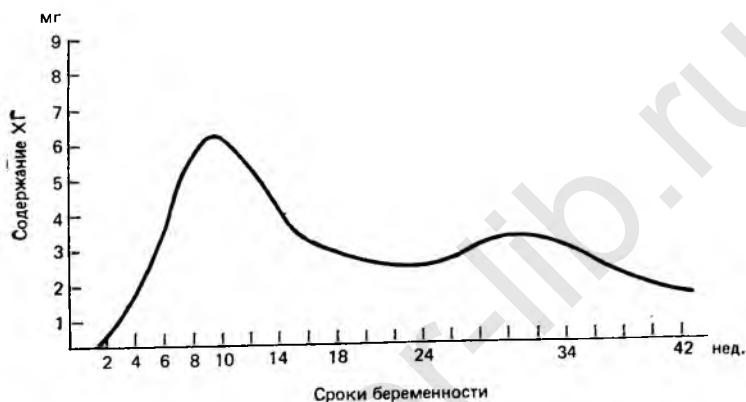


Рис. 1. Динамика концентрации в крови беременной женщины хорионического гонадотропина [Димитров Д. Я., 1979].

Период полураспада хориального гонадотропина в связи с неоднотипностью гормона существенно колеблется, достигая 27 ч. Следовательно, определяя содержание этого гормона в крови и моче, мы получаем истинную и «сиюминутную» характеристику эндокринной ситуации.

Стимулирующее действие хориального гонадотропина на половые железы подтверждено экспериментально и в клинике. Известно лютеинизирующее и, в меньшей мере, фолликулостимулирующее действие хориального гонадотропина. Д. Я. Димитров (1979) суммирует свойства хориального гонадотропина как ингибирующие и протектирующие.

Практическое значение в оценке состояния плода имеет определение концентрации хорионического гонадотропина у матери.

Гиперсекреция возникает как вариант нормы, в частности при многоплодной, а также пролонгированной беременности и, кроме того, при различных патологических состояниях или заболеваниях (раннем, недлительном позднем токсикозе беременных, изосерологическом конфликте, сахарном диабете, острой плацентарной недостаточности).

Гипосекреция в ряде случаев может быть расценена как вариант нормы, в том числе — закономерное снижение количества хорионического гонадотропина накануне родов. При некоторых видах акушерской патологии (истинном перенашивании, длительном течении позднего токсикоза, хронической плацентарной недостаточности, угрожающем прерывании беременности, неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода) гипосекреция ХГ имеет диагностическое значение. Прогноз для плода неблагоприятен в случае снижения уровня ХГ вдвое от исходного.

Неблагоприятный прогноз возникает как при гиперсекреции, так и при гипосекреции, однако особенно серьезное значение имеет именно гипосекреция либо резкие колебания уровня хорионического гонадотропина. Одновременно с уменьшением количества ХГ обычно снижается экскреция эстриола и прегнандиола.

Плацентарный лактоген (ПЛ) называется еще хорионическим лактосоматотропным гормоном и этим раскрываются его свойства: лактогенное, лютеотропное и соматотропное. Плацентарный лактоген действует на все виды обмена веществ у матери и плода, способствуя адаптационным механизмам. Наибольшая продукция этого гормона приходится на III триместр беременности.

Ростоскоряющая активность обусловлена его способностью усиливать пролиферацию и активизировать синтез ДНК. Таким образом, плацентарный лактоген способствует возникновению анаболических изменений в белковом обмене.

Плацентарный лактоген оказывает липолитическое действие. Он также характеризуется антиинсулиновой активностью, поэтому из-за замедления утилизации глюкозы создается благоприятная возможность потребления этой глюкозы тканями матери и плода.

Задержка белков, вызванная плацентарным лактогеном, приводит к тому, что у плода концентрация аминокислот выше, чем у матери. К концу срока у беременной женщины накапливается 925 г белка, причем большая часть (440 г) задерживается у плода, 100 г — в плаценте, остальное расходуется на пластические потребности организма матери [Hytton F., Leitch I., 1971].

Максимальная концентрация плацентарного лактогена регистрируется в срок 36—37 нед беременности, затем его уровень стабилизируется, а после 40—41 нед — прогрессивно снижается. Концентрация плацентарного лактогена весьма вариабельна (амплитуда колебаний составляет 30 % от средних цифр), индивидуальна, находится в прямой положительной зависимости от массы плода и числа плацент (при многоплодии). У женщин, страдающих почечной патологией, следует помнить о повышении количества плацентарного лактогена, вызванном нарушением клиренсовой функции почек.

По мнению R. Cherzi и соавт. (1981), J. Gusdon и L. Sain (1981), самостоятельной диагностической ценности для оценки состояния плода этот гормон не имеет. Большинство исследователей все же признают прогностическую ценность определения плацентарного лактогена, особо подчеркивая «сиюминутность» информации о состоянии фетоплацентарной системы. Период полураспада плацентарного лактогена у беременной женщины составляет 10—30 мин, поэтому снижение концентрации плацентарного лактогена при гипоксии и гибели плода регистрируется раньше, чем обнаруживают нарушение или исчезновение сердцебиения плода.

Вообще снижению количества плацентарного лактогена придается особое значение; оно происходит при спонтанном аборте [Harrison R., Biswas S., 1980], недонашивании, гипотрофии плода. Концентрация ПЛ ниже 12 мг/л свидетельствует об оставании плода в развитии [De Cherry A. et al., 1979]. И. П. Ларичева (1983) называет критической концентрацию 7 мг/л.

Учитывая существенное влияние плацентарного лактогена на обменные процессы, можно по-новому осмыслить факты гипогликемии у большинства недоношенных и гипотрофичных плодов и новорожденных, а также гипергликемию у крупных плодов [Eiert A., 1981]. Предположительный механизм действия

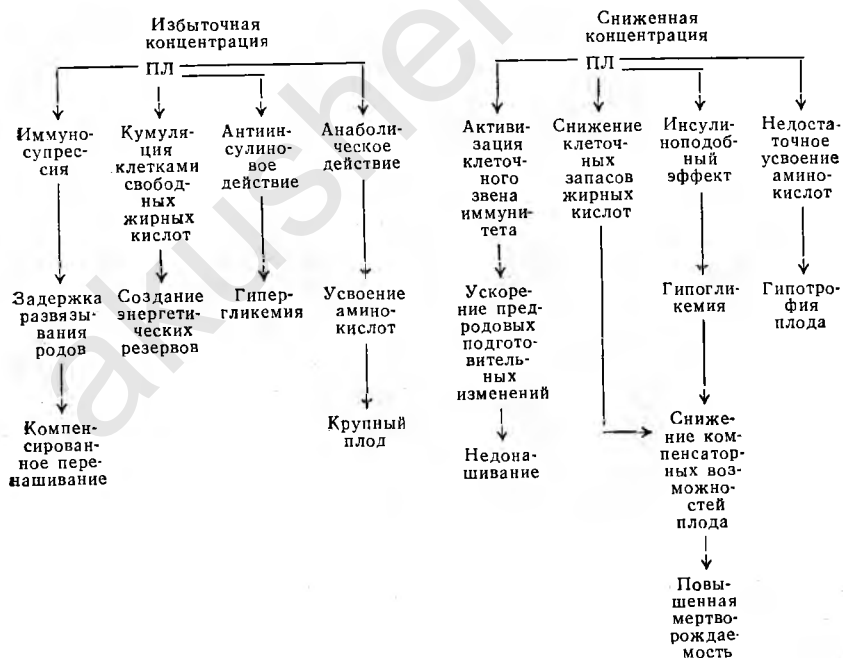


Схема 1. Механизм действия на плод плацентарного лактогена.

плацентарного лактогена при указанных состояниях изображен на схеме 1.

Стероидные гормоны. Плацентарная ткань в течение II и III триместров беременности обладает ферментными системами, вырабатывающими стероидные гормоны. Продукция прогестерона и эстриола возрастает особенно резко в III триместре беременности. Содержание прогестерона накануне родов (за 2—3 нед) снижается. Такие ферменты, как 3β -олдегидрогеназа, 6β -гидроксилаза, 20α -дегидрогеназа, неизменно обнаруживаются в цитоплазме цитотрофобласта и, в большей степени, синцитиотрофобласта.

Вырабатывая стероидные гормоны, плацента свободна от гонадотропных влияний гипофиза матери, т. е. относительно автономна. Синтез плацентой стероидов может происходить лишь в кооперации с организмами плода и матери (фетоплацентарно-материнская функциональная единица) (схема 2).

Эстрогены. Исходный продукт для стероидосинтеза (холестерин) поступает в плаценту от матери и превращается в прегненолон и прогестерон. Последние, поступая в надпочечники плода, превращаются сначала в прегненолон-сульфат, затем — в дегидроэпиандростерон-сульфат и 16α -гидроксиэпиандростерон-сульфат. Возвращаясь в плаценту, десульфатированные производные трансформируются в 16α -гидроксиандростендион и далее — в 16α -гидроксиестестостерон. После ароматизации эти вещества превращаются в эстриол и эстрон. Андростендион и тестостерон в меньшей мере, чем у взрослых, служат предшественниками эстрогенов, поскольку их вырабатывается мало и активность белков рецепторов плаценты, связывающих андрогены, высока.

В связи с тем, что основным предшественником эстрогенов, образующихся в плаценте, является дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС) и близкие к нему вещества, K. Honda и соавт. предложен способ оценки состояния фетоплацентарной системы при патологически протекающей беременности, заключающийся в учете скорости и уровня экскреции эстрогенов в ответ на внутривенное введение дегидроэпиандростерон-сульфата. Если в норме регистрируется повышение выделения эстрогенов на 10—35 %, то при фетоплацентарной недостаточности повышения продукции эстрогенов не наблюдается [Turnbull A., Mitchell M., 1981]. Dell'Acogna и соавт. (цит. по Г. М. Савельевой и др., 1984) модифицировали пробу, предложив вводить 200 мг дегидроэпиандростерон-сульфата интраамниально; в норме в первые сутки экскреция эстрогенов составляет 100 %, при плацентарной недостаточности она снижается. Практическое применение последней пробы ограничено из-за опасности осложнений при интраамниальных манипуляциях.

F. Friedrich и соавт. (1983) предложили для выявления фетоплацентарной недостаточности проводить бетаметазоновый

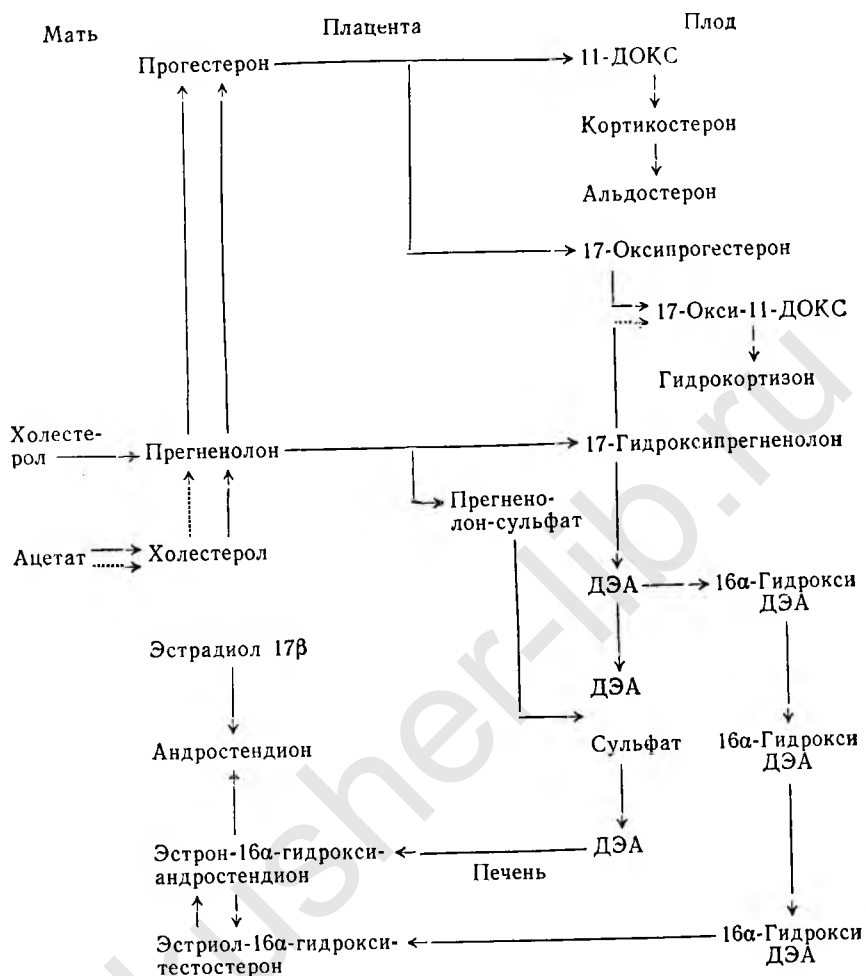


Схема 2. Участие провизорных и фетальных органов в стероидосинтезе (по Н. И. Цирельникову, 1980).

тест, заключающийся в однократном внутривенном введении беременной женщине 4 мг бетаметазона. В течение суток 5 раз определяют концентрацию неконъюгированного эстриола, кортизола и ДЭАС. В случаях значительного отставания плода в развитии зарегистрированы низкая (8 нг/мл, в контроле — 15 нг/мл) исходная концентрация эстриола и кортизола и одновременно высокая (1200 нг/мл, в контроле — 800 нг/мл) исходная концентрация ДЭАС. Введение бетаметазона приводит к уменьшению содержания в крови беременной женщины всех указанных гормонов; через сутки в контрольной группе концентрация эстриола восстанавливается, а концентрация ДЭАС

продолжает снижаться (в 4 раза). В то же время при плацентарной недостаточности к исходу суток концентрация эстриола продолжает оставаться крайне низкой (5 нг/мл), а ДЭАС начинает возрастать, не достигая, впрочем, исходных цифр.

Продукция эстрогенов у беременной женщины в 400—1000 раз выше, чем у небеременной, причем эстрогены в основном (80—90 % объема) представлены фракцией эстриола. Особенностью этого гормона считается не столько его «половое» действие на половые органы, сколько стимуляция роста, пролиферации тканей, релаксация матки, увеличение активности энзимов, накопление гликогена и АТФ. Все эти процессы направлены на обеспечение развития зародыша. Вначале преобладает фракция эстрона, после 3-го месяца — эстриола. В норме содержание эстриола возрастает за период времени с 25 до 40 нед в 4 раза; этот рост особенно значителен в срок 35—40 нед. Впрочем, колебания концентрации эстриола столь велики, что снижение в течение 3 дней концентрации этого гормона на 25—30 % не считается грозным для плода признаком, если нет других патологических симптомов. Снижение концентрации эстриола может произойти при любой акушерской и соматической патологии. Этот признак характеризует не только функциональную активность плаценты, но и состояние плода, поскольку эстриол является конечным продуктом стероидосинтеза, происходящего как в плаценте, так и у плода (в печени, надпочечниках, почках, легких).

Быстрое снижение концентрации эстрогенов, в частности эстриола, в плазме более чем на 35 % является сигналом страдания плода и в комплексе с другими признаками неблагополучия учитывается врачом при выработке тактики ведения беременности и выборе способа родоразрешения.

Снижение уровня эстриола в крови беременных наблюдается при внутриутробной гипотрофии плода, гипоплазии его надпочечников, анэнцефалии, синдроме Дауна, внутриутробной инфекции. Низкие значения эстриола обнаруживаются при проведении лечения беременной глюкокортикоидами (профилактика синдрома дыхательных расстройств) или некоторыми антибиотиками, что связано с временным снижением активности надпочечников плода.

В печени беременной женщины эстриол инактивируется путем соединения с глюкуроновой или серной кислотой, превращаясь в глюкурониды и сульфаты. Последние выводятся из организма беременной с мочой и частично с желчью.

При заболеваниях печени возможно ложное повышение количества эстрогенов, обусловленное снижением их конъюгации. Истинное повышение концентрации эстриола регистрируется при многоплодной беременности и крупном плоде.

В настоящее время исследователи обратили внимание на определенную диагностическую ценность измерения экскреции

эстетрола (15 α -гидроксистероид), который образуется в печени плода при гидроксилировании производных эстрадиола. Затем гормон поступает в организм матери, где подвергается глюкуронизации и выводится с мочой. Концентрация эстетрола значительно повышается в сроки от 26 до 40 нед, снижение ее отмечено при гипотрофии плода, внутриутробной гибели, при гипертензии у матери и длительном течении позднего токсикоза.

Следует заметить, что при осложнениях беременности, которые обычно сопровождаются высокой внутриутробной заболеваемостью и смертностью (при длительно текущем позднем токсикозе, сахарном диабете, перенашивании), в плаценте можно обнаружить морфологические изменения, приводящие к ухудшению транспортной (обменной и дыхательной) и одновременно к понижению ее эндокринной функции. Поэтому количество в суточной моче или в крови, в частности, эстриола является показателем функционального состояния фетоплацентарного комплекса.

Прогестерон. Прогестерон и вся группа гестагенов (предшественники и дериваты прогестерона) обладают свойствами, весьма существенными для обеспечения прогрессирования беременности: а) воздействуя на ЦНС, поддерживают сформированную доминанту беременности; б) способствуют накоплению в матке энергетических веществ; в) расслабляют гладкие мышцы, особенно маточные, делая их нечувствительными к окситоцину; г) оказывают иммунодепрессивное действие.

Биосинтез прогестерона из холестерина в начале беременности сосредоточен в желтом теле, а с 10-недельного срока целиком переходит в плаценту, достигая максимума к 38—39 нед. Старение плаценты сопровождается некоторым снижением концентрации прогестерона. Выработка прогестерона прекращается лишь при далеко зашедших дегенеративных изменениях в плаценте, несовместимых с прогрессированием беременности (например, неразвивающаяся беременность).

И снижение, и повышение концентрации прогестерона может свидетельствовать об угрожаемом плоду состоянии. Снижение наблюдается при угрозе прерывания беременности, самопроизвольных выкидышах в прошлом, при всех осложнениях, сопровождающихся плацентарной недостаточностью (прогрессирование плацентарной недостаточности характеризуется снижением концентрации прогестерона на 50—80%). Увеличение концентрации прогестерона наблюдается при патологическом увеличении массы плаценты (изосерологический конфликт, тяжелый диабет), а также при почечной недостаточности (когда нарушено выведение гормона), перенашивании.

Механизм действия прогестерона выяснен не полностью. Известно, что в месте прикрепления плаценты мышцы матки инертны, а их электрическая активность значительно ниже, чем

на других участках, что одновременно и служит доказательством местного (прямого или через релаксин) защитного действия прогестерона. Подобное действие можно вызвать и введением этого гормона в мышцы матки.

Г. Fuchs предполагает, что прогестерон, кроме местного защитного действия, также оказывает действие на гипоталамо-гипофизарную систему, прогестерон или одно из его производных препятствуют освобождению окситоцина из гипофиза.

α -Фетопротейн (АФП). Синтез АФП — глюкопротеина с молекулярной массой 65 000 начинается с 6-недельного срока, достигая наибольшей интенсивности в 14—15 нед. В эти сроки данный представитель эмбриональных белков составляет около 30% плазменных белков плода. Локализация синтеза — желточный мешок и печень плода. α -Фетопротейн попадает в амниотическую жидкость, при этом сохраняется динамика: максимум синтеза в 14—15 нед и постепенное снижение в дальнейшем.

В крови беременной отмечается иная динамика, обусловленная изменяющейся проницаемостью плацентарного барьера в направлении от плода к матери: нарастание концентрации с 10-й недели, максимум — в 32—34 нед.

Высокая концентрация АФП отмечается при анэнцефалии (из-за нарушения глотания), spina bifida (попадание АФП из дефекта нервной трубки), атрезии желудочно-кишечного тракта (нарушено обратное заглатывание АФП из околоплодных вод), аномалии развития почек (увеличивается прямой переход в околоплодные воды), гибели внутриутробного плода (высвобождение эмбрионального белка аутолизированного плода), позднем токсикозе беременных (замедление снижения концентрации α -фетопротейна). При перенашивании беременности и отставании плода в развитии наблюдается низкое содержание α -фетопротейна.

ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Плацентарная недостаточность — дефект всех функций плаценты, возникающий либо под воздействием патологических нарушений в самой плаценте, либо как результат соматической или акушерской патологии у матери. В сложных реакциях синдрома плацентарной недостаточности принимает участие и плод. Поэтому этот синдром называется чаще недостаточностью системы мать — плацента — плод.

Недостаточность плаценты наблюдается при аномалиях развития плода, позднем токсикозе беременных, декомпенсированном перенашивании, преждевременно зрелой плаценте, внутриутробной инфекции, изосерологическом конфликте, сахарном

Таблица 3

Характеристика фетоплацентарной системы при некоторых видах акушерской или соматической патологии у матери

Виды патологии	Выраженность параметров фетоплацентарной системы				
	Хориальный гонадотропин	Плацентарный лактоген	Прогестерон	Эстрогены	АФП (α-фето-протеин)
Поздний токсикоз беременных (недлительное течение)	Повышен	Чаше норма	Норма или выше	Норма или выше	Несколько выше нормы
Поздний токсикоз беременных (длительное течение)	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен
Хронический пиелонефрит с гипертензией	»	»	»	»	»
Хронический пиелонефрит с явлениями почечной недостаточности	Неизвестно	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Изосерологический конфликт (тяжелые формы)	Повышен	Значительно повышен	Несколько снижен	Снижен	Повышен при гибели плода
Сахарный диабет	То же	Повышен	Чаше повышен	»	Несколько повышен
Истинное перенашивание (декомпенсированное)	Снижен	Резкое снижение	Снижен	Норма или ниже	Снижен

Таблица 4

Некоторые показатели плацентарной недостаточности при доношенной беременности

Биохимический показатель	Физиологическая беременность	Первая фаза плацентарной недостаточности	Вторая фаза плацентарной недостаточности
Суточная экскреция эстриола, мг	Не менее 15	14—12	Менее 12
Экскреция хориального гонадотропина, МИЕ	25 000—50 000	Свыше 50 000	Менее 25 000
Плацентарный лактоген в крови, мг/л	Не ниже 12	Ниже 12	Снижение на 50—60% по сравнению с исходным уровнем
Серотонин в околоплодных водах	Низкая концентрация	Повышение концентрации	—
Лактатдегидрогеназа в околоплодных водах	Умеренная активность	Высокая активность	—
Термостабильная щелочная фосфатаза крови	Составляет 50% от общей фосфатазной активности крови	Повышенная концентрация	Сниженная

диабете, наличии производственных вредностей у матери (табл. 3).

Плацента обладает относительной автономностью, однако фетоплацентарные взаимоотношения настолько тесны, что по функциональной активности плаценты можно судить об интенсивности развития плода. При обширном (треть плацентарной поверхности и более) или быстром (прогрессирующая отслойка) поражении плаценты плод погибает. Между тем в случае первичной гибели плода, что происходит нередко при хромосомных aberrациях, функция плаценты хотя и снижается, однако полностью прекращается лишь через 1—1½ мес.

В развитии плацентарной недостаточности следует различать фазы компенсации и декомпенсации (табл. 4). Вторая фаза, как правило, требует форсированного родоразрешения.

Принимая во внимание значительную лабильность показателей гормональной функции плаценты, врач не должен в своих суждениях о функции фетоплацентарной системы и о состоянии плода опираться лишь на какой-либо один показатель, а также ограничиваться однократным исследованием. Первая фаза плацентарной недостаточности нередко сопровождается повышением продукции гормонов и ферментов. К повышению синтеза гормонов приводит и проводимое в стационаре лечение. Ошибочная интерпретация биохимических показателей может быть обусловлена еще и тем обстоятельством, что накануне родов концентрация некоторых гормонов (хориального гонадотропина, прогестерона) снижается. Необходимо также помнить о циркадных ритмах продукции гормонов.

По мнению И. П. Ларичевой (1983), если появляется возможность комплексного определения всех параметров эндокринной функции фетоплацентарной системы, то следует учитывать, что при прогрессировании плацентарной недостаточности вначале снижается уровень плацентарного лактогена, затем — эстриола. В то же время, при аномалии развития плода более показательно содержание эстриола (снижается) и менее — плацентарного лактогена. Автор утверждает преобладание первичной плацентарной недостаточности (на 60 %) над первичным нарушением состояния плода и другими формами фетоплацентарной недостаточности.

Московским областным научно-исследовательским институтом акушерства и гинекологии МЗ РСФСР (МОНИИАГ) предложена следующая классификация нарушений гормональной функции фетоплацентарной системы:

1. Начальная плацентарная недостаточность, сопровождающаяся снижением уровня только плацентарных гормонов.
2. Хроническая ФПН и внутриутробная гипотрофия плода, сопровождающаяся снижением уровня как плацентарных, так и фетальных показателей на 30—50 % ниже нормы.
3. Тяжелая фетоплацентарная недостаточность и, как следствие ее, антенатальная гибель плода, при которой происходит снижение гормональных по-

казателей фетоплацентарной системы на 80—90 % и повышение уровня α -фетопротена.

4. Дисфункция фетоплацентарной системы, при которой наблюдается повышение концентрации плацентарных гормонов (плацентарного лактогена и прогестерона) при одновременном снижении продукции фетальных гормонов (эстриола, эстрадиола).

Нормативы, предлагаемые данным учреждением, помещены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5

Показатели фетоплацентарной системы при физиологическом течении беременности

(по И. П. Ларичевой, 1983)

Сроки беременности, нед	Плацентарный лактоген, мг/л	Эстриол, ммоль/л	Прогестерон, ммоль/л	α -Фетопротенн, мкг/л
25—26	3,78±2,51	301,89±87,27	348,85±81,66	158,3±53,62
27—28	4,05±2,18	387,95±97,39	378,74±101,19	164,5±36,72
29—30	4,92±2,88	497,95±222,70	456,33±93,33	185,4±26,82
31—32	5,25±1,35	844,25±234,50	550,78±128,31	210,2±90,37
33—34	6,29±1,82	930,31±124,40	615,65±81,98	264,8±85,81
35—36	6,82±1,29	912,95±332,60	647,77±204,25	184,3±63,51
37—38	7,34±1,83	1106,93±108,54	682,11±259,23	98,6±12,39
39—40	7,37±1,68	1044,47±312,72	822,98±115,53	104,6±49,25
41—42	6,93±1,70	1119,42±421,67	505,03±10,97	93,6±41,28

Л. В. Тимошенко и соавт. (1981), произведя соответствующие расчеты, доказали, что чем выше выделение эстриола в последний месяц беременности, тем больше масса плода при рождении. Это можно выразить формулой линейной регрессии: $M = 1,7 + 0,0249x$, где M — масса плода, кг; x — суточная экскреция эстриола, мкмоль. Этой формулой можно воспользоваться для сравнения обнаруженного уровня эстриола с вычисленной нормой либо для вычисления предполагаемой массы плода.

При физиологической беременности, особенно в первые два триместра, белковые гормоны и связанные с белком стероидные гормоны, а также биологически активные вещества (гормоны типа адреналина, серотонина, гистамина и др.) не проникают через плацентарный барьер.

Положение изменяется в III триместре, когда в связи со старением плаценты или с развитием акушерской патологии становится возможным проникновение названных гормонов по обе стороны плацентарного барьера. В связи с этим представляет практический интерес вопрос о воздействии на плод экзогенно вводимых половых гормонов. Необходимость в гормонотерапии может возникнуть, например, при угрожающем прерывании беременности, гипоксии плода, для создания «фона готовности к родам», при перенашивании беременности и т. п. Некоторые данные суммированы в табл. 6.

Побочное действие на плод гормонов, применяемых во время беременности

Гормональный препарат	Сроки внутриутробного развития, в которые проведена гормонотерапия		
	I триместр	II триместр	III триместр
АКТГ	Тератогенный эффект	Неизвестно	Неизвестно
Хориогонин	То же	Активация надпочечников	Активация надпочечников и половых желез
Антигестроидные средства	Условно-тератогенный эффект	Врожденный зуб, олигофрения	Неизвестно
Инсулин	То же	Отставание плода в развитии	Гипогликемия
Кортизон, преднизолон	Гибель эмбриона. Аномалии развития верхней челюсти, конечностей	Нарушения функции надпочечников. Психосексуальные расстройства при взрослении	Дисфункция циклического центра гипоталамуса (расстройство менструального цикла у девушек)
Тестостерон	Неизвестно	Женский псевдогермафродитизм. Недоношенность. Макрогенитосомия у мальчиков	Полное выключение циклического центра гипоталамуса у девушек. Маскулинизация мальчиков
Прогестерон	»	Женский псевдогермафродитизм. Врожденная эрозия шейки матки	Неизвестно
17-Окси-прогестерон-капронат	»	Отрицательно не влияет	Отрицательно не влияет
Туринал	Отрицательно не влияет	То же	Средняя масса новорожденных выше нормы
Диэтил-стильбэстрол	Неизвестно	Плоскоклеточный рак влагалища или шейки матки	Гипофункция яичников
Фолликулин	Гибель эмбриона. Мужской псевдогермафродитизм	Мужской псевдогермафродитизм	Средняя масса новорожденного выше нормы
Бетаметазон	Неизвестно	Неизвестно	Недостаточность надпочечников
Дексаметазон	»	»	Отрицательно не влияет
Окситоцин	»	»	Спазм сосудов пуповины. Ухудшение маточно-плацентарного кровообращения

На современном этапе развития перинатальной эндокринологии диагностика фетоплацентарной недостаточности должна быть произведена в виде скрининга всем женщинам, включенным в группу повышенного риска. По рекомендации МОНИИАГ, в I триместре беременности рационально определять содержание прогестерона (радиоиммунологическим методом, биохимически — прегнандиол, кольпоцитологически), а во II и III триместрах — целесообразно в качестве скрининг-теста использовать определение плацентарного лактогена (при отсутствии такой возможности — определить эстриол, прогестерон, α -фетопротеин или хориальный гонадотропин). В случае обнаружения отклонений гормональной функции фетоплацентарной системы исследование дополняется одним-двумя показателями, характеризующими преимущественно плаценту или состояние плода.

Снижение на 50 % по сравнению с нормой даже одного из упоминавшихся показателей требует проведения терапии. Низкий уровень гормона при повторном исследовании или одновременное снижение на 50 % двух-трех показателей требует досрочного или форсированного в срок родоразрешения. Снижение концентрации гормонов на 70—80 %, при одновременном повышении α -фетопротеина, свидетельствует об «отмирании» плода или произошедшей антенатальной гибели его.

В настоящее время имеется тенденция как к сужению понятия «фетоплацентарная недостаточность», так и к расширению. Представители первого направления квалифицируют фетоплацентарную недостаточность как патологический синдром, состоящий из определенных клинических симптомов (отставание размеров матки, гипотрофия плода) и лабораторных проявлений, регистрирующих уменьшение секреции гормонов фетоплацентарного комплекса [Кулаков В. И., Черная В. В., 1983].

Ряд авторов [Жученко Н. Г., 1977; Булиенко С. Д. и др., 1982] настаивают на дальнейшем расширении понятия «фетоплацентарная недостаточность» за счет включения иммунологических параметров: снижение синтеза плацентой иммунодепрессивных веществ, специфических антигенов.

Прямые методы регистрации плацентарных причин развития угрожающих состояний плода весьма ограничены. Плацентарная биопсия и определение плацентарного кровотока с помощью радиоактивных изотопов не вошли в повседневную практику.

Участие плаценты в иммунологических взаимоотношениях организма матери и плода. Плацента не только объединяет организмы матери и плода, но и с определенной долей целесообразности разобщает эти иммунологически несовместимые организмы, она препятствует взаимному проникновению клеток и макромолекул. Относительное снижение активности клеточного иммунитета матери (особенно Т-хелперов) связано с особенностями обмена веществ (повышение содержания холестерина,

стероидных гормонов, ХГ и других сывороточных факторов), обуславливающими феномен метаболической иммуносупрессии [Дильман В. М., Голубев А. Г., 1981]. По мнению О. С. Кульбах (1984), сниженный иммунный ответ при беременности отчасти может быть объяснен подавлением миграции лимфоцитов, нарушением рециркуляции, блокированием выхода тимоцитов, скапливающихся в мозговом веществе вилочковой железы беременной. Эти эффекты наблюдались ею в эксперименте.

Плацента является иммунологическим посредником; она абсорбирует материнские антитела, направленные против антигенов плода, фагоцитирует клетки и неклеточные фрагменты тканей материнского и плодового происхождения, задерживает иммунокомпетентные клетки, вырабатывает вещества, регулирующие иммунологические взаимоотношения матери и плода [Васильева З. Ф., Шабалин В. Н., 1984].

Основная иммунологическая барьерная функция ложится на трофобласт. Этот барьер обусловлен наличием на поверхности трофобласта фибриноида (сиаломуцина). Кроме того, на поверхности плаценты находятся такие иммуносупрессивные вещества, как плацентарные гормоны, трофобластные антигены. Наконец, в плаценте вырабатываются белки (α -, β и γ -глобулины, альбумин, групповые антигены, трофобластический β_1 -гликопротеид), обладающие выраженными иммуносупрессивными свойствами, особенно отчетливо проявляющимися в комплексе с плацентарными гормонами.

Итак, материнский кровоток уже в первой половине беременности насыщен иммунологически активными белками плодового происхождения: а) трофобластическим β -гликопротеином (ТБГ), б) α -микροглобулином плаценты. Эти вещества, наряду с ХГ и стероидными гормонами, тормозят (через стимуляцию Т-лимфоцитов-супрессоров) иммунный ответ беременной женщины, способствуя тем самым прогрессированию беременности, т. е. развитию в организме женщины антигенно чужеродного плода.

У новорожденных первым начинает синтезироваться IgM, отличающийся от окончательной молекулы своей мономерностью (пятая часть обычной молекулы). Лишь в дальнейшем в организме ребенка формируется «полимерная» молекула [Васильевский С. С., 1983]. Последнее обстоятельство делает понятной уязвимость новорожденных для грамотрицательных бактерий.

При угрожающем прерывании беременности, позднем токсикозе беременных в организме женщины появляются антиплацентарные антитела и Т-лимфоциты, сенсibilизированные против плаценты. Возникающее при этом нарушение барьерной функции плаценты приводит к проникновению иммунокомпетентных клеток в оба направления, к усиленной продукции органных антител (против печени и почек).

Снижение иммунологической функции плаценты должно быть признано одним из проявлений плацентарной недостаточности.

Терапия, корригирующая состояние плода. Вопросы профилактики. Основное направление терапии гипоксического состояния плода заключается в устранении акушерских осложнений или в лечении сопутствующего заболевания, которое привело к гипоксии. Одновременно применяется ряд медикаментозных и физиотерапевтических средств, улучшающих маточно-плацентарный кровоток. В случае неэффективности проводимого лечения производится досрочное родоразрешение.

Приводим лечебную схему, предложенную и апробированную кафедрой акушерства и гинекологии ЛПМИ, рекомендуемую после перенесенных женщиной гриппа, ангины, ОРВИ, пневмонии и других инфекционных заболеваний, а также внутритрубно́й гипоксии неясной этиологии:

метионин по 0,25 г внутрь 3 раза в день в течение 20 дней; витамин U по 0,05 г внутрь 2 раза в день в течение 20 дней (или метионин по 0,5 г 2 раза в день в течение 20 дней); галаскорбин по 1 г внутрь 1 раз в день в течение 20 дней (или аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 20 дней); фолиевая кислота, не более 2 мг в сутки в течение 10 дней; витамин E по 100 мг в течение 15 дней (внутримышечно или внутрь); 0,25 % раствор новокаина по 10—15 мл внутримышечно в течение 10 дней; 20 % раствор глюкозы (20 мл) и 5 % раствор аскорбиновой кислоты (3 мл) внутривенно в течение 7—10 дней; абдоминальная декомпрессия, 10 сеансов (1 раз в день по 15 мин), с учетом противопоказаний. Дополнительно после срока 30 нед: кальция глицерофосфата 0,1 г (3 раза в день в течение 14 дней); витамин B₁₂ по 50 мкг внутримышечно в течение 10 дней; фоликулина по 5000 ЕД внутримышечно ежедневно в течение 15 дней или 1 % раствор сигетина по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение 15 дней; при наличии риска угрожающего прерывания беременности — туринал по 1—2 таблетки в день внутрь в течение 15 дней.

Профилактика гипотрофии плода. В помещенную ниже схему профилактики пренатальной гипотрофии плода у беременных высокого риска включены элементы схем В. И. Бодяжиной и И. П. Иванова (1971), а также С. С. Болховитиновой и Л. А. Зверевой (1982). В течение беременности проводят 2—3 курса.

Белковая диета: содержание белка в суточном рационе женщины в 1-й половине беременности должно быть равно 120—150 г, во 2-й половине — 150—200 г (при функциональных нарушениях почек необходимо временное ограничение белка). Ультрафиолетовое облучение субэритемными дозами, постепенно нарастающими в течение 3 нед (противопоказано при нарушении кровообращения, гипертензии, нарушении функции почек, тяжелом позднем токсикозе). Аскорбиновая кислота по 150 мг 3 раза в день в течение 3 нед; витамин B₁ по 5 мг 3 раза в день в течение 3 нед (исключается при угрозе преры-

вания беременности); витамин В₆ по 20 мг 3 раза в день в течение 3 нед, витамин В₁₂ по 100 мкг через день, 10 инъекций; экстракт элеутерококка жидкий по 30 капель 3 раза в день в течение 3 нед.

Для профилактики и лечения хронической гипоксии плода за неделю до ожидаемых родов предложено применять фенобарбитал по 50 мг в сутки в течение 7 дней (не дольше); М. Л. Тараховский, А. Г. Цыпкун (1982) сообщили о довольно высокой эффективности этого препарата при гипоксии плода, а также об улучшении адаптации новорожденного как в эксперименте, так и в клинике.

Схема профилактики синдрома дыхательных расстройств. Профилактика синдрома дыхательных расстройств складывается из комплекса лечебных воздействий, направленных на ускорение созревания сурфактантов легочной ткани. В частности, β₂-адреномиметики (алупент, партусистен, ритодрин, бриканил и др.), применяемые с токолитической целью, усиливают, кроме того, маточно-плацентарный кровоток, повышают уровень пальмитиновой кислоты в амниотической жидкости (т. е. ускоряют созревание легких плода).

О положительном эффекте длительного (2—8 нед) применения партусистена в комплексе с сердечными гликозидами, внутривенным вливанием кровезаменителей, назначением изоптина внутрь сообщили М. В. Федорова, К.-Е. Рукхэберле (1984).

Применение этимизола на протяжении последней трети беременности способствует снижению частоты асфиксий новорожденных.

В. К. Ярославский (1980) добился значительного снижения (с 37,9 % до 14,7 %) частоты синдрома дыхательной недостаточности у детей, матери которых получали в дородовой клинике с профилактической целью этимизол. Исследователь указывает на повышение уровня АКТГ в крови у беременных женщин, рожениц, а также в пуповинной крови в случаях применения этимизола. Увеличение содержания эндогенных кортикостероидов у плода стимулирует образование легочного сурфактанта, вызывает нарастание количества фосфолипидов в околоплодных водах и в фарингеальных аспиратах у новорожденных.

Рекомендуемый срок беременности для применения этимизола — 28—35 нед. Доза — 15 мг (1 мл 1,5% раствора) — вводится вместе с 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (утром) внутривенно со скоростью 15—20 капель в 1 мин. Этимизол может быть применен в таблетках: по 1/4 таблетки 2 раза в день в течение 6—7 дней (принимать через 30 мин после еды).

Показания к применению этимизола следующие: угрожающие преждевременные роды; преждевременное отхождение вод в сроки до 35 нед; фетоплацентарная недостаточность и гипотрофия плода; необходимость досрочного родоразрешения.

Если этимизол применяется при преждевременных родах, то используют дозу 30 мг (2 мл 1,5% раствора), вводимую внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы; введение имеет смысл не позднее чем за 3—4 ч до окончания родов.

Противопоказание — выраженное психическое и двигательное возбуждение.

Если этимизол предпочтительнее применять при беременности, то глюкокортикоиды, которые дают более выраженный «созревающий» эффект, применяют в родах или когда ожидается форсированное родоразрешение. Дексаметазон, бетаметазон назначают по 1,5 мг через 6 ч в течение 2 сут; на курс — 12 мг. Таблетки принимают во время или после еды; для предупреждения побочных явлений желательнее во время лечения соблюдать диету с ограничением соли (5 г), применять препараты калия и обогащать рацион белками. Противопоказания: тяжелые формы гипертонической болезни, позднего токсикоза, язвенная болезнь, гиперацидный гастрит, декомпенсированный сахарный диабет, острые инфекции, акушерские кровотечения.

Препарат назначают с началом родов, при излитии вод при недоошенной беременности, а также при положительном решении вопроса о предстоящем родовозбуждении. По прошествии 72 ч после окончания курса можно повторить прием дексаметазона в половинной дозе. Профилактика эффективна, если до родоразрешения проходит 1—2 сут.

Профилактике синдрома дыхательных расстройств способствует назначение метионина в обычной дозе при тяжелом пороке сердца у матери, сахарном диабете, недлительно текущем позднем токсикозе, легких проявлениях ГБН, преждевременном излитии околоплодных вод.

Хроническая плацентарная недостаточность оказывает меньшее неблагоприятное воздействие на плод при применении в обычных дозировках унитиола (нормализуется мембранная проницаемость), гепарина по 5000 ЕД в день (увеличивает плацентарный кровоток), реополиглокина, декстрана, интеркордина (нормализует кислотно-основное состояние организма плода), компламина (усиливает капиллярный кровоток), кокарбосилазы (благоприятное действие на миокард плода).

При любой медикаментозной терапии показаны назначение кислорода и ощелачивание (натрия гидрокарбонат, трис-буфер и др.) под контролем кислотно-основного состояния на аппарате микро-Аструп.

При острой гипоксии плода применяются те же средства, что и при хронической, либо специально предназначенные. Триада А. П. Николаева: на фоне вдыхания беременной увлажненного кислорода вводят внутривенно 50 мл 40% раствора глюкозы вместе с 300 мг аскорбиновой кислоты и 1 мл 10% раствора кардиозола. При отсутствии последнего можно

подкожно вводить кордиамин (1 мл) или 6 мг первитина внутрь. Эффективность триады, если она имеет место, держится 10—15 мин. За это время акушер должен выбрать способ экстренного завершения родов. Кислород дают в течение 5—7 мин. Введение внутривенно 2 мл 2% раствора сипетина вместе с 20 мл 40% глюкозы обеспечивает более длительное, чем триада Николаева, улучшение состояния плода — 30 мин и более.

Еще больший эффект дает курантил (дипиридамол), который вводят внутривенно: первая доза — 30 мг одномоментно, а затем капельно, из расчета 1 мг в 1 мин (в течение всего второго периода родов, осложненных нефропатией).

С целью повышения резистентности плода или лечения начавшейся гипоксии плода непосредственно перед операцией кесарева сечения применяют β -адреномиметики. Е. В. Омелянюк, И. М. Бетоева (1984) рекомендуют предоперационный токолиз проводить бриканилом: 0,5 мг препарата в 20 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия вводят внутривенно одномоментно в течение 3 мин под постоянным мониторингом наблюдением. Антигипоксический эффект дает и абдоминальная декомпрессия в родах.

Следует помнить о том, что избыточное или бесконтрольное применение таких медикаментозных средств, как АТФ, натрия оксибутират, натрия гидрокарбонат, эуфиллин (также применяемые в родах при гипоксии плода) может ухудшить состояние плода.

Ни одно из указанных фармакологических средств не устраняет основную причину гипоксии плода, поэтому не следует полагаться исключительно на эти средства. При длительной глубокой гипоксии необходимо как можно скорее завершить роды, подготовившись к оказанию реанимационных мероприятий новорожденному ребенку.

ГЛАВА 2

ГИПОТАЛАМУС

РАЗВИТИЕ ГИПОТАЛАМУСА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гипоталамус [Акмаев И. Г., 1979; Поленов А. Л., 1980], который занимает в нейроэндокринной системе центральное место, в последнее время привлекает к себе особое внимание. Именно в гипоталамусе происходит трансформация эфферентной информации в типично гуморальную, что обеспечивает оптимальный режим работы эндокринных желез и гомеостаза.

Необходимость исследования фетального гипоталамуса заключается не только в определении его места в иерархической системе центральной регуляции защитно-приспособительных реакций плода, но это необходимо также для правильного понимания сущности многих физиологических и патологических процессов, возникающих на различных этапах постнатальной жизни. Что касается патоморфологических и гистохимических исследований, посвященных изучению фетальной гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГГНС) в условиях нормы и патологии, их в доступной литературе не оказалось. Это связано, по-видимому, с теми трудностями, которые возникают у гистолога во время работы с человеческим эмбриональным материалом. Особенно следует отметить необходимость выделения контрольной группы при исследовании фетальной гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГГНС). Дегенеративные изменения, обнаруженные в ГГНС при исследовании, могут оказаться результатом перестройки высокореактивной системы, регулирующей водный обмен, при «выходе плода на сушу», а не патологическим процессом. Изучение возрастной нормы в фетальном периоде онтогенеза поможет дальнейшему изучению и пониманию патогенеза гипоталамических заболеваний и синдромов. Весьма обстоятельное изучение развития гипоталамуса и ГГНС плода с учетом особенностей течения беременности проведено А. В. Рассохиным (1983). Им изучены гипоталамусы и гипофизы от 140 эмбрионов и плодов в сроки беременности от 5 до 40 нед. 48 наблюдений составили контрольную группу, 92 — обследуемую, где имело место осложненное течение беременности. Головной мозг извлекался в интервалах от 10 мин до 4 ч после гибели плодов. После вскрытия черепной коробки извлекался головной мозг и производилась вырезка гипоталамуса, затем из турецкого седла извлекался гипофиз. Материал фиксировался в жидкости Буэна. Обработка материала производилась по общепринятой методике. Из области переднего гипоталамуса и гипофиза готовились серийные срезы во фронтальной и сагиттальной плоскостях, толщиной 5—7 мкм.

С целью выявления гистологических и гистохимических структур ГГНС использована универсальная окраска препаратов паральдегид-фуксином по Гомори — Габу с докраской азокармином по Гейденгайну.

Изучение ГГНС проводилось на уровне гипоталамических ядер: супраоптических (СОЯ), паравентрикулярных (ПВЯ) и нейрогипофиза.

Для оценки функционального состояния ГГНС в целом учитывалось содержание нейросекреторного вещества во всех отделах системы.

Количество нейросекрета в задней главной части нейрогипофиза оценивалось визуально по пятибалльной шкале. Иссле-

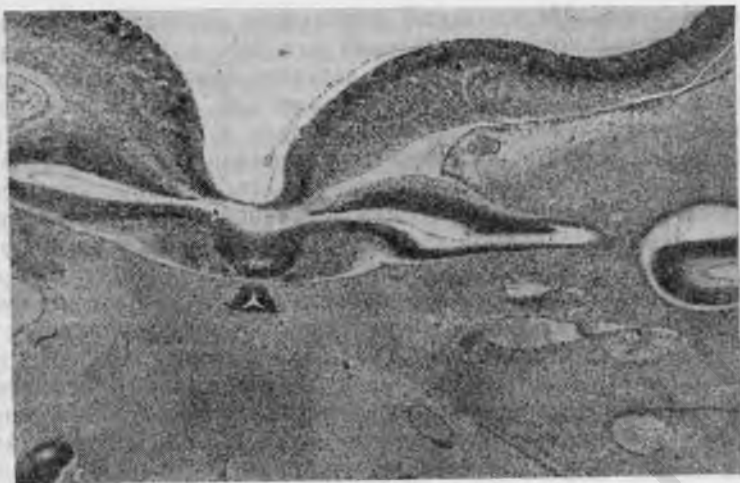


Рис. 2. Фронтальный срез мозга 5-недельного эмбриона на уровне переднего гипоталамуса
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

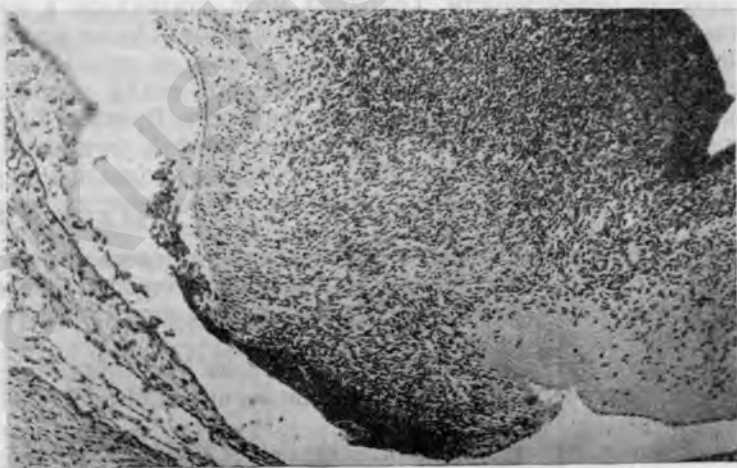


Рис. 3. Фронтальный срез мозга 7-недельного эмбриона на уровне переднего гипоталамуса.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

дованиями С. Lasinsky, В. Skraba (1975) показано, что визуальная оценка нейросекреторного вещества в баллах коррелирует с фотометрическим его определением. Наряду с этим в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах на 100 клеток подсчитывалось число нейронов, находящихся в состоянии дегенерации (пикноз, клетки-тени, «тяжелые» изменения клеток, «красная» дегенерация нейронов).

Развитие гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в возрастном аспекте. В 5—7 нед гипоталамус еще четко обособлен от окружающих областей. Область переднего гипоталамуса у 5-недельного эмбриона представлена центрами клеточной пролиферации в области III желудочка и вокруг оптического кармана. В медиолатеральном направлении передняя гипоталамическая область может быть разделена в этот период на 3 зоны: 1) внутреннюю матричную зону; 2) промежуточную зону дифференцировки или миграционный слой; 3) свободную от клеток краевую зону. Зона матрикса прилегает непосредственно к стенке III желудочка и представляет собой темную полосу шириной 40—50 мкм; клетки здесь располагаются настолько густо, что выделить отдельные клеточные элементы не представляется возможным (рис. 2). По мере удаления от матрикса плотность расположения клеток уменьшается. *Chiasma opticum* у 5-недельного эмбриона еще не сформирована. У эмбриона в возрасте 6 нед этот перекрест обозначен уже четко.

В срок 7 нед в вентральной латеральной части переднего гипоталамуса выявляется закладка супраоптического ядра. Это клеточное сгущение в виде ленты вытянуто в медиолатеральном направлении своим большим диаметром (рис. 3) и располагается рядом со зрительным трактом. Закладка паравентрикулярного ядра в этот период еще не обособлена.

Нейрогипофиз в срок 5 нед развития представлен вентральным выростом основания промежуточного мозга. Дистальный отдел выроста имеет форму трапеции или шара с полостью внутри (рис. 4), стенки которой состоят из 3—4 рядов недифференцированных клеток. Узкий и короткий проксимальный отдел нейрогипофизарного зачатка (будущее срединное возвышение) состоит из одного ряда недифференцированных клеток с овальными ядрами и расположенного под ним тонкого слоя вещества мозга.

На сроке 7 нед развития нейрогипофиз приобретает ковшеобразную форму (рис. 5), и по мере роста зачаток нейрогипофиза и бухтовидное разрастание крыши ротовой полости (карман Ратке) приближаются друг к другу. Вокруг выроста нейрогипофиза стомодеальный эпителий образует двухслойную чашу. Внутренняя задняя стенка этого образования (в будущем промежуточная доля гипофиза) довольно тесно контактирует с диэнцефальным выростом.



Рис. 4. Фронтальный срез мозга 5-недельного эмбриона на уровне вентрального выроста основания промежуточного мозга. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

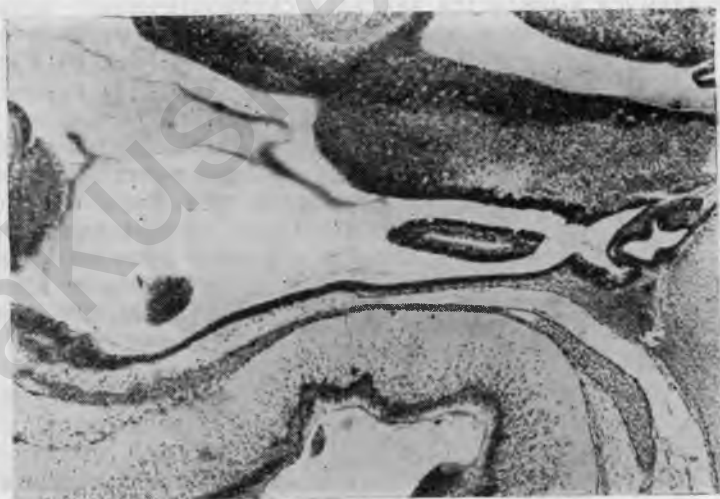


Рис. 5. Сагиттальный срез мозга 7-недельного эмбриона на уровне зачатка нейрогипофиза. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32.

В сроки 8—10 нед в нейрогипофизе происходят существенные изменения: исчезает полость, ядра клеток утрачивают овальную форму и равномерно рассеиваются в веществе нейрогипофиза, соединительнотканная прослойка, состоящая из двух базальных мембран, отделяет нейрогипофиз от аденогипофиза, область срединного возвышения также разрастается.

В сроки 8—10 нед развития в гипоталамусе продолжают интенсивная клеточная пролиферация и миграция. Закладка супраоптического ядра несколько обособляется от окружающей ткани. На этом этапе развития обнаруживается закладка паравентрикулярного ядра. Она располагается по сторонам от III желудочка и представляет собой клеточное сгущение овальной формы, которое нечетко отграничено от матрикса и от окружающих тканей. Закладка вытянута параллельно стенке III желудочка.

В сроки 8—10 нед в области супраоптического и паравентрикулярных ядер начинает появляться сосудисто-капиллярная сеть. В этом периоде развития начинает быстро расти стенка ямки турецкого седла в клиновидной кости и гипофиз не заполняет ее целиком, а окружен в ней рыхлой мезенхимой (рис. 6).

В сроки 11—13 нед супраоптическое ядро уже хорошо обособлено, рострально оно располагается несколько впереди от зрительного перекреста и имеет здесь полулунную форму (рис. 7). Таким образом, супраоптическое ядро в этот период представлено только прехиазматической частью. В 12 нед появляется полярность в расположении клеточных элементов различного размера. Паравентрикулярное ядро на данном этапе еще нечетко отграничено от матрикса и представлено однородными, округлыми, темными клеточными элементами.

В 11 нед развития начинает выявляться закладка постоптического ядра, представляющая собой в этот период небольшое клеточное сгущение, расположенное за *chiasma opticum*.

Наиболее существенные изменения в это время происходят в задней главной части нейрогипофиза: к 11-й неделе развития этот отдел приобретает конфигурацию, близкую к типичной для задней доли (рис. 8). В паренхиме нейрогипофиза разбросано значительное количество однородных клеточных элементов, представляющих собой эмбриональные питуициты. В центральных отделах нейрогипофиза можно наблюдать небольшие полосы и трубки, выстланные несколькими рядами клеток матрикса. Эти скопления малодифференцированных элементов являются центрами клеточной пролиферации и, по-видимому, служат источником для пополнения эмбриональных питуицитов. На 11—12 нед развития в паренхиме нейрогипофиза начинают прорастать волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, иногда содержащие по своему ходу единичные гранулы нейросекрета. Соединительнотканная мембрана, которая располагается на границе между промежуточной долей гипофиза и нейрогипофизи-



Рис. 6. Сагиттальный срез мозга 8-недельного эмбриона. Зачаток нейрогипофиза и аденогипофиза.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32.

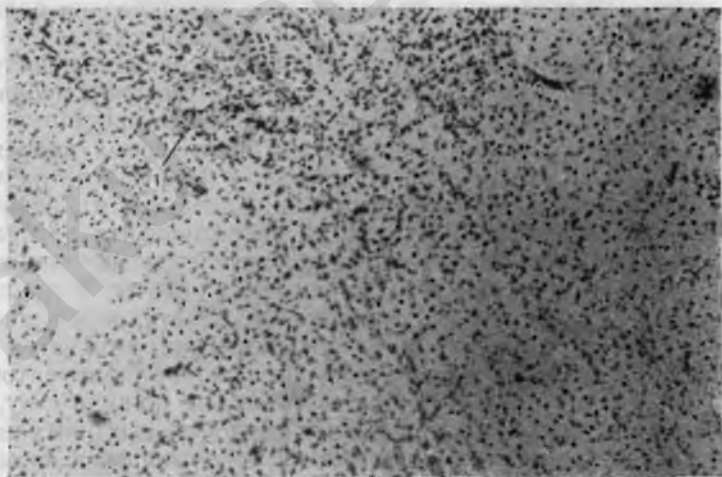


Рис. 7. Фронтальный срез гипоталамуса 12-недельного плода.
1 — супраоптическое ядро.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32.

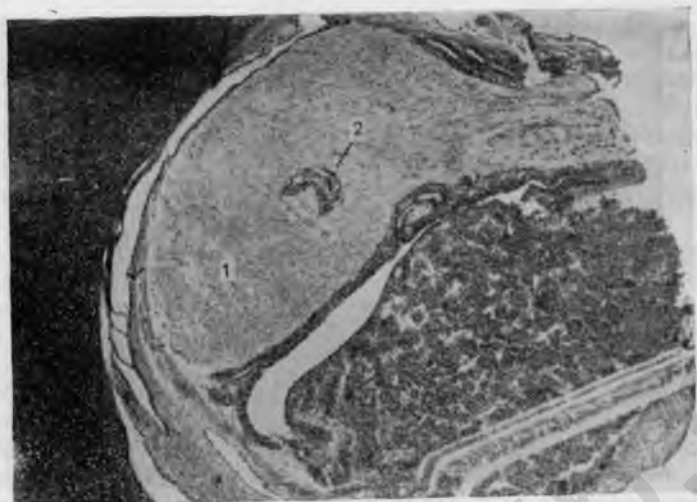


Рис. 8. Сагиттальный срез гипофиза 11-недельного плода.
1 — нейрогипофиз; 2 — матрикс.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. ув. 40.

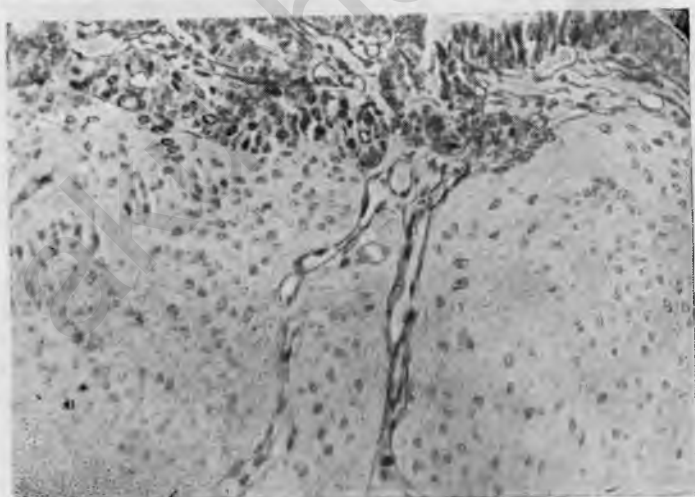


Рис. 9. Сагиттальный срез гипофиза 12-недельного плода.
Окраска по Гомори — Габу. Ув. 200.

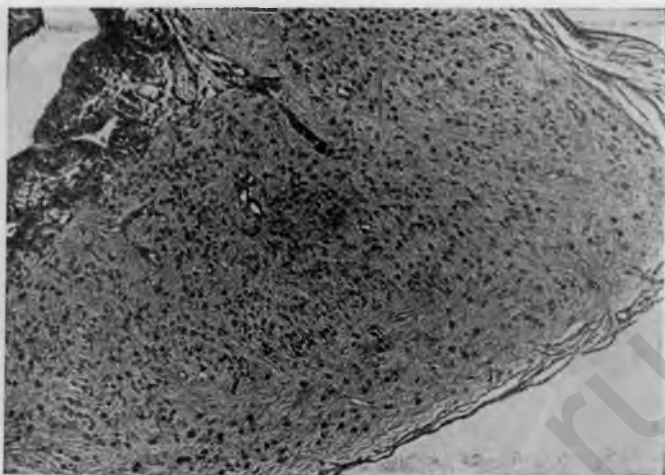


Рис. 10. Срез задней главной части нейрогипофиза 13-недельного плода.

Содержание нейросекреторного вещества 0,5 балла.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 120.

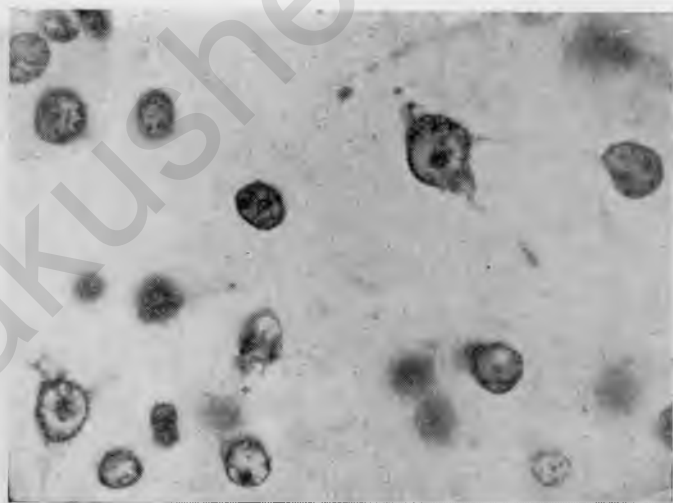


Рис. 11. Срез гипоталамуса 14-недельного плода.

«Молодые» нейросекреторные клетки в супраоптическом ядре.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.

зом, местами отсутствует. В этом районе из паренхимы промежуточной доли в ткань нейрогипофиза вырастают довольно крупные сосуды (рис. 9), которые являются общими для обеих долей. Клеточные элементы к этому времени в большинстве своем имеют ахроматичное овальное ядро с 1—3 ядрышками.

На 13-й неделе развития в нейрогипофизе плода выявляется нейросекреторное вещество, представленное мельчайшими, едва видимыми частицами, диффузно заполняющими железу (рис. 10). Общее содержание нейросекреторного вещества составляет в среднем 0,5 балла. Градиент плотности в распределении нейросекрета несколько нарастает от проксимального отдела задней главной части нейрогипофиза к дистальному. С этого момента начинается этап становления нейросекреции.

Этапы становления нейросекреции. В сроки 14—16 нед развитие ГНС претерпевает дальнейшие изменения. В супраоптическом ядре можно выделить прегиазматическую и постгиазматическую части, которые соединяются между собой клеточными тяжами. На 14-й неделе в отдельных клетках супраоптического ядра начинает выявляться нейросекреторное вещество. Мельчайшие гомориположительные гранулы появляются в перинуклеарной зоне цитоплазмы в непосредственном контакте с ядром. Затем пылевидный нейросекрет начинает выявляться в остальной части цитоплазмы и в начальных участках отростков (рис. 11).

Клетки, содержащие нейросекрет, занимают самые дорсальные отделы супраоптического ядра и имеют площадь сечения $126,3 \pm 8,2$ мкм² и объем ядер $153,6 \pm 5,2$ мкм³.

Ядра нейросекреторных клеток округлой или слегка овальной формы, имеют четко контурируемую мембрану, рыхло расположенные зернышки хроматина, 1—2 ядрышка и занимают большую часть нейрона. Большинство клеток имеют 1—2 отростка, которые можно проследить лишь на незначительном расстоянии. Паравентрикулярное ядро в срок 14 нед развития представляет собой единое клеточное образование. На всем протяжении оно отделено от стенки III желудочка субэпендимной зоной. Матричная зона состоит из 5—6 рядов клеток, часть которых мигрирует в субэпендимную область (рис. 12). На 15-й неделе развития у части нейронов, расположенных в дорсолатеральной части ядра, кариоплазма становится светлее и появляется один отросток. В срок 16 нед развития в таких клетках начинает выявляться нейросекрет (рис. 13). Основная масса цитоплазмы сосредоточена в месте отхождения отростка, и только еле заметный ободок окружает ядро. Чаше гранулы нейросекрета начинают появляться на одном из полюсов клетки, образуя постепенно конусовидную шапочку. Более высокая концентрация нейросекреторного вещества отмечается в области ядра. Размеры нейросекреторных клеток значительно меньше, чем в супраоптическом ядре; площадь сечения перика-

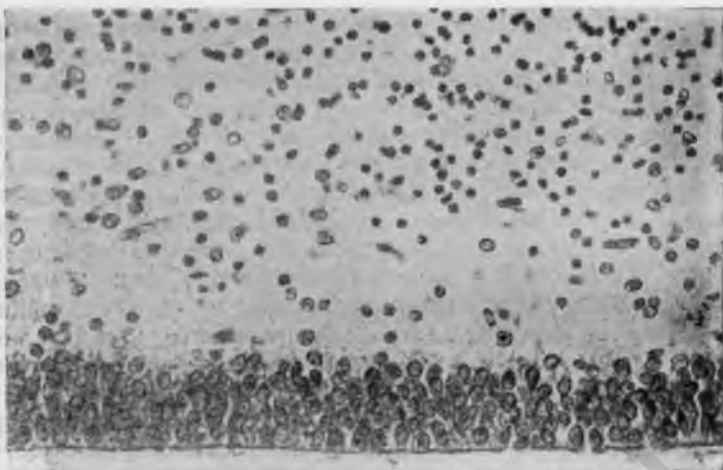


Рис. 12. Фронтальный срез гипоталамуса 14-недельного плода. Область паравентрикулярного ядра. Миграция матричных клеток в субэпендимную зону. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 320.



Рис. 13. Срез гипоталамуса 16-недельного плода. «Молодые» нейросекреторные клетки в паравентрикулярном ядре. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.

риона составила в среднем $92,3 \pm 4,3$ мкм² ($p < 0,001$) и объем ядра — $112,1 \pm 4,1$ мкм³ ($p < 0,01$). Таким образом, в этот период паравентрикулярные ядра в своем развитии отстают от супраоптических ядер примерно на 2 нед.

В срединном возвышении на 15-й неделе развития начинают выявляться капилляры первичной сети развивающейся портальной системы передней доли гипофиза. На поверхности единичных капилляров видны терминальные расширения нейросекреторных волокон — нейросекреторные окончания.

Такие окончания, формирующие аксовазальные контакты (по терминологии А. Л. Поленова) имеют вид нежных петелек и мельчайших глыбок. Они встречаются как на сосудах капиллярной сети «мантийного» сплетения, так и на капиллярных петлях, которые пока еще не глубоко проникают в медиальное возвышение. Клеточные элементы срединного возвышения представлены мелкими нейроглиальными элементами — питуицитами, ядра которых рыхло расположены среди волокон гипоталамо-гипофизарного тракта. Границы между эпендимой, фибриллярной и нейроваскулярной зонами выражены нечетко. Количество нейросекрета в задней главной части нейрогипофиза к 14—16 нед беременности возрастает и составляет в среднем 1—1,5 балла. Большая часть гомориположительных гранул находится в дистальных отделах железы.

В сроки 17—19 нед беременности в основном заканчивается топографическая дифференциация нейросекреторных ядер. К этому времени они хорошо обособлены и в общих чертах сформированы. Наряду с этим выявляется их интенсивная клеточная дифференцировка: рис. 14 иллюстрирует различную степень дифференцировки нейросекреторных клеток.

В сроки 17—19 нед беременности медиальное возвышение сильно утолщается, для него уже характерна хорошо разветвленная сосудистая сеть (рис. 15).

Структура медиального возвышения все больше напоминает таковую у новорожденных. Она характеризуется рыхлым расположением эпендимных клеток, выстилающих инфундулярную бухту III желудочка. Несколько отступая от эпендимы расположены небольшие пучки волокон гипоталамо-гипофизарного пути. Основная масса волокон идет в дорсальной части возвышения. Наряду с транзитно проходящими нервными волокнами, в области медиального возвышения наблюдается небольшое количество нейросекреторных окончаний, которые контактируют с глубокими и поверхностными капиллярами первичной сети портальной системы гипофиза. Гомориположительного нейросекрета в медиальном возвышении в этот период онтогенеза еще мало. Он обнаруживается в виде единичных четкообразных структур по ходу волокон гипоталамо-гипофизарного пути и в нейросекреторных окончаниях, расположенных на капиллярах.

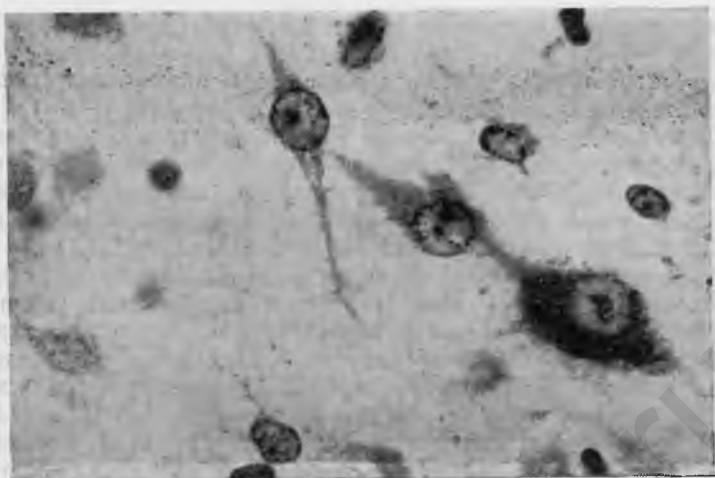


Рис. 14. Срез гипоталамуса 18-недельного плода.
Нейросекреторные клетки в различной степени дифференцировки. Супра-
оптическое ядро.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.



Рис. 15. Срез медиального возвышения 18-недельного плода.
Хорошо развитая сеть сосудов.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32.

Инфундибулярная часть нейрогипофиза является прямым продолжением медиального возвышения; уже в 17—19 нед беременности исчезает полость инфундибулярной бухты и соответственно — элементы эпендимы. Остальные структурные компоненты имеют сходное строение с тканью медиального возвышения. Пучки волокон гипоталамо-гипофизарного пути проходят в центральной части стебля, где также расположены нейросекреторные окончания в виде небольших расширений, контактирующих с синусоидными капиллярами.

В задней главной части нейрогипофиза количество нейросекрета к 17—19 нед беременности возрастает до 2—2,5 баллов (рис. 16). Градиент концентрации нейросекреторного вещества нарастает в направлении к периферии органа. Нейросекреторный материал выглядит либо тонкозернистым, либо представляется в виде оптически плотных скоплений. Для этого этапа развития характерно установление тесного контакта между промежуточной и задней долей гипофиза. Осуществление такого контакта происходит путем выселения скоплений железистых клеток в виде островков или трабекул и внедрения их в вещество нейрогипофиза (рис. 17).

Иногда трабекулы имеют удивительно правильное строение, причем ядра интермедиальных клеток внутри тяжа располагаются в строго поперечном направлении (рис. 18). Следует отметить, что в области трабекул промежуточной доли, инвазирующих нейральную ткань, обнаруживается больше нейросекреторного вещества, чем в окружающей паренхиме. Почти все волокна и нейросекреторные окончания, расположенные в дистальных отделах нейрогипофиза, загружены нейросекретом. Многие из окончаний тесно контактируют с капиллярами трехмерной сосудистой сети нейрогипофиза.

Период 20—25 нед беременности характеризуется дальнейшим увеличением количества нейросекреторных элементов в ядрах и одновременно повышением нейросекреторной активности во всех отделах системы. Тела и отростки нейронов, содержащие гомориположительные гранулы, находятся в тесном контакте с капиллярами. Можно наблюдать самые разнообразные сосудисто-нейронные взаимоотношения. В одних случаях наблюдается сосредоточение нейросекреторных клеток вокруг капилляров (рис. 19), причем более короткие отростки ориентированы в сторону сосуда и, как правило, достигают его. В других случаях капилляры близко подходят к телам и отросткам нейросекреторных клеток, тесно контактируя с ними. Сосуды могут окутывать нейроны в виде корзинок и даже проникать в их перикарион. Иногда можно наблюдать, как короткий отросток распадается на множество волокон, которые затем направляются к капилляру и контактируют с ним (рис. 20). Реже наблюдается картина, когда от «аксона» отходит дополнительный отросток и направляется в сторону капил-

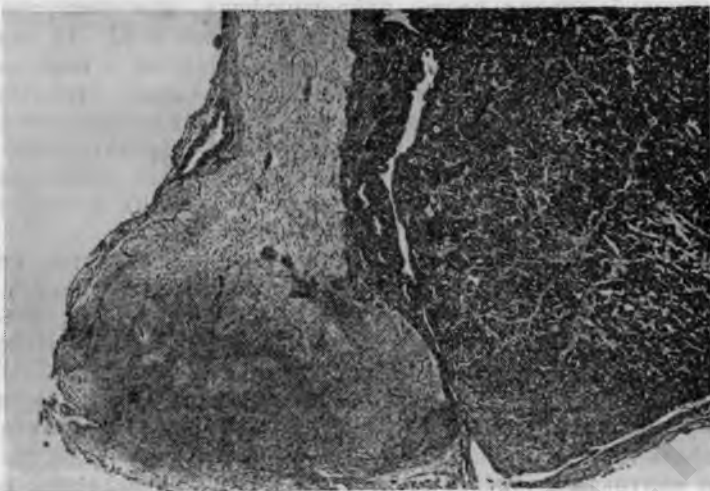


Рис. 16. Срез нейрогипофиза 18-недельного плода.

Содержание нейросекреторного вещества 2,5 балла.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32.

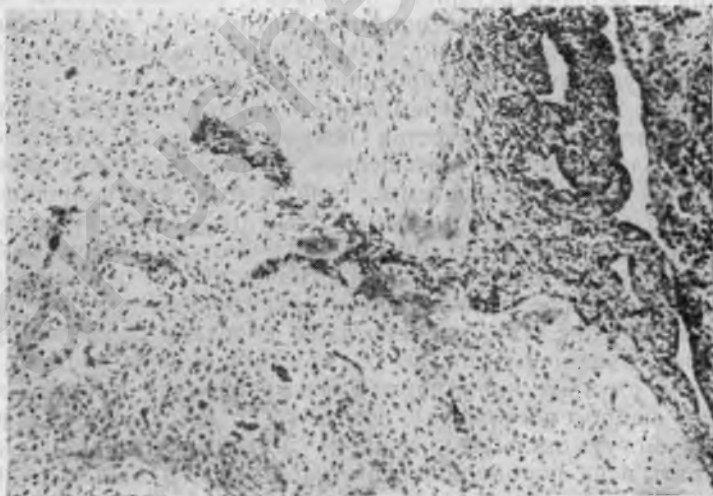


Рис. 17. Срез нейрогипофиза 18-недельного плода.

Внедрение интермедальных клеток в паренхиму нейрогипофиза.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 110.

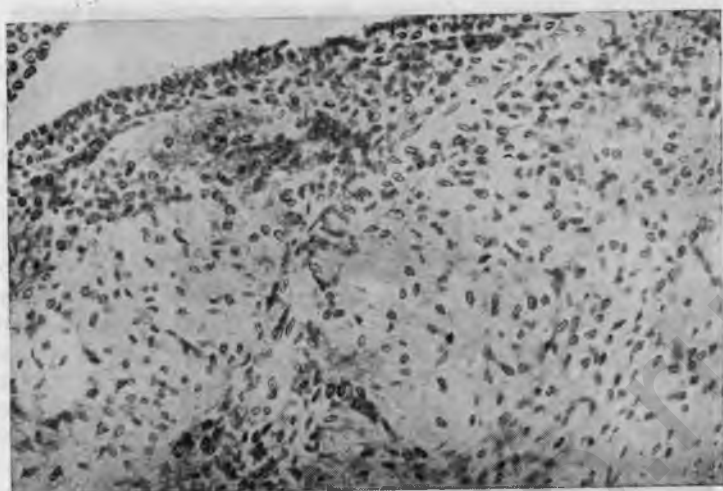


Рис. 18. Срез гипоталамуса 18-недельного плода.
Тесный контакт между нейрогипофизом и интермедиальными клетками.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 200.

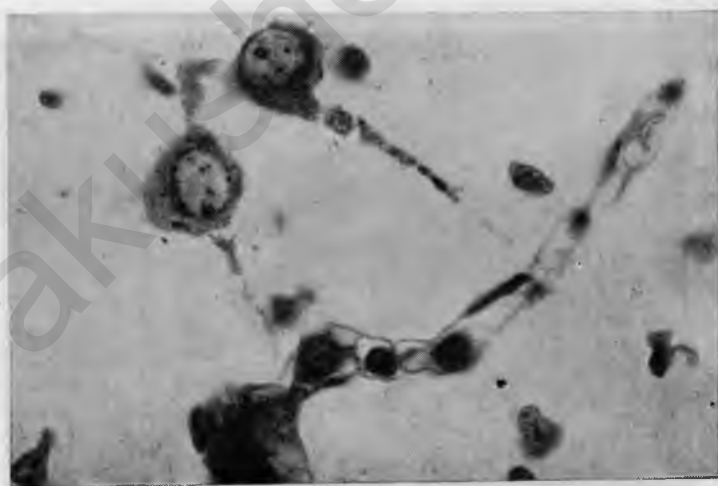


Рис. 19. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Тесный контакт нейросекреторных клеток «дорожки» супраоптического ядра
с капиллярами.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.

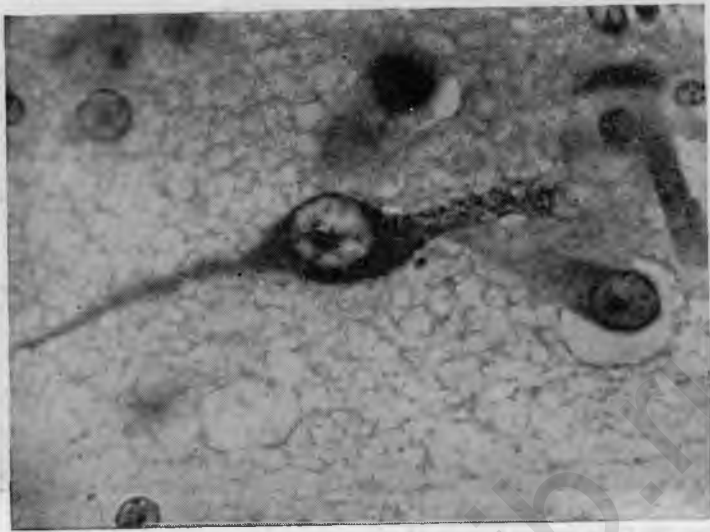


Рис. 20. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Тесный контакт короткого отростка нейрона с капилляром.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1200.



Рис. 21. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Дополнительный отросток «аксона» направляется к капилляру.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1200.

ляра (рис. 21). Таким образом, можно отметить обширную поверхность соприкосновения между сосудами и цитоплазмой нейросекреторных клеток в виде «дорожки» супраоптического ядра, поэтому нетрудно представить высокую интенсивность метаболических процессов, происходящих между последними. «Дорожка» супраоптического ядра нами обозначена как дополнительная группа нейросекреторных клеток, являющаяся как бы продолжением дорсальной группы нейронов, и представляет собой довольно длинный тяж, состоящий из 10—12 рядов клеток и направляющийся вверх к области свода. На этом этапе развития отмечается активизация функционирования ГГНС на всех уровнях. Функциональная активность проявляется как стимуляцией синтеза нейросекрета, так и активным выведением его из клетки. В состоянии высокой функциональной активности в этот период находится около 50% всех нейронов супраоптического ядра. Признаки выведения нейросекрета из клеток проявляются: наличием оптически пустых вакуолей в нейросекреторных клетках (рис. 22) либо диффузной вакуолизацией цитоплазмы (рис. 23), либо полным выведением нейросекреторного вещества из части тела нейрона и отростка (рис. 24), или просветлением центрального участка аксоплазмы (рис. 25). В период 20—25 нед беременности в паравентрикулярном ядре почти не происходит топографических изменений. Его клетки обнаруживаются каудально в среднем гипоталамусе, на уровне появления вентромедиального ядра.

Медиальное возвышение на этапе развития 20—25 нед беременности увеличивается в объеме и представлено тремя зонами: эпендимной, внутренней (фибриллярной) и наружной (нейроваскулярной). Внутренняя зона заполнена пучками аксонов гипоталамо-гипофизарного пути.

Окрашенного нейросекрета в этой зоне мало, что, по-видимому, связано с активным его поступлением в кровь.

Общее количество нейросекрета в задней главной части нейрогипофиза в период 20—25 нед беременности не увеличивается и составляет в среднем 2—2,5 балла вследствие активного его поступления в кровь. Максимальное скопление нейросекреторного вещества отмечается на границе с промежуточной частью аденогипофиза (рис. 26), где имеются крупные пограничные сосуды.

Контакты между нейрогипофизом и промежуточной долей аденогипофиза в сроки 20—25 нед усложняются и достигают своего максимального развития.

На этом этапе можно говорить о базофильной инвазии нейрогипофиза. Среди базофилов, внедряющихся в паренхиму нейрогипофиза, можно различить две группы клеток со светлыми и с темными ядрами (рис. 27). Разделение базофилов на светлые и темные, по-видимому, связано с различным их функциональным состоянием, так как светлые клетки локализуются



Рис. 22. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Супраоптическое ядро. Оптически пустые вакуоли в нейросекреторных
клетках.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.

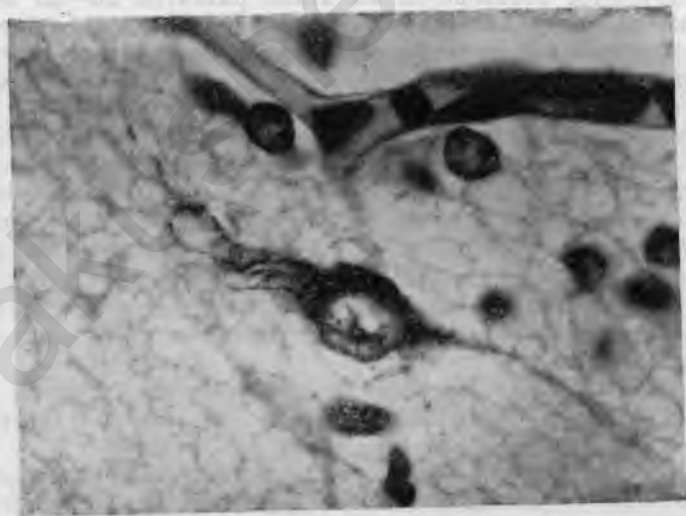


Рис. 23. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Супраоптическое ядро. Диффузная вакуолизация цитоплазмы отростка
нейросекреторной клетки.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1000.

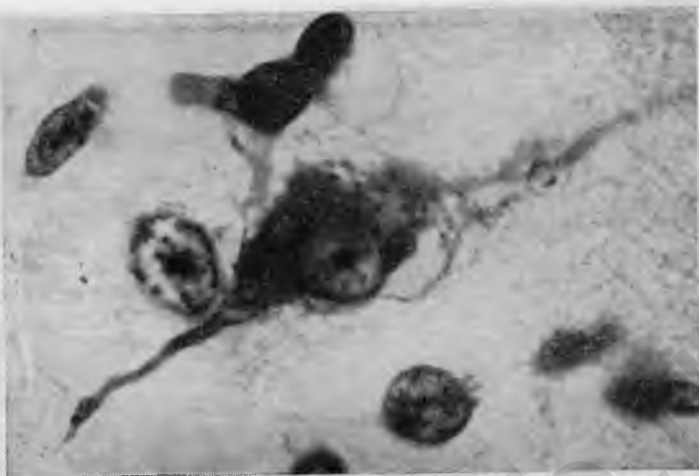


Рис. 24. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Супраоптическое ядро. Выведение нейросекрета из части перикариона и отростка.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1200

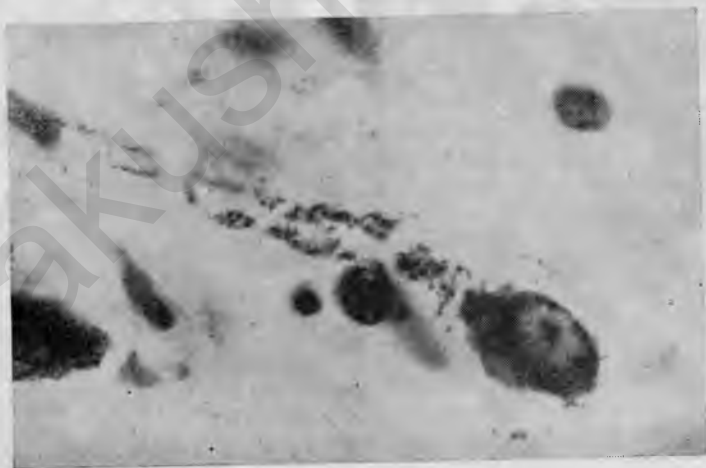


Рис. 25. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.
Супраоптическое ядро. Просветление центрального участка аксоплазмы.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1500.



Рис. 26. Срез нейрогипофиза 24-недельного плода.
Концентрация нейросекреторного вещества на границе с промежуточной долей гипофиза.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 200.

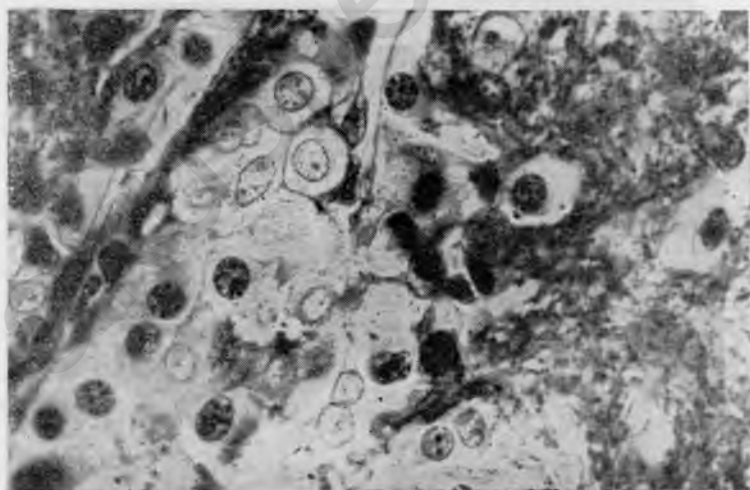


Рис. 27. Срез нейрогипофиза 22-недельного плода.
Базофильная инвазия нейрогипофиза. Интермедиальные клетки со светлыми и темными ядрами.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 800.

преимущественно в зоне контакта с нейросекреторным веществом.

По данным многих авторов, в период с 20—25 нед внутриутробного развития в организме плода происходят важнейшие изменения, определяющие новое качественное состояние его физиологических функций. Так, в 20 нед выявляются первые электрические потенциалы мозга, появляются первые спонтанные движения плода, его активная экспирация, происходит активизация функции щитовидной железы и т. д. Именно к этому возрасту в ГГНС в основном заканчиваются топографические изменения и начинается ее активное функционирование.

В сроки 26—31 нед беременности происходит дальнейшее развитие ГГНС плода. Увеличивается абсолютный объем всех ее частей, нарастает количество нейросекреторных элементов, происходит быстрый рост отростков нервных клеток. Количество нейронов на единицу площади уменьшается. Особенно характерными для этого этапа развития являются интенсивная пролиферация глии и накопление нейросекреторного вещества во всех отделах системы. Параллельно происходит торможение нейросекреторной активности гипоталамуса. Нейросекрет находится в клетках в плотно упакованном виде; он представлен мелко- и крупногранулярной формой. Отдельные гранулы достигают 3 мкм в диаметре. Вследствие переполнения клетки нейросекретом ядро резко смещается к периферии и начинает окрашиваться паральдегид-фуксином. Довольно часто в супраоптическом ядре встречаются двуядерные нейроны, их количество достигает 3—4%.

Ядра таких клеток обычно различаются между собой величиной, а также содержанием и расположением хроматина (рис. 28).

Застой нейросекрета особенно выражен в паравентрикулярном ядре. Здесь тела нейронов заполнены гомориположительными гранулами. Нейросекрет в клетках сгущается настолько, что имеет вид плотного гомогенного коллоида (рис. 29).

В медиальном возвышении нейросекрет обнаруживается в виде небольших капелек или четок, располагающихся в непосредственной близости от стенок капилляров, и наряду с этим обнаруживаются большие тела округлой или овальной формы с мелкой гомориположительной зернистостью, имеющей неодинаковую плотность (рис. 30). Подобные «депо» нейросекрета значительно больше по величине, чем тела Гарринга.

В инфундибулярной части нейрогипофиза отмечается значительно большее по сравнению со срединным возвышением количество нейросекреторного вещества. Иногда в стебле гипофиза можно видеть цистерны, которые «нафаршированы» нейросекретом (рис. 31). Гранулы нейросекреторного вещества, сливаясь, образуют здесь сплошную темноокрашенную массу. Цистерны с нейросекретом обычно контактируют со стенками капилляров.



Рис. 28. Срез гипоталамуса 28-недельного плода.
Двуядерная клетка супраоптического ядра.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1300.

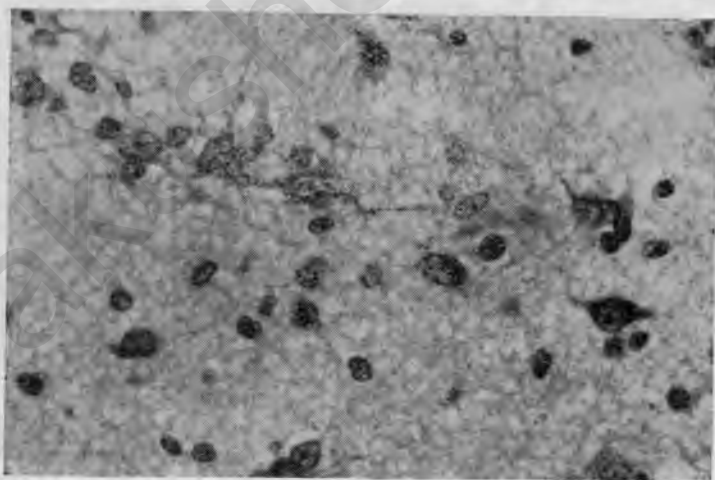


Рис. 29. Срез гипоталамуса 27-недельного плода.
Нейросекреторные клетки в паравентрикулярном ядре.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 450.

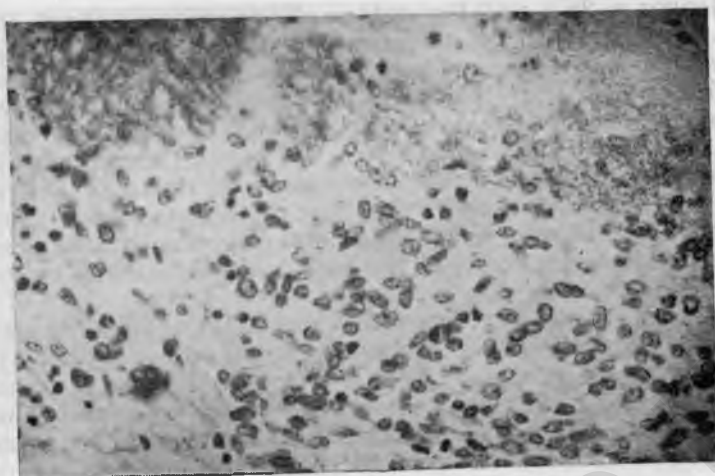


Рис. 30. Срез нейрогипофиза 28-недельного плода.
Медиальное возвышение. Зернистые тела.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 320.



Рис. 31. Срез нейрогипофиза 30-недельного плода.
В ткани инфундибулярной части определяется цистерна, заполненная ней-
росекреторным веществом.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

Период с 26-й по 31-ю неделю беременности — срок максимального содержания нейросекреторного вещества в задней главной части нейрогипофиза. Оно составляет в среднем 4—4,5 балла (рис. 32). Нейросекрет здесь представлен плотным коллоидом, который равномерно заполняет почти всю железу. Сосуды находятся в спавшемся состоянии, ядра питуцитов темные, их трудно отдифференцировать по типам. Таким образом, этап развития 26—31 нед беременности можно охарактеризовать как период «депонирования» нейросекрета во всех отделах ГНС и торможения функциональной активности нейросекреторных клеток.

В сроки 32—34 нед беременности практически завершаются процессы морфогенеза и клеточной дифференцировки в ГНС. Величина, расположение нейросекреторных клеток, количество отростков у них в дальнейшем значительных изменений не претерпевают. В это же время замечается новая волна повышения функциональной активности ГНС, причем она более высокая, чем в сроки 20—25 нед.

Большинство клеток в супраоптическом ядре содержит нейросекрет, который равномерно распределен по всем отделам ядра. Максимального развития в ядре достигает тонкопетлистая сеть капилляров (рис. 33). В состоянии высокой функциональной активности находится 35 % нейросекреторных клеток.

Большие нейроны «дорожки» показывают также высокую функциональную активность. Во многих нейронах обнаруживаются оптически пустые вакуоли. Все это говорит о напряжении нейросекреторных процессов. В состоянии гиперсекреции здесь находится 40 % нейронов.

Следует отметить, что в этот период развития в нейросекреторной «дорожке» и в супраоптическом ядре появляются дегенеративные элементы (рис. 34). Они составляют 1—2 % от всех нейронов и пополняются, по-видимому, за счет клеток с высокой функциональной активностью. Для таких дегенерирующих нейронов характерны почти полное отсутствие цитоплазмы, неправильная форма и пикноз ядра. Большинство авторов считают их завершающей стадией жизненного цикла нейросекреторных клеток.

В паравентрикулярном ядре активизация нейросекреторных процессов выражена в значительно меньшей степени. В состоянии высокой функциональной активности находится 30 % нейросекреторных клеток. Сосудистая сеть здесь выражена также слабее, чем в супраоптическом ядре. Дегенеративных элементов немного — около 0,5 %.

В нейрогипофизе повышение функциональной активности проявляется уменьшением содержания нейросекрета во всех отделах железы и концентрацией нейросекреторного вещества вокруг сосудов. В задней главной части нейрогипофиза количество



Рис. 32. Срез нейрогипофиза 28-недельного плода.
Содержание нейросекреторного вещества в задней главной части нейрогипофиза 4 балла.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 400.

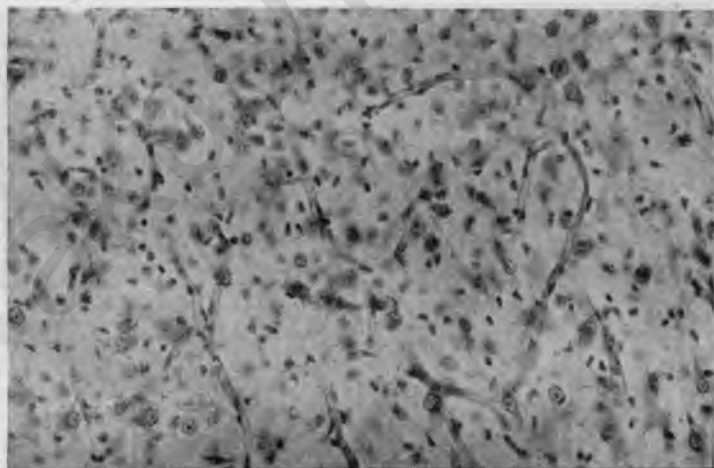


Рис. 33. Срез гипоталамуса 32-недельного плода.
Хорошо развитая тонкопетлистая сеть капилляров в супраоптическом ядре.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 200.

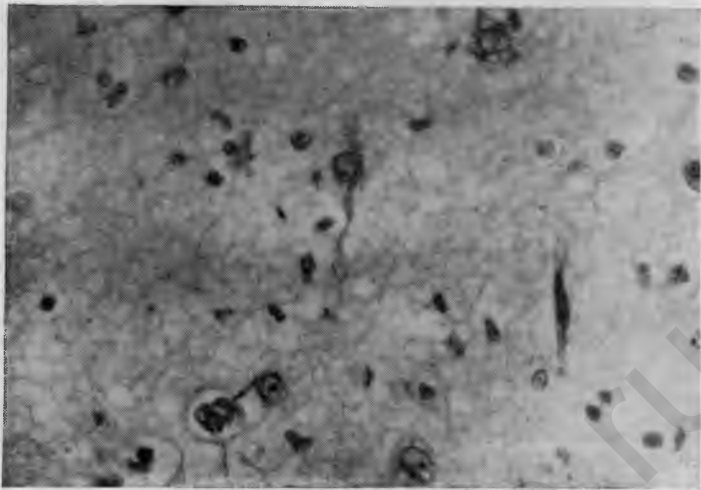


Рис. 34. Срез гипоталамуса 33-недельного плода.
Дегенерирующие клетки в супраоптическом ядре.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32



Рис. 35. Срез нейрогипофиза 36-недельного плода
Содержание нейросекреторного вещества 3,5 балла.
Окраска паральдегид фуксином по Гомори — Габу. Ув. 32

нейросекреторного вещества уменьшается до 2,5—3 баллов.

Таким образом, второй пик усиленного секретообразования в нейронах с активизацией синтеза, оттока нейросекрета и поступления его в кровь приходится на период 32—35 нед беременности.

Установлен факт, свидетельствующий о том, что при физиологическом течении беременности к 32—34 нед беременности завершаются морфологические осложнения и функциональные преобразования в гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках. Что касается ГГНС, то при физиологически протекающей беременности к 32 нед также в основном завершается ее формирование. В дальнейшем происходит увеличение линейных размеров и массы ГГНС [Кобозева Н. В., Баласанян В. Г., Сакаева Т. А., 1979; Рассохин А. В., 1982].

В сроки 35—37 нед беременности увеличивается абсолютный объем ГГНС в целом и отдельных ее частей. Количество клеток на единицу площади уменьшается. Этот период можно отметить как этап спокойного функционирования системы. По сравнению с предыдущим сроком отмечается накопление нейросекреторного вещества во всех отделах ГГНС. В супраоптическом ядре признаки высокой функциональной активности имеются у 20 % нейросекреторных клеток, в нейросекреторной «дорожке» их соответственно 25 %, а в паравентрикулярном ядре только 15 %. Количество дегенеративных клеток возрастает незначительно. В нейрогипофизе отмечается накопление нейросекреторного вещества. В задней главной части содержание его составляет 3,5—4 балла. Гомориположительное вещество в виде темноокрашенной массы равномерно заполняет железу. Пучки гипоталамо-гипофизарного пути вследствие малого содержания в них нейросекрета можно обнаружить в виде светлой ленты, расположенной каудально (рис. 35).

В сроки 38—40 нед развития вновь отмечается подъем нейросекреторной активности во всех отделах ГГНС. Усиление синтеза нейросекрета и активное выведение его в кровь на этом этапе являются максимальными в процессе антенатального развития.

В супраоптическом ядре в состоянии высокой функциональной активности находится 40 % нейросекреторных клеток. Количество дегенеративных элементов возрастает до 4—5 %, что связано с высокой функциональной активностью ГГНС на этом этапе развития. В нейросекреторной «дорожке» признаки высокой функциональной активности отмечаются у 50 % нейросекреторных клеток.

В паравентрикулярном ядре активизация нейросекреторных процессов также хорошо выражена — 40 % нейросекреторных клеток находятся в состоянии высокой функциональной активности. В задней главной части нейрогипофиза количество

нейросекреторного вещества уменьшается до 2—2,5 баллов. Отмечается большое количество оптически пустых «остаточных» нейросекреторных гранул. Сложившийся в середине эмбриоге-

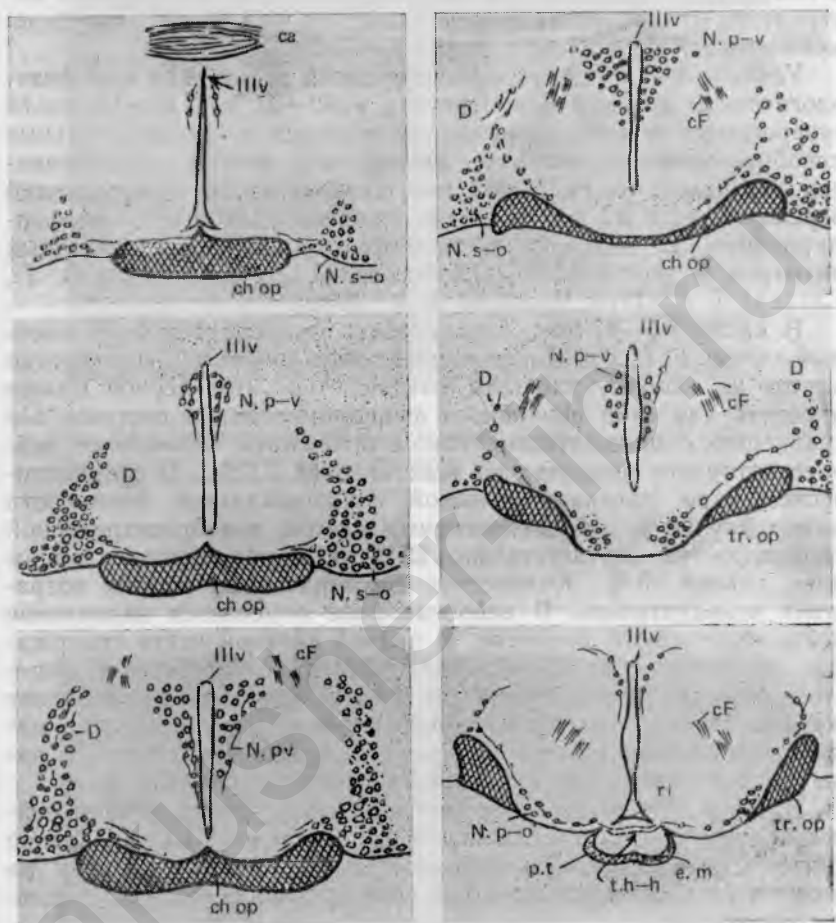


Рис. 36. Топография нейросекреторных формаций доношенного плода. ca — передняя спайка; cF — столб свода; ch op — перекрест зрительных нервов; D — нейросекреторная «дорожка» супраоптического ядра; NS — o — супраоптическое ядро; e. m — медиальное возвышение; N. p — v. — паравентрикулярное ядро; p. t — туберальная часть передней доли гипофиза; ri — инфундибулярная бухта; t. h — h — гипоталамо-гипофизарный путь; tr. op — зрительный путь; IIIv — третий желудочек [Рассохин А. В., 1983].

неза тесный контакт между промежуточной долей гипофиза и нейрогипофизом не ослабевает. Однако у доношенного плода интермедиальные клетки образуют еще довольно многочисленные эпителиальные гнезда и островки, расположенные в паренхиме нейрогипофиза.

На рис. 36 представлена топография нейросекреторных формаций у доношенного плода. Обращает на себя внимание тот факт, что все гомориположительные элементы можно отнести к одному из центров нейросекреции. Среди дополнительных групп нейросекреторных клеток в антенатальном периоде развития выявляется только нейросекреторная «дорожка» супраоптического ядра. Остальные группы нейросекреторных клеток, обнаруженные различными исследователями у взрослых людей, появляются, по-видимому, при дальнейшем развитии.

Влияние пола плода на развитие ГГНС. Дифференцированное изучение ГГНС с учетом пола плода при физиологическом течении беременности показало, что закономерности в развитии нейросекреторных формаций у обоих полов примерно одинаковы. Следует отметить более раннее появление нейросекреторного вещества (на 11—12-й неделе развития) в нейрогипофизе плодов женского пола и опережающее наступление у них пиков функциональной активности — в 18 и 31 нед против 20 и 34 нед у плодов мужского пола. Кариометрия показала, что площадь сечения перикарионов в объеме нейросекреторных клеток у плодов женского пола несколько больше ($p < 0,05$) на всех этапах физиологически протекающей беременности.

Для нейросекреторных ядер гипоталамуса характерны следующие этапы развития: а) первый этап (7—11 нед) — время закладки, обособления ядер и высокой митотической активности клеток матрикса; б) второй этап (12—19 нед) — период цитодифференцировки нейронов и становления их нейросекреторной функции. На этом этапе формируется дополнительная группа нейросекреторных клеток в виде «дорожки» супраоптического ядра; в) третий этап (20—31 нед) характеризуется дальнейшим увеличением количества нейросекреторных клеток, нарастанием их объема, быстрым ростом отростков. К 32-й неделе в основном завершается формирование гипоталамических ядер; г) четвертый этап (32—40 нед) характеризуется увеличением линейных размеров гипоталамических ядер. Формирование нейрогипофиза проходит также в 4 этапа: а) первый этап (5—11 нед) — в этот период происходит закладка нейрогипофиза, интенсивное размножение клеток матрикса, заполнение паренхимой и клеточными элементами первичной полости диэнцефального выроста, появляются первые капилляры; б) второй этап (6—12 нед) — в нейрогипофизе прорастают волокна гипоталамо-гипофизарного пути, происходит дифференцировка всех видов питуцитов, появляются первые крупные сосуды; в медиальном возвышении можно видеть капилляры первичной сети портальной системы гипофиза; в 12 нед беременности в нейрогипофизе впервые начинает выделяться нейросекрет; в) третий этап (17—31 нед) — происходят усложнение гистоархитектоники нейрогипофиза, установление

тесного контакта с промежуточной долей гипофиза, дальнейшее развитие трехмерной сосудистой сети, накопление нейросекреторного вещества; г) четвертый этап (32—40 нед) — происходят количественное наращивание всех составных частей нейрогипофиза, ослабление контакта с промежуточной долей гипофиза.

Таким образом, развитие ГГНС плода происходит неравномерно. Гетерохрония в формировании различных отделов ГГНС объясняется важнейшей ролью нейрогипофиза в реализации защитно-приспособительных реакций организма. Эти данные согласуются с теорией системогенеза П. К. Анохина, в которой указывается, что развитие организма совершается путем ускоренной и избирательной организации структурных основ именно тех функциональных систем, которые приспособливают его к условиям внешней среды сразу же после рождения. Как показали многочисленные гистофизиологические исследования [Поленов А. Л., 1980], именно из нейрогипофиза в момент стресса выбрасывается в общую циркуляцию значительное количество висцеротропных нейрогормонов — окситоцина и вазопрессина. Такая реактивность нейрогипофиза, согласно данным нашего исследования, может проявляться на ранних этапах антенатального развития, а именно — с 13 нед беременности, когда формируется первый нейрогемальный отдел ГГНС в области аксовазальных контактов задней доли.

Как уже указывалось, нейросекреторное вещество сначала обнаруживается в нейрогипофизе (на 12-й неделе беременности), а затем в гипоталамических ядрах (на 14-й неделе). Это, на первый взгляд, противоречит транспортной теории Шаррера — Баргмана, согласно которой нейросекрет вырабатывается в гипоталамических ядрах, а затем по аксонам нейросекреторной клетки перемещается в нейрогипофиз. Однако противоречия здесь нет, так как установлено, что нейросекреторное вещество в цитоплазме нейронов образуется в виде элементарных гранул, величина которых находится за пределами разрешающей способности светового микроскопа, а образование более крупных зерен нейросекрета происходит в нейрогипофизе за счет слияния мелких частиц. Экспериментальные работы также показывают опережающее появление нейросекреторного вещества в нейрогипофизе по сравнению с гипоталамическими ядрами.

Определенный нами срок начального проявления нейросекреторной активности ГГНС плода — 12—17 нед развития, по-видимому, является реальным, так как он совпадает с данными авторов, которые определяли нейрогормоны другими методами. Так, иммуноцитохимически окситоцин начинает выявляться с 14-недельного возраста [Paulin S. et al., 1978], а вазопрессин с 11—12 нед [Fellmann D. et al., 1979]. При радиоиммунологическом исследовании содержания аргинин-вазопрессина в фе-

талльных гипофизах обнаружено присутствие гормона на 11—12-й неделе беременности [Skowsky W., Fisher D., 1977]. В гипофизе у 17 плодов и новорожденных после гомогенизации F. Khan-Dawood и соавт. (1984) определяли содержание окситоцина. У 8 плодов в возрасте 14—17 нед оно составило $10,2 \pm 5,9$ нг, в гипофизе 18-недельного плода — 5,8 нг. Содержание гормона увеличивалось до 38,4 нг в гипофизе 20-недельного плода и до 31,6 нг — в гипофизе 26-недельного плода. Содержание окситоцина в гипофизе у 3 новорожденных на 1—5-й день жизни составляло $544,3 \pm 33,8$ нг, на 13-й день жизни оно было равно 3,7 нг. Повышение уровня окситоцина в гипофизе плода по мере развития беременности авторы связывают со значительным увеличением его концентрации, а не с увеличением массы этой железы. F. Khan-Dawood и соавт. (1984) показано, что окситоцин содержится в гипофизе плода уже в 14—17 нед беременности, к 32 нед уровень его возрастает в 2—5 раз по сравнению со сроком беременности 14—17 нед. В конце беременности содержание гормона превышает в 50 раз таковое в начале II триместра.

Представленные F. Khan-Dawood и соавт. (1984) сведения относительно пиков содержания нейрогормона (окситоцина) в фетальном гипофизе целиком подтвердили полученные нами ранее данные.

Результаты нашего исследования совпадают также с данными литературы о том, что функциональная деятельность нейрона начинается только тогда, когда аксон достигает конечного органа, который он иннервирует. При изучении ГГНС плода нами определено, что прораствание волокон гипоталамо-гипофизарного пути в нейрогипофиз происходит на 11—12-й неделе беременности и одновременно начинают выявляться мельчайшие гранулы нейросекреторного вещества.

С 16 нед беременности формируется проксимальный нейрогемальный отдел в медиальном возвышении, когда здесь начинают обнаруживаться контакты между нейросекреторными окончаниями, содержащими нейросекрет, и капиллярами первичной сети портальной системы гипофиза. Следовательно, если с 13-й недели развития пептидные нейрогормоны, содержащиеся в нейросекрете, способны поступать в общий кровоток и регулировать функцию висцеральных органов (висцеротропный эффект), то с 16-й недели беременности они могут оказывать свое влияние на переднюю долю гипофиза (гипофизотропный эффект). С возрастом происходит увеличение активной рабочей поверхности аксовазальных контактов, что, вероятно, способствует поступлению значительных порций нейрогормонов в кровоток.

Аксоденарные контакты между нейросекреторными окончаниями и эпителиальными клетками промежуточной доли гипофиза формируются на этапе 17—19 нед беременности.

С этого момента становится возможным участие гипоталамуса в регуляции функции промежуточной доли гипофиза. Известно, что эпителиальные клетки промежуточной доли гипофиза продуцируют меланостимулирующий гормон (МСГ) и АКТГ, которые участвуют в процессах роста плода и в защитно-приспособительных реакциях (АКТГ и МСГ). «Скачок» внутриутробного роста, который наблюдается у плода на 19—20-й неделе развития [Swaab D. et al., 1977], совпадает по времени с усиленным образованием аксоаденарных контактов в гипофизе. Поэтому можно предположить, что ГНС в этом периоде, стимулируя выработку МСГ, может влиять на процесс роста плода. При дальнейшем развитии, параллельно ослаблению аксоаденарных контактов в нейрогипофизе, падает и процент прироста массы тела плода. С. Е. Левиной (1976) методом культивирования ткани удалось показать, что стимуляция гипоталамусом секреции АКТГ начинает проявляться с середины внутриутробной жизни. Это также совпадает с моментом установления аксоаденарных контактов и подтверждает мнение о том, что середина пренатального развития (20—25 нед) является критическим периодом развития для ГНС.

Результаты исследования показывают, что нейросекреторная активность ГНС плода в антенатальном онтогенезе имеет волнообразный характер. В период повышения функциональной активности (20—25; 32—34 и 38—40 нед) происходят усиление секретобразования и активное поступление нейросекреторного вещества в кровь. Секреторная формула супраоптического, паравентрикулярного ядер в это время отличается преобладанием числа нейронов, находящихся в состоянии функционального напряжения. Пики функциональной активности сменяются периодами торможения нейросекреции (26—31; 35—37 нед). В это время происходит накопление нейросекрета во всех отделах ГНС. Период 26—31 нед беременности — срок максимального содержания нейросекреторного вещества в нейрогипофизе.

Особый интерес, по нашему мнению, представляет дополнительная группа нейросекреторных клеток в виде «дорожки» супраоптического ядра. По своим морфологическим признакам и проявлению секреторной активности нейросекреторные клетки «дорожки» отличаются от нейронов остальных крупноклеточных ядер. Характерными для них являются тесная связь с капиллярами, более крупные размеры, а также больший прирост величины перикарионов и ядер в ответ на действие различных раздражителей. Все это говорит об особом функциональном назначении данной группы нейросекреторных клеток. Возможно, что нейроны «дорожки» вырабатывают кортиколиберин. В пользу этого предположения говорят следующие данные: 1) повышенная функциональная активность нейросекреторных клеток «дорожки» по сравнению с нейронами нейросе-

креторных ядер, что может быть связано с регуляцией высокореактивного адаптивного гормона — АКТГ; 2) кортиколиберин способен окрашиваться паральдегид-фуксином, вследствие чего на препаратах его трудно отличить от нейросекрета; 3) иммуноцитохимически вазопрессин и окситоцин не обнаруживаются в дополнительных группах нейросекреторных клеток [Paulin C. et al., 1978; Fellmann D. et al., 1979, и др.], следовательно, это какой-то другой нейрогормон. Этот вопрос в дальнейшем требует пристального изучения. С 32 нед беременности в нейросекреторных ядрах плода начинают появляться дегенеративные клетки. Они являются результатом высокой функциональной активности нейросекреторных клеток и определяют завершающую стадию жизненного цикла нейрона. Это подтверждает мнение о том, что этап 32—34 нед беременности является критическим периодом развития ГНС.

Максимальное количество дегенеративных клеток наблюдается на завершающих этапах физиологически протекающей беременности, и к 40-й неделе они составляют не более 5% всех нейросекреторных клеток. С другой стороны, в этот период отмечается усиление кардиокинетической активности клеток эпендимной выстилки III желудочка. Этот факт, наряду с постоянно встречающимися картинами выселения клеток в субэпендимную зону, позволяет предположить, что эпендимная выстилка является тем пролиферативным путем, который может давать новые генерации нейросекреторных клеток. Такой путь пополнения нейросекреторных клеток, по-видимому, дает возможность для постоянного обновления клеточного состава гипоталамических ядер и является компенсаторным механизмом в ответ на гибель части этих клеток. Поэтому дегенерацию нейросекреторных клеток в условиях неосложненного течения беременности можно считать физиологической. Подобные данные получены другими исследователями на экспериментальном материале. Мозг плода после рождения находится в состоянии физиологического отека. Такое состояние может быть связано с повышенной активностью ГНС в последние недели беременности. Усиленная нейросекреция приводит к поступлению в кровь большого количества вазопрессина (антидиуретический гормон), что вызывает задержку жидкости в организме. Возможно, что этот же механизм является причиной снижения общего количества околоплодных вод в конце беременности, что, в свою очередь, имеет определенное значение в спонтанном наступлении родовой деятельности. Подтверждением этого предположения могут служить данные об избыточном количестве околоплодных вод при анэнцефалии плода, т. е. когда у него отсутствует ГНС.

Из-за отсутствия вазопрессина происходит усиление образования мочи у плода и, как следствие, увеличение объема околоплодных вод.

Причины повышения функциональной активности фетальной ГГНС при неосложненном течении беременности пока гипотетичны. Первый пик нейросекреции (20—25 нед) можно объяснить формированием прямых «коротких» связей между гипоталамусом и гипофизом. В пользу этого свидетельствует тот факт, что только на этапе 20—25 нед беременности реакция ГГНС плода на различные раздражители становится адекватной.

Второе повышение нейросекреторной активности (32—34 нед), возможно, происходит вследствие установления тесных внутритканевых связей между нейросекреторными клетками и элементами нейроглии, а также снижения чувствительности к нейрогормонам в клетках органов-мишеней. В настоящее время известна важнейшая роль нейроглии в обеспечении трофики и нормального функционирования нейросекреторных клеток [Поленов А. Л., 1979]. Многими авторами установлено, что в период развития 32—34 нед происходит повышение функциональной активности почти всех эндокринных желез. Поэтому не исключено, что в это время образуются прямые и обратные связи между гипоталамусом и эндокринными органами.

Третий пик нейросекреции, по-видимому, является результатом перестройки в ГГНС плода, которая связана с резким изменением окружающей среды после его рождения. Рождаясь, плод как бы выходит на «сушу», и это не может не сказаться на такой высокореактивной системе, как ГГНС, которая регулирует водный обмен. Здесь, конечно, имеет значение и стимулирующее воздействие родового стресса на фетальный гипоталамус.

Изменение величины нейросекреторных клеток и их ядер в процессе внутриутробного развития при неосложненном течении беременности не имеет линейной зависимости. Это обусловлено, по-видимому, асинхронным развитием нейросекреторных ядер гипоталамуса, а также различным их функциональным состоянием в разные периоды антенатального онтогенеза. Наибольший прирост величины объемов ядер и площади сечения перикарионов наблюдается в период 20—25 и 32—34 нед беременности, когда рост НСК идет параллельно повышению функциональной активности ГГНС.

Таким образом, развитие ГГНС в антенатальном онтогенезе человека в условиях неосложненного течения беременности имеет характер строгой закономерности. Следует подчеркнуть, что физиологические параметры фетальной нейросекреции уже внутриутробно обеспечивают высокий уровень защитно-приспособительных реакций и способствуют адаптации организма плода в процессе родового акта и сразу после рождения. В связи с этим плод может без особых последствий перенести различные затруднения в родах и приспособиться к измененным условиям среды в острой фазе адаптации.

РАЗВИТИЕ ГИПОТАЛАМУСА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Развитие гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в возрастном аспекте. Изучение развития ГНС при патологическом течении беременности выявило значительные различия в морфологической и гистохимической картинах, по сравнению с контролем, на одних и тех же стадиях антенатального периода онтогенеза. Изучение характера изменений в ГНС плода при патологическом течении беременности убедительно свидетельствует о том, что воздействие патологических факторов (поздний токсикоз, соматическая патология и т. д.) не обладает строгой специфичностью. Различные агенты могут обусловить идентичные структурные и функциональные нарушения. Эти данные согласуются с результатами большинства экспериментальных работ [Поленов А. Л., 1980], в которых показано, что действие фармакологических средств, гипоксии, гипертермии и других раздражителей приводит к однотипным изменениям в ГНС.

Такая закономерная реакция объясняется универсальным характером ответа ГНС в процессе адаптации организма к внешним воздействиям.

В условиях патологического течения беременности степень морфологических и функциональных изменений зависит от продолжительности действия повреждающего фактора, его силы и возраста плода. Особое место занимает фактор продолжительности патологического воздействия.

На этапе развития 5—7 и 8—10 нед кратковременное воздействие повреждающего агента (ранний токсикоз) приводит к различным отклонениям в ходе развития ГНС плода. Следует отметить высокую индивидуальность таких отклонений. Характерными являются усиление кариокинетической активности клеток матрикса и усиление миграции малодифференцированных клеточных элементов. Митотический индекс может достигать 60 %, что в 2—3 раза выше нормы. В результате этого количество клеточных элементов значительно увеличивается. Они располагаются настолько плотно, что передняя гипоталамическая область имеет вид единого центра пролиферации (рис. 37).

В условиях недлительно действующего повреждающего фактора отмечается задержка в развитии ядер на 1—2 нед: закладка супраоптического ядра — на 8—9 нед; паравентрикулярного ядра — на 10—11 нед.

На этапе 11—13 и 14—16 нед при патологическом течении беременности отмечается нарушение хода топографической и

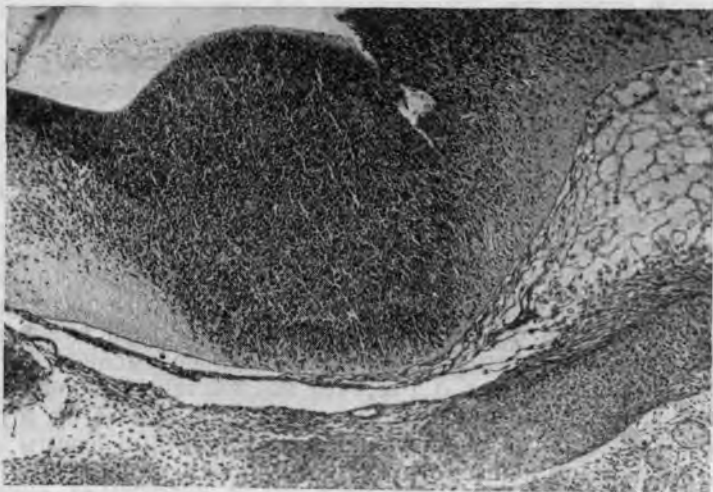


Рис. 37. Срез гипоталамуса 9-недельного плода.
Беременность осложнилась вирусной инфекцией. Передняя гипоталамическая область имеет вид единого центра пролиферации.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

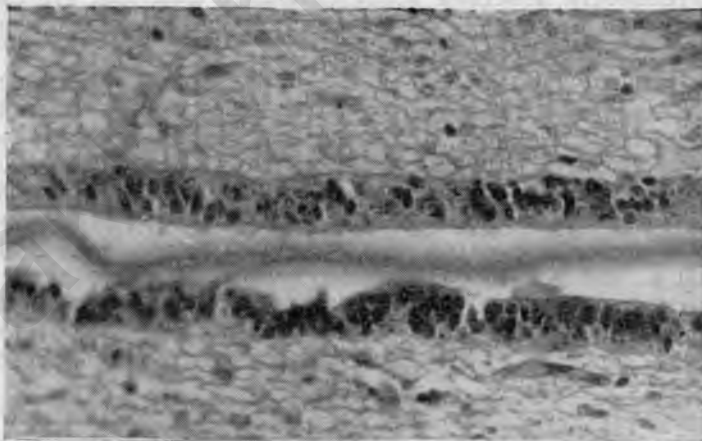


Рис. 38. Срез гипоталамуса 16-недельного плода.
Беременность осложнилась гипертонической болезнью IIa ст. Дистрофические изменения в паравентрикулярном ядре.
Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 320.

цитологической дифференцировки ядерных образований гипоталамуса. Характерными являются небольшая величина клеток, уменьшение количества отростков, разрежение капиллярной сети. Все это приводит к нарушению становления нейросекреторной функции в гипоталамических ядрах. Нейросекрет в нейронах дорсальной части супраоптического ядра впервые начинает выявляться только на 16—17-й неделе развития, т. е. на 2—3 нед позже контроля. Общее содержание нейросекреторного вещества в задней главной части нейрогипофиза на 16-й неделе не превышает 0,5 балла, что в 2—3 раза меньше контрольных цифр.

Небольшое количество нейросекрета на данном этапе можно объяснить задержкой развития нейрогипофиза. Вследствие незрелости питуицитов, сосудистой системы, малого количества нейросекреторных окончаний поступление нейросекреторного вещества в кровь если и происходит, то очень малыми порциями.

Длительное действие патологического фактора приводит к еще большим нарушениям в развивающейся ГГНС. Длительный токсикоз, тяжелые соматические заболевания и другие агенты обуславливают ряд осложнений, которые заключаются в нарушении системогенеза, уменьшении кариокинетической активности клеток матрикса, торможении роста нервных клеток, нарушении их миграции. Эти изменения оказываются отчетливо выраженными, если патологический фактор начинает действовать на самых ранних этапах развития. Наглядным примером может служить следующее наблюдение: плод развивался в неблагоприятных условиях с момента зачатия до 16 нед беременности. Беременная страдала гипертонической болезнью в стадии IIА, и по жизненным показаниям беременность была прервана путем малого кесарева сечения в срок 16 нед. На рис. 38 представлен фронтальный срез гипоталамуса плода на уровне паравентрикулярного ядра. Обращает на себя внимание небольшое количество клеточных элементов на единицу площади. Пораженными оказались почти все нейроны паравентрикулярного ядра. Цитоплазма клеток подверглась гомогенизации и расплавлению. Во многих нейронах наблюдается кариолизис; в других — ядра сморщены или, наоборот, выглядят набухшими. У части клеток ядро и цитоплазма подверглись расплавлению, вследствие чего они имеют вид клеток-теней. Нейросекрет в нейронах отсутствует. Подобные изменения отмечаются в супраоптическом ядре данного плода, а также в нейросекреторных центрах других плодов, подвергшихся длительному воздействию патологических факторов. Они свидетельствуют о тяжелом перерождении нервных клеток. Многие из них являются необратимыми. В нейрогипофизе таких плодов нейросекреторное вещество не обнаруживается, имеются также серьезные изменения со стороны питуицитов (кариолиз, пикноз ядер и др.) и паренхимы.

Таким образом, длительное воздействие патологического агента приводит к более значительным нарушениям в ГНС плода, чем кратковременное.

Отставание в развитии ГНС может достигать 3—4 нед и даже больше. Учитывая ведущую роль ГНС в адаптации к внешним воздействиям и в регуляции многих вегетативных функций, легко предвидеть, к каким неблагоприятным последствиям может привести патологическое течение беременности на ранних этапах.

На сроках 17—19 нед беременности кратковременное воздействие патологического фактора может привести как к на-



Рис. 39. Срез гипоталамуса 19-недельного плода.

Киста, исходящая из матричного слоя в области III желудочка. Беременность развивалась на фоне врожденного порока сердца. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

рушению морфологической структуры нейросекреторных центров (уменьшению количества нейронов, содержащих нейросекрет), так и к некоторому повышению их функциональной активности. Тем не менее усиление секретообразования в нейронах и выведение нейросекреторного вещества в кровь не являются адекватными вследствие незрелости ГНС.

При длительном воздействии патологического фактора происходит резкое торможение процессов роста и дифференцировки ГНС. В нейросекреторных ядрах наблюдается значительное разрежение клеточных элементов. Нервные клетки имеют небольшую величину, нейросекрет в них практически отсутствует. В 35—40 % нейросекреторных клеток отмечаются признаки дегенерации. В двух наблюдениях обнаружены кисты, исходящие из матричного слоя в области III желудочка (рис. 39). Беременность в этих случаях протекала неблагоприятно с самых ранних сроков (длительный поздний токсикоз, сердечно-сосудистая патология).

Отставание в развитии нейросекреторных ядер составляет примерно 3—4 нед.

При физиологическом течении беременности в сроки 17—19 нед беременности в основном заканчиваются топографические перемещения в нейросекреторных ядрах, происходит становление нейросекреторной функции нейронов.

Сроки 20—25 нед беременности при физиологическом ее течении характеризуются увеличением количества нейросекреторных элементов в ядрах и, одновременно, появлением высокой нейросекреторной активности во всех отделах ГНС.

Недлительное воздействие патологического фактора на этом этапе приводит к еще большему повышению функциональной активности всех отделов ГНС.

Наиболее отчетливая реакция наблюдается со стороны нейросекреторных элементов «дорожки» супраоптического ядра. Здесь около 70 % клеток имеют признаки высокой функциональной активности. Часть клеток освобождается от нейросекрета с полным разрушением цитоплазмы, вслед за которым следует пикноз ядра. Такие клетки в дальнейшем становятся пикноморфными и пополняют ряды дегенеративных элементов, число которых достигает 20 % от всех нейросекреторных клеток.

Реакцию ГНС плода на кратковременное воздействие повреждающего фактора в период развития 20—25 нед можно считать адекватной, однако обращают на себя внимание быстрое истощение нейросекреторных клеток и большое количество дегенеративных элементов. Этот факт можно объяснить недостаточной зрелостью самих нейросекреторных клеток и неполноценностью внутритканевых взаимоотношений.

Следует отметить, что даже при физиологическом течении беременности в этот период имеет место напряжение нейросекреторных процессов, а действие патологического фактора, естественно, повышает уровень функционирования системы, что приводит к быстрому ее истощению.

Все это заставляет считать период развития 20—25 нед очень ответственным этапом в становлении нейросекреторной функции ГНС, так как даже непродолжительное воздействие патологического фактора приводит к серьезным нарушениям в деятельности нейросекреторных центров и гибели большого числа нейронов.

Изучение реакции ГНС плода в ответ на длительное действие повреждающего фактора подтверждает данные о высокой ее чувствительности к гипоксии в период развития 20—25 нед. Угнетение процессов роста и дистрофические изменения отчетливо выражены во всех нейросекреторных центрах. В нейросекреторных ядрах наблюдается разрежение плотности клеточных элементов. Резко возрастает количество дегенеративных клеток (в нейросекреторной «дорожке» до 45 %; в супраоптическом ядре — до 40 %; в паравентрикулярном ядре — до 35 %) Лишь отдельные нейросекреторные клетки содержат небольшое количество нейросекрета. Нейросекреторный материал в клетках

гомогенизирован, в цитоплазме много оптически пустых вакуолей. Дистрофические изменения приводят к появлению большого количества клеток-теней. Часть клеток вследствие отека имеет набухшее ядро и цитоплазму. Со стороны сосудов отмечаются явления пареза и перикапиллярного отека. Созревание и дифференцировка нейросекреторных клеток задерживаются по сравнению с контролем на 3—4 нед. В двух случаях, когда действие патологического фактора продолжалось особенно длительно, обнаружены опухоли типа эпендиом (рис. 40).

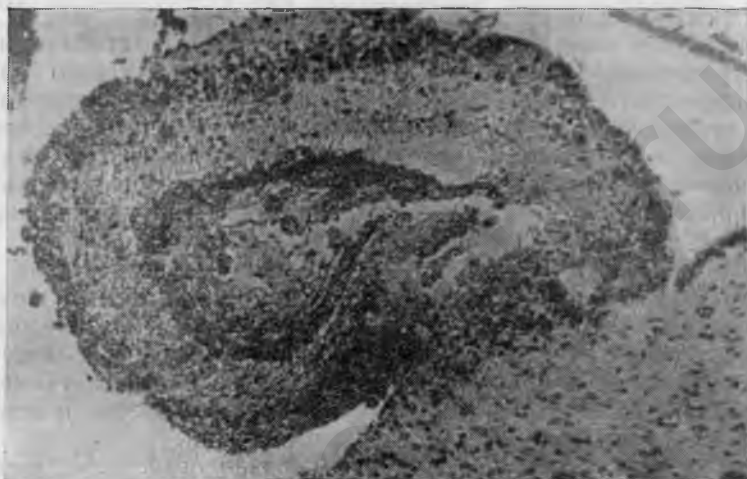


Рис. 40. Срез гипоталамуса 24-недельного плода.

Опухоль, исходящая из стенки III желудочка. При беременности имело место применение больших доз хинина.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 110

В одном случае наблюдался длительный сочетанный токсикоз (на фоне хронического гломерулонефрита), в другом — имело место длительное применение больших доз хинина с целью прерывания беременности. Наружная и внутренняя стенка капсулы состоит из большого количества пролиферирующих малодифференцированных элементов, а в центре находится полость, рыхло заполненная незрелой тканью. Весьма вероятно, что эпендиомы являются результатом дальнейшей пролиферации кистозных образований, выявленных нами на более ранних сроках.

Разнообразие нарушений в нейросекреторных ядрах на этой стадии развития можно объяснить различной степенью дифференцировки нейросекреторных клеток в пределах даже одного ядра, а также разновременным вступлением ядер в ответную реакцию. Поэтому один и тот же повреждающий агент может вызвать различные изменения в растущих клетках.

Длительное воздействие патологического фактора приводит к полной резорбции нейросекреторного вещества в пределах медиального возвышения и инфундибулярной части нейрогипофиза. В задней главной части нейрогипофиза нейросекрет или отсутствует полностью, или обнаруживается в виде единичных аморфных скоплений вокруг капилляров. Все эти явления в своей совокупности свидетельствуют о тяжелом поражении нейросекреторных центров и дезорганизации процессов дифференцировки и становления нейросекреторной функции нейронов, которые происходят в условиях длительного воздействия патологического фактора. Период развития 26—28 и 29—31 нед при физиологическом течении беременности характеризуется интенсивной пролиферацией глии и накоплением нейросекреторного вещества во всех отделах ГНС. Недлительное воздействие повреждающего фактора на этом этапе приводит к повышению функциональной активности гипоталамуса. Общее число нейросекреторных клеток, содержащих нейросекрет, значительно меньше, чем в контрольной группе. Количество гомориположительных гранул в клетке также уменьшается, они располагаются перинуклеарно в виде узкой полосы. Число клеток с повышенной функциональной активностью и дегенеративных элементов значительно меньше (соответственно в нейросекреторной «дорожке» — 65 % и 17 %; в супраоптическом ядре — 55 % и 14 % и в паравентрикулярном ядре — 40 % и 13 %), чем на предыдущем этапе. Уменьшение процента нейросекреторных клеток с высокой функциональной активностью, вероятно, связано с более низким исходным уровнем функционирования ГНС в период 26—31 нед беременности. Во всех отделах нейрогипофиза плодов, развивавшихся при неблагоприятных условиях, отмечается снижение количества нейросекрета. Так, в задней главной части содержание нейросекреторного вещества в среднем составило 2—2,5 балла (в контроле — 4—4,5 балла).

Длительное воздействие патологического агента приводит к серьезным нарушениям в нейросекреторных центрах. Они аналогичны тем, которые наблюдаются на этапе 20—25 нед беременности, однако дегенеративные процессы в период 26—31 нед беременности выражены в меньшей степени, а патологические изменения не отличаются таким разнообразием. На этапе развития 32—34 нед при физиологическом течении беременности в основном завершаются процессы морфогенеза и клеточной дифференцировки, отмечается новая волна повышения функциональной активности. В условиях недлительного воздействия патологического фактора происходит еще большее усиление секретообразования и выведения нейросекреторного вещества в кровь. В супраоптическом ядре и нейросекреторной «дорожке» лишь единичные нейроны содержат умеренное количество нейросекрета (рис. 41).

В большинстве нейронов нейросекреторное вещество или отсутствует совсем, или небольшое его количество в виде венчика окружает ядро. Со стороны нейроглии отмечаются характерные реактивные изменения, форма ядер-сателлитов становится неправильной: резко вытянутой, бобовидной, треугольной и т. д. Количество дегенеративных элементов значительно больше, чем в контроле: в нейросекреторной «дорожке» их около 18 %, в супраоптическом ядре — 16 %, в паравентрикулярном ядре —

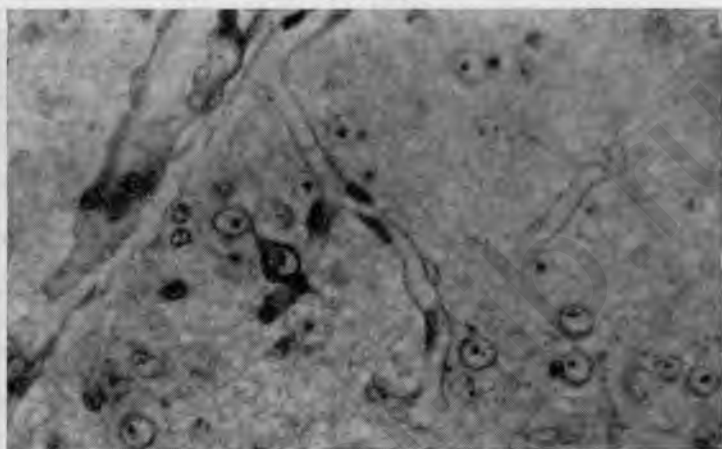


Рис. 41. Срез гипоталамуса 32-недельного плода.

Нейросекреторные клетки в супраоптическом ядре. Беременность осложнилась недлительно текущим поздним токсикозом. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 450.

15 %. Кариокинетическая активность в эпендиме, окружающей III желудочек, повышается на 25—30 %.

Общее содержание нейросекрета в нейрогипофизе в среднем составило 1,5—2 балла, что в 2 раза меньше, чем в контроле.

При длительном действии патологического фактора в ядрах резко возрастает количество дегенеративных элементов: в нейросекреторной «дорожке» — до 40 %; в супраоптическом ядре — до 35 %; в паравентрикулярном ядре — до 30 %. Процессы дегенерации чаще проявляются сморщиванием клеток, уменьшением их размеров, гиперхроматозом, отечными изменениями и т. д.

Дистрофические и дегенеративные изменения в сроки 32—34 нед выражены в большей степени, чем в период 26—31 нед. Кариокинетическая активность клеток эпендимы и питуцитов подавляется. В нейрогипофизе нейросекреторное вещество не определяется.

Таким образом, в период развития 32—34 нед отмечается повышение чувствительности ГНС к воздействию неблагоприятных факторов.

Период развития 35—37 нед характеризуется повышением устойчивости гипоталамических центров к воздействию неблагоприятных факторов. Недлительное воздействие патологического агента вызывает гибель меньшего числа нейросекреторных клеток, чем на предыдущих сроках: количество дегенеративных элементов в нейросекреторной «дорожке» составило 14 %, в супраоптическом ядре — 12 %, в паравентрикулярном ядре — 11 %. Количество нейросекреторных клеток в состоянии высокой функциональной активности значительно увеличивается по сравнению с контролем: в нейросекреторной «дорожке» — до 65 %, в супраоптическом ядре — 60 %; в паравентрикулярном ядре — 40 %. В задней главной части нейрогипофиза общее содержание нейросекрета снижается до 1,5—2 баллов.

Митотическая активность клеток эпендимы и питуицитов увеличивается на 15—20 %. При длительном действии патологического фактора дистрофические изменения выражены слабее, чем на предыдущих этапах. Количество дегенеративных элементов в нейросекреторной «дорожке» составило 30 %, в супраоптическом ядре — 25 %, в паравентрикулярном ядре — 20 %.

Характерным для этого периода является довольно большое количество кровоизлияний в нейросекреторных ядрах. Нами они обнаружены во всех 5 случаях длительного действия неблагоприятного фактора, а в 2 случаях из 6 кровоизлияния имелись у плодов, развившихся в условиях недлительного действия повреждающего агента. Рис. 42 иллюстрирует кровоизлияние в области супраоптического ядра, где плод развивался в условиях длительного токсикоза на фоне гипертонической болезни II стадии.

Эти данные согласуются с результатами работы Т. М. Османовой (1978), которая указывает на повышение проницаемости стенок фетальных сосудов головного мозга в сроке 36 нед беременности.

На этапе 38—40 нед при физиологическом течении беременности отмечается максимальный подъем нейросекреторной активности во всех отделах ГНС.

В условиях недлительного действия патологического фактора имеет место еще большее усиление функциональной активности гипоталамуса. Количество дегенеративных элементов при этом увеличивается: в нейросекреторной «дорожке» — 12 %, в супраоптическом ядре — до 10 %, в паравентрикулярном ядре — до 10 %. Однако их меньше, чем на предыдущем этапе, что говорит о дальнейшем повышении устойчивости ГНС к гипоксическим факторам. В ответ на потерю части нейросекреторных клеток в эпендиме, окружающей III желудочек, усили-

вается кариокинетическая активность ее клеток, а в субэпендимной зоне и в самих ядрах появляются «молодые» формы нейросекреторных клеток.

Эти компенсаторные реакции, так же как и гетеротопия нейросекреторных клеток, выражены в значительно меньшей степени, чем на более ранних ступенях развития. Так, митотический индекс в возрасте 40 нед повышается не более чем на 10 % от исходного, а число «молодых» нейросекреторных клеток составляет 4—5 %. Это меньше, чем количество дегенеративных элементов. Следовательно, даже недлительное действие

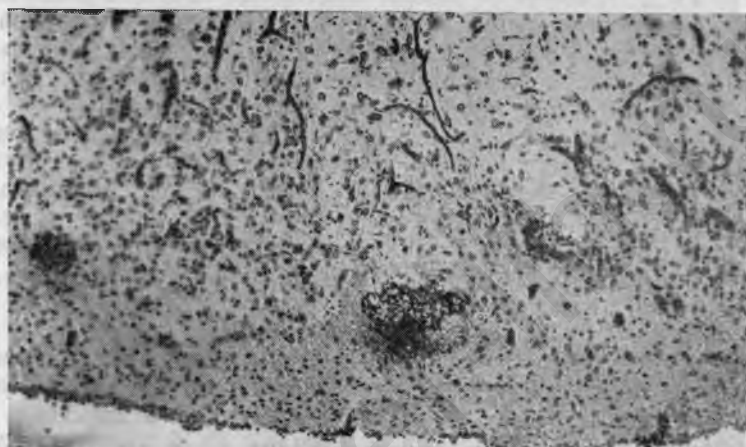


Рис. 42. Срез гипоталамуса 36-недельного плода.

Кровоизлияния в области супраоптического ядра. Беременность осложнилась длительно текущим поздним токсикозом на фоне гипертонической болезни II ст.

Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 80.

повреждающего фактора приводит в конце беременности к невозвратимым потерям в количественном составе нейросекреторных клеток.

О созревании компенсаторных реакций говорят также уменьшение числа двуядерных клеток (в сроки 40 нед — до 2—3 %) и сокращение прироста величины нейронов.

Непродолжительное воздействие патологического фактора ведет к резкому уменьшению общего количества нейросекреторного вещества во всех отделах системы.

Повышение функциональной активности отмечается у 80 % нейросекреторных клеток в нейросекреторной «дорожке», у 75 % нейронов — в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах.

Полного разрушения цитоплазмы вследствие освобождения нейросекреторной клетки от нейросекрета, как и агломерации

нейросекреторного вещества в клетках, в этот период развития почти не наблюдается, что говорит о созревании внутриклеточных и внутритканевых структур. В нейрогипофизе наблюдается резкое уменьшение гомориположительных гранул. В задней главной части количество нейросекреторного вещества снижается до 0,5—1 балла. Длительное воздействие патологического фактора приводит к тяжелым дегенеративным изменениям в ГГНС. Довольно часто они проявляются появлением в нейросекреторных клетках ложных вакуолей (вследствие распада нейросекреторных масс), нерезкостью кариолеммы, базофилий ядра (рис. 43). Число нейросекреторных клеток на единицу площади значительно меньше нормы. Однако дистрофические и дегенеративные изменения выражены в меньшей степени, чем на предыдущих этапах. Количество дегенеративных элементов в нейросекреторной «дорожке» составило 25 %, в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах — 20 %. Со стороны нейрогипофиза отмечается повышение устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов. Тяжелые поражения с массивным пикнозом ядер питуицитов и нарушением структурности паренхимы железы встречаются только в далеко зашедших случаях (рис. 44).

Чаще отмечаются резкое снижение количества нейросекрета — до 0,5 баллов, его умеренная гомогенизация, отек паренхимы, частичный пикноз ядер питуицитов, выраженная гиперемия капилляров. Остатки нейросекреторного вещества располагаются обычно в виде тонких полосок на границе с промежуточной долей гипофиза и в области дорсальной поверхности нейрогипофиза, т. е. в местах наибольшего скопления сосудов, что говорит об активном поступлении нейросекрета в общий кровоток.

Имеются периоды, когда чувствительность нейросекреторных клеток к гипоксии повышается. К таким периодам можно отнести следующие: 1) 5—16 нед — время закладки, обособления ядер, высокой митотической активности клеток матрикса и становления нейросекреции; 2) 20—25 нед — период повышения функциональной активности нейросекреторных клеток и увеличения митотической активности в эпендимной выстилке III желудочка; 3) 32—34 нед — период второго усиления секреторобразования в ГГНС, активного выведения нейросекреторного вещества в кровяное русло, а также повышения митотической активности в эпендиме. Воздействие повреждающего фактора в эти периоды приводит к особенно значительным изменениям в ГГНС. Причем, чем раньше начинается патологическое воздействие, тем серьезнее оказываются нарушения в развитии гипоталамуса, вплоть до образования эмбриональных опухолей.

Изучение характера изменений функционального состояния ГГНС плода (в период развития 20—40 нед), в зависимости

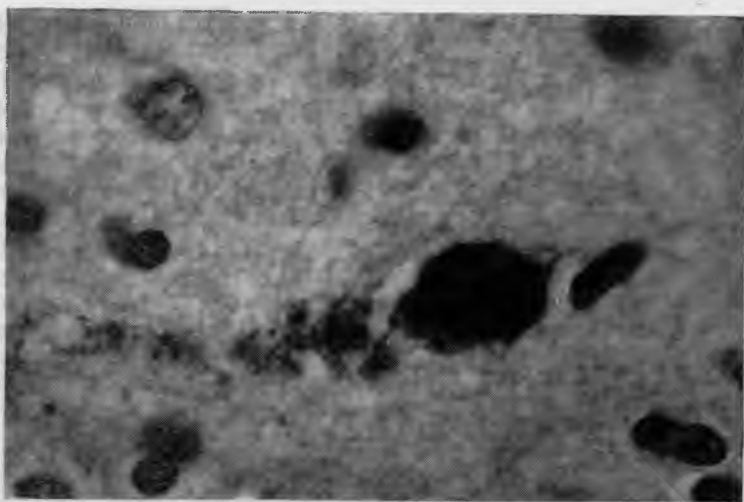


Рис. 43. Срез гипоталамуса 40-недельного плода.

Паравентрикулярное ядро. Ложные вакуоли в нейросекреторных клетках. Беременность осложнилась длительно текущим поздним токсикозом на фоне хронического гломерулонефрита. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 1300.

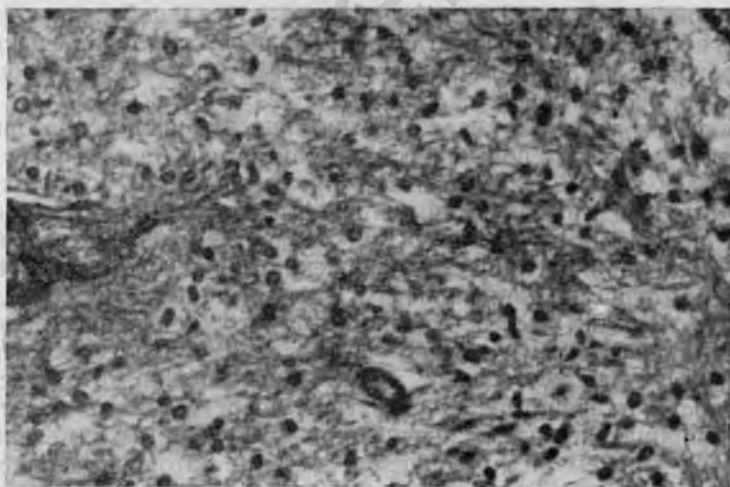


Рис. 44. Срез нейрогипофиза 40-недельного плода.

Массовый пикноз ядер питуицитов, гомогенизация нейросекреторного вещества. Беременность осложнилась длительно текущим поздним токсикозом на фоне хронического гломерулонефрита. Окраска паральдегид-фуксином по Гомори — Габу. Ув. 320.

от длительности действия повреждающего фактора, позволило нам условно выделить два типа реакции. Недлительное действие патологического фактора приводит к повышению функциональной активности всех отделов ГГНС плода. Секреторная активность ядер при этом отличается абсолютным преобладанием числа нейросекреторных клеток, находящихся в состоянии функционального напряжения (табл. 7).

Таблица 7

Содержание нейросекреторных клеток с высокой функциональной активностью в контрольной и обследуемой (недлительное действие патологического фактора) группах

Срок беременности, нед	Контрольная группа, %			Обследуемая группа, %		
	Дорожка супраоптического ядра	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро	Дорожка супраоптического ядра	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро
20—25	35	30	20	70	65	45
26—31	15	10	10	60	55	40
32—34	40	35	40	75	70	60
35—37	25	20	15	65	60	40
38—40	50	40	40	80	75	75

Из табл. 7 видно, что количество нейросекреторных клеток с высокой функциональной активностью в обеих группах возрастает в сроки 20—25, 32—34, 38—40 нед, что отражает усиление секретообразования и активное выведение нейросекреторного вещества в кровеносное русло.

Цитологические изменения в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер при недлительном действии патологического фактора характеризуются резким уменьшением количества гомориположительных гранул и вакуолизацией цитоплазмы. Кариометрия показала, что в условиях недлительного действия повреждающего агента происходит значительное увеличение ($p < 0,001$) как площади сечения перикарионов нейросекреторных клеток (рис. 45), так и объемов их ядер (рис. 46). Активизация функции нейрогипофиза выражается значительным уменьшением содержания нейросекреторного вещества в задней главной части (рис. 47). Эти морфологические изменения свидетельствуют о выбросе в общий кровоток большого количества содержащихся в нейросекрете висцеротропных (адаптивных) нейрогормонов. С усилением функциональной активности ГГНС плода резко возрастает количество дегенеративных клеток (рис. 48). С возрастом количество дегенеративных элементов уменьшается, что говорит о повышении устойчивости ГГНС к воздействию стрессовых раздражителей. В результате длительного воздействия патологического фактора происхо-

дит гибель нейросекреторных клеток. Причем компенсаторных реакций со стороны ГГНС плода почти не наблюдается.

На рис. 49 представлена возрастная динамика митотической активности клеток эндимы. Если при непродолжительном воз-

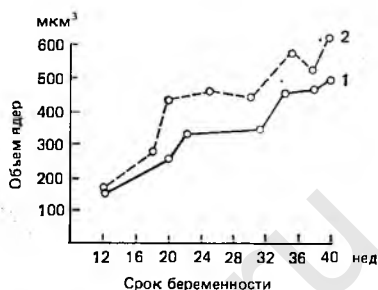
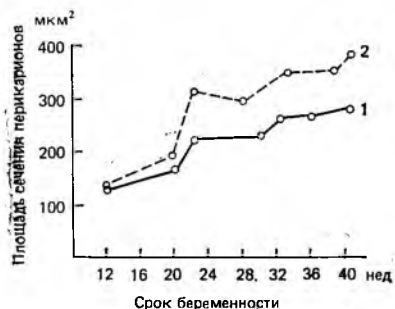


Рис. 45. Изменение площади сечения перикарионов нейросекреторных клеток в супраоптическом ядре у плодов контрольной и исследуемой групп (в возрастном аспекте).

1 — контрольная группа; 2 — исследуемая группа (недлительное действие патологического фактора).

Рис. 46. Изменение объема ядер нейросекреторных клеток в супраоптическом ядре у плодов контрольной и исследуемой групп (в возрастном аспекте).

1 — контрольная группа; 2 — исследуемая группа (недлительное действие патологического фактора).

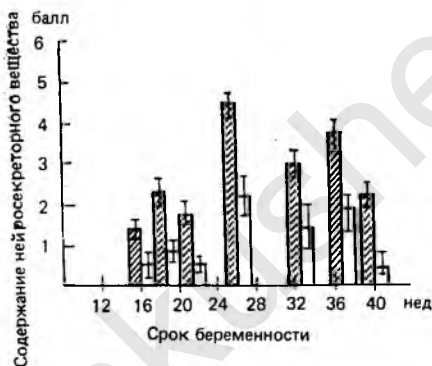


Рис. 47. Содержание нейросекреторного вещества в нейрогипофизе плодов контрольной и исследуемой групп (в возрастном аспекте).

Заштрихованные столбики — контрольная группа. Незаштрихованные столбики — исследуемая группа (недлительное действие патологического фактора).



Рис. 48. Количество дегенеративных клеток в супраоптическом ядре у плодов контрольной и исследуемой групп (в возрастном аспекте).

1 — контрольная группа; 2 — исследуемая группа (недлительное действие патологического фактора); 3 — исследуемая группа (длительное действие патологического фактора).

действию патологического агента кариокинетическая активность усиливается, то при длительном действии происходит резкое ее снижение или она полностью подавляется. Во всех отделах нейрогипофиза нейросекрет либо отсутствует полностью, либо

обнаруживается в виде единичных скоплений гомориположительных гранул вокруг капилляров.

Все эти явления в своей совокупности свидетельствуют о тяжелом поражении ГГНС, дезорганизации процессов дифференцировки и становления нейросекреторной функции клеток, которые происходят в условиях длительного воздействия патологического фактора. Тазовое предлежание (как повреждающий фактор) нами выделено особо, так как известно, что перинатальная смертность и заболеваемость детей, родившихся в тазовом предлежании, отмечаются в 3—5 раз чаще, чем в головном, а при дальнейшем развитии у таких детей довольно часто обнаруживается психоневрологическая патология [Чернуха Е. А., 1980].

При изучении гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы [Рассохин А. В., 1982] установлено, что при тазовом предлежании плода наблюдаются значительные цитоморфологические нарушения в нейросекреторных ядрах гипоталамуса.

Для изучения были взяты гипоталамусы плодов, родившихся в тазовом предлежании в возрасте от 28 до 40 нед. Контрольную группу составили гипоталамусы от плодов, родившихся в головном предлежании на тех же сроках беременности. У женщин обеих групп осложнений во время беременности не отмечено. Все дети (23) погибли интранатально или сразу после родов вследствие острой асфиксии (задержка последующей головки при тазовом предлежании, обвитие пуповины вокруг шеи, выпадение пуповины и т. д.). Изменения в гипоталамических ядрах при тазовом предлежании плода оказались однотипными для всех изучаемых сроков беременности (28—40 нед). Характерными являются повышение функциональной активности нейросекреторных клеток и наличие кровоизлияний в ядрах. Степень выраженности патологических изменений выше на этапах развития 32—34 нед, т. е. когда даже в контроле отмечается напряженность нейросекреторных процессов. Общее число клеток в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, содержавших нейросекрет, значительно меньше, чем в контроле. Часть клеток освобождается от нейросекрета с полным разрушением цитоплазмы, вслед за которым следует пикноз ядра.

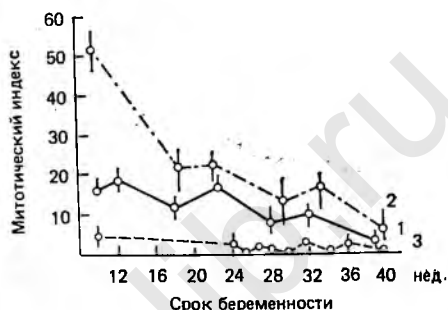


Рис. 49. Возрастная динамика митотического индекса в эпендимной выстилке III желудочка в контрольной и обследуемой группах.

1 — контрольная группа; 2 — обследуемая группа (недлительное действие патологического фактора); 3 — обследуемая группа (длительное действие патологического фактора).

Общее количество дегенеративных клеток, по сравнению с контролем, значительно увеличивается (табл. 8).

Таблица 8

Содержание дегенеративных клеток (ДК) в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах при головном и тазовом предлежании плода

Срок беременности, нед	Содержание ДК, %			
	Головное предлежание		Тазовое предлежание	
	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро
28—31	—	—	12	9
32—34	2	1	18	14
35—37	3	1	13	11
38—40	5	2	10	8

Из табл. 8 видно, что с возрастом количество дегенеративных клеток при тазовом предлежании уменьшается, что связано, по-видимому, с совершенствованием внутриклеточных и внутриклеточных систем гипоталамуса. Увеличение количества дегенеративных элементов на этапе 32—34 нед беременности, вероятно, связано с высоким исходным уровнем функционирования нейросекреторных клеток в этот период. Повышение функциональной активности этих клеток при тазовом предлежании отражается на секреторной формуле гипоталамических ядер. При этом увеличивается количество нейронов, находящихся в состоянии функционального напряжения (табл. 9).

Таблица 9

Процентное содержание нейросекреторных клеток с высокой функциональной активностью при головном и тазовом предлежании плода

Срок беременности, нед	Предлежание			
	Головное		Тазовое	
	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро	Супраоптическое ядро	Паравентрикулярное ядро
28—31	10	8	55	40
32—34	35	30	70	60
35—37	20	15	55	50
38—40	45	40	75	75

Повышение функциональной активности нейросекреторных клеток при тазовом предлежании приводит к увеличению числа дегенеративных клеток в ядрах, так как дегенерация явля-

ется завершающей стадией жизненного цикла нейросекреторных клеток. Со стороны сосудистой сети при тазовом предлежании плода отмечаются гиперемия, перикапиллярный отек, функциональные нарушения. Характерным является наличие кровоизлияний в гипоталамических ядрах. Они обнаружены нами в 60 % случаев — чаще в супраоптическом ядре.

Наличие кровоизлияний в гипоталамических ядрах может не только вызвать нарушения функциональных систем плода, но и привести к его гибели, так как гипоталамус является жизненно важным органом. Полученные данные свидетельствуют о том, что при тазовом предлежании плода количество нейросекрета, поступающего в кровоток, резко возрастает. Увеличение физиологических концентраций нейрогормонов (окситоцина и вазопрессина), содержащихся в нейросекрете, может привести к нарушению интра- и постнатальной адаптации плода при тазовом предлежании. Так, увеличение окситоцина в крови может вызвать спазм сосудов пуповины, плаценты и привести к гипоксии плода. Увеличение концентрации вазопрессина в крови плода может вызвать судороги, гипонатриемию, олигурию, отек мозга, гиподинамию, нарушение сердечно-сосудистых реакций, терморегуляции. Представленные данные должны учитываться для правильной оценки состояния плода, родившегося в тазовом предлежании.

Влияние пола плода на развитие ГГНС. Дифференцированное изучение ГГНС с учетом пола плода при осложненном течении беременности показало, что действие повреждающих факторов приводит к меньшим дегенеративным и дистрофическим изменениям в нейросекреторных центрах плодов женского пола. При карิโอметрии выявлено, что недлительное воздействие патологического агента вызывает у них меньший прирост площади сечения перикарионов и объема ядер.

Дегенеративных клеток у плодов женского пола на 10—20 % меньше, чем у плодов мужского пола. Сказанное свидетельствует о том, что ГГНС плодов женского пола более устойчива к факторам гипоксии, чем ГГНС плодов мужского пола.

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ НЕЙРОСЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Развитие ГГНС плода происходит неравномерно. Гетерохрония в формировании различных отделов ГГНС объясняется важнейшей ролью гипофиза в реализации защитно-приспособительных реакций организма. Эти данные согласуются с теори-

ей системогенеза П. К. Анохина, в которой указывается, что развитие организма совершается путем ускоренной и избирательной организации структурных основ именно тех функциональных систем, которые приспособливают его к условиям внешней среды сразу же после рождения. Действительно, как показали многочисленные гистофизиологические исследования [Поленов А. Л., 1980], именно из нейрогипофиза в момент стресса высвобождается в общую циркуляцию значительное количество висцеротропных нейрогормонов — окситоцина и вазопрессина.

Такая реактивность нейрогипофиза, согласно данным нашего исследования, может проявляться при ранних этапах антенатального развития, а именно — с 13 нед беременности, когда формируется первый нейрогормональный отдел ГГНС в области аксовазальных контактов задней доли. Нейросекреторное вещество сначала обнаруживается в нейрогипофизе (на 12-й неделе беременности), а затем в гипоталамических ядрах (на 14-й неделе). Функциональная деятельность нейрона начинается только тогда, когда аксон достигает конечного органа, который он иннервирует. При изучении ГГНС плода нами определено, что прорастание волокон гипоталамо-гипофизарного тракта в нейрогипофиз происходит на 11—12-й неделе развития и одновременно начинают выявляться мельчайшие гранулы нейросекрета. С 16 нед беременности формируется проксимальный нейрогемальный отдел в срединном возвышении, когда здесь начинают обнаруживаться контакты между нейросекреторными окончаниями, содержащими нейросекрет, и капиллярами первичной сети портальной системы гипофиза. Следовательно, если с 13 нед развития пептидные нейрогормоны, содержащиеся в нейросекрете, способны поступать в общий кровоток и регулировать функцию висцеральных органов (висцеротропный эффект) то с 16 нед беременности они могут оказывать свое влияние на переднюю долю гипофиза (гипофизотропный эффект).

С возрастом происходит значительное увеличение активной рабочей поверхности аксовазальных контактов, что, вероятно, способствует поступлению значительных порций нейрогормонов в кровоток.

Аксоденарные контакты между нейросекреторными окончаниями и эпителиальными клетками промежуточной доли гипофиза формируются на этапе 17—19 нед беременности. С этого момента становится возможным участие гипоталамуса в регуляции функции промежуточной доли гипофиза. Известно, что эпителиальные клетки промежуточной доли гипофиза продуцируют меланостимулирующий гормон (МСГ) и АКТГ, которые участвуют в процессах роста плода (МСГ) и защитно-приспособительных реакциях (АКТГ и МСГ). «Скачок» внутриутробного роста, который наблюдается у плода на 19—20-й неделе

развития [Swaab D. et al., 1977], совпадает по времени с усиленным образованием аксоаденарных контактов в гипофизе. Поэтому можно предположить, что ГНС в этот период, стимулируя выработку МСГ, может влиять на процессы роста плода. При дальнейшем развитии, параллельно ослаблению аксоаденарных контактов в нейрогипофизе, падает и процент прироста массы тела плода. Середина пренатального развития (20—25 нед) является критическим периодом развития для ГНС.

Нейросекреторная активность ГНС плода в антенатальном онтогенезе имеет волнообразный характер. Период 26—31 нед беременности — срок максимального содержания нейросекреторного вещества в нейрогипофизе. Первый пик нейросекреции (20—25 нед) можно объяснить формированием прямых «коротких» связей между гипоталамусом и гипофизом. Второй пик (32—34 нед), возможно, происходит вследствие установления тесных внутритканевых связей между нейросекреторными клетками и элементами нейроглии, а также снижения чувствительности к нейрогормонам в клетках органов-мишеней.

С 32 нед беременности в нейросекреторных ядрах плода начинают появляться дегенеративные клетки, которые являются результатом высокой функциональной активности НСК и определяют завершающую стадию жизненного цикла нейрона.

Дифференцированное изучение ГНС с учетом пола плода при физиологическом течении беременности показало, что закономерности в развитии нейросекреторных центров у обоих полов примерно одинаковые.

Следует отметить более раннее появление нейросекреторного вещества (на 11—12-й неделе развития) в нейрогипофизе плодов женского пола и опережающее наступление у них пиков функциональной активности — в 18 и 31 нед против 20—32 нед у плодов мужского пола.

Таким образом, развитие ГНС в антенатальном онтогенезе человека в условиях неосложненного течения беременности носит характер строгой закономерности. Физиологические параметры фетальной нейросекреции уже внутриутробно обеспечивают высокий уровень защитно-приспособительных реакций и способствуют адаптации организма плода в процессе родового акта и сразу после рождения. В связи с этим плод может без особых последствий перенести различные затруднения в родах приспособиться к измененным условиям среды в острой фазе адаптации.

Осложненное течение беременности приводит к различным отклонениям в развитии ГНС плода. Фетальная ГНС начиная с ранних сроков беременности реагирует на различные раздражители, исходящие из окружающей среды. С возрастом устойчивость нейросекреторных центров к воздействию стрессовых агентов возрастает. Однако имеются критические периоды развития ГНС, когда чувствительность клеток к гипоксии

повышается. Такими периодами являются сроки 5—16, 20—25 и 32—34 нед беременности. Воздействие повреждающего фактора в эти периоды приводит к особенно значительным изменениям в ГГНС, причем, чем раньше начинается патологическое воздействие, тем серьезнее оказываются нарушения в развитии гипоталамуса, вплоть до образования эмбриональных опухолей.

Извращенному патологическому развитию диэнцефальной области в ранние сроки беременности способствуют усиленная митотическая активность матричных клеток (в период внутриутробного развития нейроны мозга человека образуются со скоростью сотен тысяч в минуту) и активная их миграция. До 15—16 нед развития нарушения в основном носят морфологический характер.

При дальнейшем развитии (17—40 нед) воздействие повреждающего фактора в первую очередь отражается на функциональном состоянии ГГНС. Однако реактивность ГГНС плода резко отличается от реактивности взрослого организма. А. Л. Поленов (1980), основываясь на большом экспериментальном материале, выделяет следующие стадии ответа ГГНС на стресс у взрослых особей: тревоги, резистентности и глубокого угнетения. Согласно полученным данным, можно полагать, что стадия резистентности у плода отсутствует, а вслед за стадией тревоги наступает угнетение функциональной активности ГГНС.

В условиях напряжения функциональных систем плода степень изменения активности ГГНС зависит в первую очередь от продолжительности действия патологического агента и возраста плода. Так, на ранних этапах становления функциональной активности ГГНС (13—19 нед) даже недлительное раздражение может привести к задержке появления нейросекрета в нейрогипофизе на 2—3 нед и выраженным морфологическим нарушениям. А если нейросекреторное вещество уже имеется в нейрогипофизе и нейросекреторных клетках, то легко нарушается механизм его выведения. В зависимости от длительности действия повреждающего фактора можно выделить два типа реакций: а) недлительное действие — приводит к повышению функциональной активности всех отделов ГГНС плода; б) длительное действие — приводит к дезорганизации и угнетению нейросекреторных процессов (отставание в развитии нейросекреторных формаций может достигать 3—4 нед и даже больше).

В результате длительного воздействия патологического фактора происходит гибель 20—40 % (в зависимости от срока беременности) нейросекреторных клеток, причем компенсаторных реакций со стороны ГГНС плода почти не наблюдается.

Все эти явления свидетельствуют о тяжелом поражении ГГНС. Установлено, что у плодов женского пола действие по-

вреждающих факторов приводит к меньшим дегенеративным (на 10—20 %) и дистрофическим изменениям в нейросекреторных центрах, чем у плодов мужского пола.

Клиническое значение представленных данных определяет той важной ролью, которую ГГНС играет в жизнедеятельности человека и процессах его адаптации к меняющимся условиям среды.

В настоящее время известны десятки гипоталамических синдромов, которые встречаются у новорожденных, детей и подростков. Важнейшими из них являются синдромы Иценко — Кушинга, болезнь Бабинского — Фрелиха, синдром Лоренса — Муна — Бидля, преждевременное половое созревание, ювенильные кровотечения, церебральный нанизм, несахарный диабет, вегетативно-сосудистые расстройства.

В то же время исследуются новые гипоталамические симптомокомплексы [Лурье Г. А., 1979; Черемных А. А., 1979], однако патогенез большинства из них остается малоизученным. Большинство этих заболеваний являются врожденными, т. е. они формируются в перинатальном периоде онтогенеза.

Н. Rosseger (1983) рассмотрел вопросы, касающиеся развития энцефалопатии у новорожденных вследствие тяжелой внутриутробной гипоксии. Автор указывает, что длительный и выраженный дефицит кислорода в родах сопровождается в организме плода увеличением притока крови к головному мозгу с последующим развитием его генерализованного отека и повышением внутричерепного давления. Создаются условия для глубоких повреждений клеток мозга гипоксически-ишемического характера, приводящих к смерти или развитию энцефалопатии. Автор отмечает, что лечение должно быть направлено на коррекцию метаболических изменений, снижение потребления кислорода тканями мозга, для чего целесообразно применить барбитураты, на ликвидацию отека мозга (применение стероидов), восстановление кровотока и нормальной оксигенации головного мозга.

Результаты нашей работы подтверждают значительную роль различных экзогенных патологических агентов в этиологии и патогенезе гипоталамических расстройств.

Как многообразны морфофункциональные нарушения в ГГНС плодов при воздействии различных раздражителей, так, по-видимому, многочисленны и клинические симптомы, которые могут возникнуть у плода и новорожденного. Выраженность тех или иных симптомов будет зависеть от возраста плода, силы и длительности воздействия повреждающего фактора. Так, если патологический агент начинает действовать на ранних этапах развития эмбриона и действие его оказывается длительным, то иногда это приводит к формированию кист и опухолей, исходящих из гипоталамической области, которые при дальнейшем развитии дадут свою характерную клиническую картину.

Как отмечено выше, в условиях недлительного действия повреждающего фактора происходит повышение функциональной активности ГГНС плода. Параллельно возрастает и выброс в общий кровоток висцеротропных нейрогормонов, которые содержатся в нейросекрете. Важнейшими нейрогормонами являются окситоцин и вазопрессин. Усиленная продукция окситоцина вызывает сужение сосудов пуповины и плаценты, что, в свою очередь, ведет к гипоксии плода.

Особенно важной в практическом отношении является повышенная продукция вазопрессина. В настоящее время этот вопрос интенсивно изучается. Клинические симптомы, которые вызваны гиперсекрецией вазопрессина, объединены под названием «синдром неадекватной секреции вазопрессина» [Rahson C. et al., 1977]. Синдром неадекватной секреции вазопрессина у новорожденных проявляется развитием судорог, гипонатриемией, олигурией, отеком мозга, гиподинамией и нарушением сердечно-сосудистых реакций. Обычно не все симптомы хорошо выражены, а превалирует один или два.

Ведущими этиологическими факторами (до настоящего времени) в развитии данного синдрома считались различные заболевания новорожденных (менингиты, асфиксия, пневмоторакс и т. д.). Представленные в этой главе данные о влиянии патологического течения беременности на становление функции фетальной ГГНС свидетельствуют о необходимости пересмотра этого положения, так как выявляется важная роль экзогенных повреждающих факторов как этиологических моментов синдрома неадекватной секреции вазопрессина. Клинические наблюдения подтверждают это положение: если у женщины во время беременности отмечаются нефропатия, тяжелое соматическое или инфекционное заболевание, то довольно часто у новорожденных детей имеются симптомы гиперсекреции вазопрессина. По-видимому, гиперсекреция вазопрессина возникает как следствие активизации нейросекреторных центров плода в процессе адаптации организма к внешним воздействиям (универсальный характер ответа ГГНС на действие повреждающего фактора), и вначале клинические симптомы отсутствуют. Однако если повреждающий фактор воздействует довольно длительно (более 3—4 нед), то появляются симптомы «отравления» эндогенным вазопрессином в виде синдрома неадекватной секреции вазопрессина. Усилению клинических проявлений синдрома способствуют такие факторы, как родовой стресс и функциональная перестройка ГГНС новорожденного в острой фазе адаптации, т. е. когда имеются дополнительные стимулы для выброса в кровь вазопрессина.

Патогенез симптомов, сопровождающих гиперсекрецию вазопрессина, довольно сложен. Так, судороги могут быть как центрального происхождения, так и следствием гипогликемического эффекта некоторых гипоталамических полипептидов [Га-

лоян А. А. и др., 1977; Толмасская Э. С. и др., 1980]. Эти данные необходимо учитывать для правильной оценки состояния новорожденного. Если имеются симптомы повышенной продукции вазопрессина, необходимо назначать средства, которые угнетают секрецию этого гормона: клонидин, норэпинефрин, допамин.

При длительном действии повреждающего фактора в ГГНС плода наблюдаются изменения, которые характеризуются дезорганизацией и угнетением нейросекреторных процессов. В таких случаях вследствие гибели 20—40 % нейронов и расстройства кровообращения наступают необратимые изменения в нейросекреторной деятельности гипоталамуса. Гипоталамус является жизненно важным органом. Истощение нейросекреторных процессов и дистрофические изменения в гипоталамических центрах могут привести к гибели плода во время беременности или сразу после рождения — в острой фазе адаптации. Он может не перенести даже физиологические протекающий родовой акт, так как центральный орган, регулирующий адаптационную деятельность, — гипоталамус — почти не функционирует.

При значительных нарушениях в ГГНС может развиваться также такое заболевание, как несахарный диабет. Вследствие уменьшения секреции вазопрессина развивается полиурия. Выведение из организма большого количества воды и снижение осмотического давления плазмы крови (антидиуретический гормон тормозит реабсорбцию натрия и хлоридов) вызывает раздражение «центра жажды» в гипоталамусе и развитие полидипсии.

В более «легких» случаях результатом длительного воздействия повреждающего фактора могут быть расстройства адаптационной деятельности у новорожденного, гиподинамия, гипотония, судороги, эксикоз в постнатальном периоде и гипоталамо-гипофизарная недостаточность при дальнейшем развитии. Судороги при этом могут быть как центрального происхождения, так и следствием гипогликемии. Гипогликемия в данном случае является результатом угнетения продукции кортиколиберина, который через АКТГ стимулирует процессы гликонеогенеза [Хауликэ И., 1978].

Изучение морфофункциональных характеристик ГГНС плода с учетом особенностей течения беременности диктует необходимость дифференцированного подхода при оценке состояния новорожденного. Одинаковые симптомы (судороги и т. д.) могут иметь различный патогенез, поэтому лечение их будет также различным и даже противоположным: в случаях гиперсекреции вазопрессина необходимо тормозить его выработку, а при гипоталамо-гипофизарной недостаточности следует вводить экзогенный вазопрессин. Лечение должно быть назначено своевременно, так как ребенок может родиться с хорошей оценкой по шкале Апгар, но вследствие расстройства

компенсаторно-приспособительных реакций погибнуть в острой фазе адаптации.

Таким образом, основным фактором при дифференцированном подходе к оценке состояния новорожденного является длительность воздействия повреждающего агента.

Важной в практическом отношении является первичная профилантика гипоталамических расстройств у плода и новорожденного. Знание критических периодов развития гипоталамуса (5—16, 20—25, 32—34 нед беременности) диктует необходимость введения с профилактической целью в рацион беременных именно в эти сроки препаратов, способствующих правильному формированию гипоталамуса и центральной нервной системы (фосфорсодержащие препараты, тиамин, пиридоксин). При патологическом течении беременности эти препараты необходимо применять с лечебной целью. При отсутствии возможности ликвидировать или уменьшить влияние повреждающего фактора целесообразно досрочное родоразрешение. Досрочное родоразрешение с учетом длительности действия повреждающего фактора следует рассматривать как реальную возможность для снижения перинатальной смертности, а также перинатальной заболеваемости (в том числе и гипоталамических расстройств).

Дети, подвергавшиеся в антенатальном периоде длительному воздействию повреждающих факторов или родившиеся в тазовом предлежании, должны тщательно обследоваться невропатологом и находиться под специальным диспансерным наблюдением с целью своевременного выявления дизэнцефальной патологии.

ГЛАВА 3

ШИШКОВИДНОЕ ТЕЛО

Кровоснабжение эпифиза осуществляется ветвями передней, средней и задней мозговых артерий. На поверхности четверохолмия вокруг эпифиза образуется густая артериальная сеть, от которой в толщу железы проникают от 6 до 10 ветвей. Вены эпифиза относятся к системе большой вены мозга (вены Галена). Одна часть крови, оттекающей от органа, попадает в систему большой вены мозга, а другая — в сосудистое сплетение III желудочка. Венозная система эпифиза хорошо изучена. Все вены, широко анастомозируя между собой, сливаются и на расстоянии 2 см от верхушки железы вливаются в общую вену шишковидной железы, впадающую в большую вену мозга.

Таким образом, благодаря анастомозам между сосудами эпифиза окружен венозной сетью. Особенностью кровотока эпифиза является его большая скорость, только в почках кровотока

интенсивнее, чем в эпифизе. Кроме того, у него отсутствует гематоэнцефалический барьер. При введении в кровь витальных красок они окрашивают эпифиз, нейрогипофиз, сосудистые сплетения III желудочка и не проникают в остальные части нервной системы.

Результаты исследований иннервации шишковидной железы указывают на относительную бедность нейрональных контактов эпифиза с ЦНС. Есть доказательства тесной связи эпифиза с симпатической нервной системой. Непосредственно в паренхиме эпифиза оканчиваются аксоны симпатических нейронов, располагающихся в верхних шейных ганглиях. Средняя масса эпифиза новорожденных детей — 0,008 г. Сразу после рождения масса его уменьшается, а затем непрерывно нарастает и с 10—14 лет остается стабильной (0,118 г).

Размеры железы также заметно варьируют: у новорожденных $2,6 \times 2,3 \times 1,7$ мм, в возрасте 10 лет — $6 \times 5, 5 \times 4$ мм. После 20 лет размеры достигают $7,3 \times 5,8 \times 4,4$ мм и стабилизируются. Относительные размеры и масса эпифиза у детей больше, чем у взрослых. Масса железы может существенно увеличиваться в результате отложения «мозгового песка» и образования кист. Мозговой песок (*acervulus cerebri*), или песочное тело, состоит из органической основы — коллоида, пронизанного кальция и магния карбонатом или сульфатом. Первые признаки обызвествления появляются в 8—10 лет [Жуковский М. А., 1983].

Эмбриогенез. Зачатки эпифиза появляются на 6—7-й неделе внутриутробного периода и представляют собой выпячивание крыши промежуточного мозга. Покровная пластинка промежуточного мозга представлена тонким слоем эпендимы, который вместе со средним мозгом и соответствующими сосудами образует крышу III желудочка. В результате выпячивания этой пластинки в полость III желудочка и ее расчленения образуется сосудистое сплетение — *plexus chorioideus ventriculi tertii*.

В задней части крыши промежуточного мозга (между спайкой поводков — *commissura habenularum* — и хвостовой спайкой — *commissura caudalis*) возникает малый пальцевидный выступ — это и есть закладка шишковидного тела — *corpus pineale* [Станек И., 1977]. Впереди выпячивания располагается клеточная масса спонгиобластов, называемая передним зачатком эпифиза.

В срок 13 нед можно идентифицировать поводки эпифиза и связывающую их комиссуру. В дальнейшем края эпифизарного выпячивания срастаются, формируется замкнутая полость — пинеальный желудочек, стенки которого постепенно утолщаются [Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976]. Передняя доля эпифиза, образующаяся за счет выселения и пролиферации клеток эпендимной выстилки передней стенки эпифизарной

бухты, оказывается сформированной раньше задней доли, образующейся из задней стенки бухты. В середине беременности передняя и задняя доли сливаются. В частности, утолщение задней доли приводит либо к полному исчезновению полости, либо к оставлению на ее месте трубочек, розеток.

В результате разнонаправленных перемещений и взаимопроникновений спонгиобластов (астроглии, олигодендроглии, эпендимы субкомиссурального органа) формируется своеобразная пинеальная ткань, в которую позднее с сосудами проникает и микроглия.

Ко второй половине внутриутробного развития эпифиз представляется вполне сформированным органом. Объем цитоплазмы клеток увеличивается, и соответственно регистрируется разрежение ядер. Для этого срока развития характерен выраженный полиморфизм ядер.

В середине беременности эпифиз проходит «стадию бурого пигмента», когда вокруг скоплений пигмента располагаются в виде розеток пинеальные клетки, что придает органу вид железистой структуры.

Эта стадия развития фетального эпифиза напоминает о филогенетической близости шишковидной железы и оптической системы.

Некоторые исследователи указывают на отставание морфофункциональной дифференцировки пинеальной железы у плодов женского пола.

Фетальный эпифиз является функционирующей железой, причем первые признаки функционирования обнаруживают с 3-го месяца внутриутробной жизни.

С 6-го месяца внутриутробной жизни шишковидная железа усиленно растет за счет размножения глии, которая с этого срока становится преобладающим клеточным элементом. Очаговые глиозы и кисты наблюдаются во всех возрастных группах, но особенно часто — в период физиологической активности, в частности в возрасте 10—40 лет.

Приспособление к восприятию световых раздражений, видимо, — временная функция пинеальных органов. Эта функция в процессе эволюции утрачивается, несмотря на наличие суточных ритмов секреторного процесса. Клетки эпифиза не светочувствительны.

Гистологическое строение. Эпифиз — плотное образование, покрытое соединительнотканной капсулой, от которой отходят перекладки, разделяющие его на неотчетливо выраженные дольки. Различают паренхиму и соединительнотканную строму. Паренхима эпифиза состоит из плотно прилегающих одна к другой клеток. Соединительная ткань образует прослойки, по которым ветвятся кровеносные сосуды.

В цитоплазме главных клеток эпифиза содержатся мельчайшие эозинофильные и базофильные гранулы, а также липиды

и пигментные включения. Доказано наличие в шишковидной железе нервных клеток. В средней части долек располагаются преимущественно светлые пинеалоциты больших размеров, а на периферии — темные, с уплотненными ядрами, ацидофильными и базофильными гранулами в протоплазме.

Клетки меньшего размера имеют отростки протоплазмы, которые заканчиваются булавоподобными утолщениями, располагающимися вблизи кровеносных сосудов и в толще паренхимы.

Благодаря интенсивному изучению эпифиза с помощью электронной микроскопии в пинеалоцитах обнаружены развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум и пластинчатый комплекс — аппарат Гольджи (*apparatus reticularis intergnus*), что указывает на способность этих клеток к синтезу и выделению секреторного продукта. На мембранах эндоплазматической сети, а также в гиалоплазме в большом количестве обнаружены рибосомы. Митохондрии неправильной формы располагаются в цитоплазме, и особенно в отростках пинеалоцитов.

При электронно-микроскопическом изучении капилляров эпифиза в их стенках найдены поры (фенестрированный эндотелий), что характерно для инкреторных желез.

Гистологическое строение эпифиза у новорожденных и у детей раннего возраста отличается от его строения у взрослого. Для новорожденных и детей раннего возраста характерен целлюлярный тип строения эпифиза, т. е. без четких перегородок; ядра пинеалоцитов имеют обычно овальную форму, резко контурированные хроматиновые зерна расположены преимущественно по периферии ядра. Строма состоит из коллагеновых, эластичных и аргирофильных волокон, а также клеточных элементов. Реже встречаются альвеолярный и трабекулярный тип строения железы.

Физиология эпифиза. Наличие в пинеалоцитах синаптических пузырьков, возможно, свидетельствует о способности клеток к депонированию и выделению нейрогормонов (Е. И. Чазов, В. А. Исаченков). Известно, что в оценке способности клеток к специфической активности большое значение придается содержанию в них ферментов, участвующих во внутриклеточном обмене, а также проявлению клеточных функций. В цитоплазме пинеалоцитов обнаружены, кроме щелочной фосфатазы, ферментные системы (лейцинаминопептидаза и катепсин С), необходимые для расщепления белковых молекул на свободные аминокислоты.

Об активности обменных процессов в клетках эпифиза свидетельствуют и наблюдения за поглощением им радиоактивных веществ.

С помощью исследований последних лет установлено, что эпифиз является метаболически активным органом. В его ткани

обнаруживаются биогенные амины и ферменты, катализирующие процессы синтеза и инактивации этих соединений. Рядом исследователей установлено, что в эпифизе происходит интенсивный обмен липидов, белков, фосфора и нуклеиновых кислот. Из веществ, обнаруженных в шишковидной железе, наибольший интерес представляют: серотонин, мелатонин, норадреналин, адреногломерулотропин.

Серотонин — вещество, обладающее широким спектром биологического действия, которое особенно выражено в отношении тонуса сосудов, матки, проницаемости сосудистой стенки, регуляции почечного кровотока и в процессах нервной деятельности. Для серотонина характерно стимулирующее действие на органы, содержащие гладкую мускулатуру.

Подобно мелатонину концентрация серотонина в эпифизе подвержена суточным колебаниям. Она зависит от условий освещенности окружающей среды и нервных стимулов. Максимум содержания определяется в полдень, минимум — в полночь [Wurtman R. et al., 1978]. Считают, что ритм изменения содержания серотонина в эпифизе является эндогенным, а влияния внешней среды лишь его синхронизируют.

Мелатонин — специфический гормон шишковидного тела. Мелатонин является производным серотонина. Инактивация серотонина в эпифизе происходит несколькими путями, причем один из них — ацетилирование — является промежуточным этапом в процессе синтеза мелатонина.

Образующийся ацетилсеротонин подвергается метилированию с образованием мелатонина. Реакция происходит при участии гидроксиндол-0-метилтрансферазы — уникального фермента шишковидной железы, не обнаруженного ни в каких других органах или отделах мозга.

Активность фермента в эпифизе одинакова у лиц разного возраста, что противоречит мнению об угасании функции эпифиза с возрастом. Биосинтез мелатонина в эпифизе осуществляется следующим путем: триптофан-5-гидроксириптофан → 5-гидроксириптамин → N-ацетилсеротонин → мелатонин (схема 3).

Мелатонин обнаруживается, кроме эпифиза, в гипоталамусе, периферических нервах, корешках спинальных нервов человека, обезьяны и крупного рогатого скота. Синтез этого вещества осуществляется только в эпифизе при участии специфического эпифизарного фермента — гидроксиндол-0-метилтрансферазы. Мелатонин обуславливает осветление окраски меланофоров, т. е. является антагонистом меланоцитстимулирующего гормона гипофиза.

Установлено, что свет служит одним из регуляторов синтеза мелатонина. Получая информацию об освещении через орган зрения, эпифиз участвует в механизме биологических часов. Мелатонин проникает через гематоэнцефалический барьер и концентрируется в различных органах и тканях, причем наибо-

лее высока его концентрация в надпочечниках, яичниках, глазах, гипоталамусе.

В шишковидном теле плода постоянно обнаруживается вазотоцин, имеющий сходство с окситоцином и вазопрессином. Он участвует в регуляции осмотического давления. Вазотоцин синтезируется в культуре пинеальной ткани [Silman R. et al., 1977].

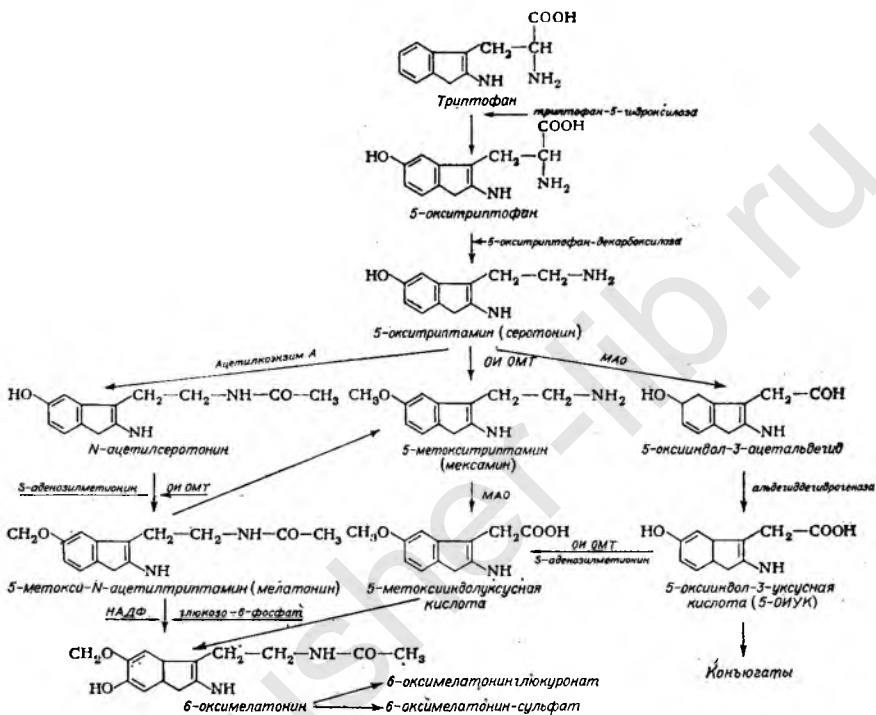


Схема 3. Схема биосинтеза и биотрансформации серотонина и мелатонина в организме [Хелимский А. М., 1969].

Мелатонин и ряд пептидных веществ, включая аргинин-вазотоцин, также вырабатываемые эпифизом, обладают антигонадотропным свойством. Мелатонин, в частности, блокирует образование в гипоталамусе люлиберина.

Адреногломерулотропин является продуктом восстановления мелатонина. При определении его фармакологических свойств обнаружена альдостеронстимулирующая активность.

Взаимоотношение эпифиза с эндокринными железами. Экспериментальными исследованиями установлено, что эпифиз активно влияет на образование и секрецию большинства тропных гормонов гипофиза, в первую очередь гонадотропинов. Удаление эпифиза усиливает образование в гипофизе фолликулостимулирующего и лактогенного гормонов. В настоя-

щее время из эпифиза выделено несколько факторов, обладающих антигонадотропными свойствами. Полагают, что тормозящее действие эпифиза на гонады включает три направления: угнетение нейросекреторных паравентрикулярных ядер гипоталамуса, что блокирует выделение окситоцина — высвобождающего фактора гонадотропинов; угнетение гонадотропной и кортикотропной функций гипофиза; угнетение коры надпочечников. В проявлении функции эпифиза наиболее важным фактором является связь этой железы с гипоталамусом. Клинически влияние эпифиза на гонады проявляется преждевременным половым развитием или гипогонадизмом. Ингибирующее действие эпифиза на важнейшие зоны переднего, среднего и заднего гипоталамуса отражается на уровнях синтеза не только гонадотропинов, но и других гормонов аденогипофиза. Отмечено участие эпифиза в регуляции процессов роста, тормозящее влияние на выработку меланоцитстимулирующего и других тропных гормонов. Имеются убедительные доказательства его влияния на углеводный обмен (гипогликемическое действие), участие в регуляции общих показателей гомеостаза, солевого обмена (фосфора, калия, кальция, магния), а также связи эпифиза с вилочковой железой и надпочечниками.

В 1979 г. опубликованы клинические данные В. И. Грищенко и соавт., подтверждающие результаты эксперимента: беременные женщины, находившиеся в условиях большой или малой освещенности (длинный или короткий день) при наличии уже начавшего функционировать эпифиза плода (вторая половина беременности) чаще рожали детей большого роста (март, июль, август). При средних значениях светового дня дети большого роста рождались значительно реже (май, октябрь, ноябрь). Проведенные наблюдения указывают на связь чрезмерного увеличения массы тела новорожденного большого роста и гиперсоматотропной функции их аденогипофиза, обусловленной в ряде случаев, возможно, пребыванием беременной женщины в условиях различной освещенности и соответственно разной интенсивности функционирования эпифиза матери и плода. Многие исследователи считают, что эпифиз, воздействуя на иммуногенез, противодействует развитию опухолей. Установлено, что эпифизэктомия заметно ускоряет рост имплантированных опухолей и способствует более быстрому их метастазированию.

Совершенно четко прослеживается роль эпифиза в обеспечении согласованности и сопряженности между соматическим развитием и степенью полового созревания. Эпифиз выступает регулятором этого процесса, зависящего от многих факторов (наследственности, питания, других условий внешней среды).

Е. И. Чазов (1979) справедливо замечает, что воздействие эпифиза на нейросекреторную и биосинтетическую активность нейронов гипоталамуса демонстрируется очень отчетливо.

Исследователи пришли к очень интересному обобщению: эпифиз служит существенным звеном в системе центральных нейроэндокринных образований. Есть основания считать, что эпифиз во взаимосвязи с межоточным мозгом влияет, особенно в раннем детском возрасте, на весь комплекс эндокринных органов (гипофиз, щитовидную железу, кору надпочечников, вилочковую железу), участвующих в процессе роста и полового развития организма.

Выделяют следующие виды патологических изменений в пинеальной железе: 1) пороки развития в виде аплазии, гиперплазии (за счет микроскопических кист), эктопического расположения и, крайне редко,— агенезии; 2) дистрофические изменения, носящие чаще всего инволюционный характер (амилоидоз, гиалиноз, отложения пигмента, кальциноз; последний наблюдается уже с первого десятилетия жизни); 3) нарушения кровообращения, которые возникают чаще как вторичные, в ответ на расстройства общей гемодинамики или инфекционные процессы (на месте очагов кровоизлияния или некроза возникают кисты, которые при крупных размерах оказывают давление на водопровод среднего мозга (сильвиев), раньше с этими процессами связывали возникновение преждевременного полового развития); 4) воспалительные процессы, наблюдаемые при гнойном менингите, при туберкулезном менингите, при врожденном сифилисе (с исходом в склероз железы, дезинтеграцию глии); 5) опухоли шишковидной железы, в частности пинеоцитомы и пинеобластомы, которые образуются из клеток глии или из эмбриональных элементов, содержащихся в железе. Эпендимомы эпифиза, ранее расценивавшиеся как аденокарциномы, связаны с пороком развития и исходят из эпителия эпендимы, окружающей пинеальный отросток. Область шишковидной железы является основным источником для развития тератом в мозге; они чаще всего возникают в возрасте от 4 до 16 лет и могут сопровождаться явлениями гирсутизма, ранней половой зрелостью и общим ожирением.

В ряде случаев все три названных состояния: гипопениализм, гиперпениализм и диспениализм—возникают еще антенатально, складываясь к началу постнатальной жизни как один из константных элементов гомеостаза, обеспечивая индивидуальные особенности реактивности.

Эти функциональные особенности эпифиза проявляются, в частности, в процессе полового созревания. Известно, что в детстве, в асексуальный период, продукция серотонина шишковидной железой с каждым годом жизни возрастает [Корнилова А. И., Юсфина Э. З., 1980]. Повышающаяся концентрация серотонина до известной степени сдерживает гонадотропную активность гипофиза. Имеются сведения о непосредственном сдерживающем воздействии эпифиза на яичники девочки. Следовательно, персистенция инфантильного типа секреции серотонина

(в частности, вследствие чрезмерной ферментативной активности эпифиза, обусловленной особенностями антенатального развития) может явиться одним из звеньев патогенеза инфантилизма или первичного гипогонадизма.

Повышенная секреция мелатонина обнаружена при перенашивании беременности, при слабости родовой деятельности, при дисфункциональных (включая ювенильные) маточных кровотечениях, тогда как при некоторых видах недонашивания и при наружном эндометриозе обнаружена его сниженная секреция.

Заболевания, связанные с патологией эпифиза. А. М. Хелмским была предложена следующая классификация болезней эпифизарной области:

1. Нарушение гормональных функций:
 - а) гипопинеализм;
 - б) гиперпинеализм;
 - в) диспинеализм.
2. Поражения, сопровождающиеся внутричерепной гипертензией:
 - а) с эндокринными расстройствами типа гипо-, гипер- и диспинеализма;
 - б) без выраженных эндокринных расстройств.

Под *гипопинеализмом* подразумевается болезненное состояние, возникающее при снижении уровня секреции всех гормонов эпифизарной области. Причины: 1) белковое голодание с недостатком триптофана, как исходного продукта гормонопоэза; 2) низкая активность первой ферментной системы, в которой триптофан превращается в серотонин; 3) В₆ — авитаминоз; 4) атрофия или повреждение эпифизарного комплекса.

Недостаток триптофана в пище известен как один из факторов пеллагры и пеллагроидных синдромов: дерматита, диареи, депрессии. Явления угнетения ЦНС, а также нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта связаны с недостатком серотонина. Нарушения обмена мелатонина могут привести к пигментации открытых частей тела.

Гиперпинеализм — состояние, возникающее при повышении секреции гормонов эпифизарной области. Причины: 1) повышение активности первой ферментной системы, что проявляется маниакальным состоянием; 2) некоторые расстройства кровообращения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, когда клетки эпифиза страдают от гипоксии; 3) гиперплазия эпифизарного комплекса.

Диспинеализм — возникает при избирательных нарушениях уровня секреции некоторых физиологически активных веществ эпифизарной системы, что возможно при белковом голодании с недостатком метионина, В₂-авитаминозе, нарушении функций желез-мишеней. При этом наблюдается диспропорция между секрецией серотонина и других физиологически

активных веществ. Представителем данной группы болезней можно назвать квашиоркор. Заболевание характеризуется вялостью, поражением печени, отеками. Мозжечковые нарушения также характерны для опухолей шишковидной железы.

Характерная черта мозжечковых расстройств — преобладание нарушений статики и походки над координационными расстройствами. Наиболее типичным проявлением эндокринных нарушений у детей можно считать синдром преждевременного



Рис. 50. Больной с синдромом преждевременного полового созревания 9 лет (справа) и здоровый мальчик того же возраста (слева).

полового развития — макрогенисосмию. Сущность данного процесса состоит в выпадении тормозящего влияния антигипоталамического фактора на гормон, стимулирующий интерстициальные клетки (рис. 50).

При эпифизарном синдроме (в отличие от *pubertas praecox* надпочечникового и яичникового происхождения) никогда не бывает гетеросексуальных половых признаков.

При пинеальном гипергениализме не наблюдается и гигантизма, так как эпифизарные линии закрываются чаще на 10—20-м году жизни. При опухолях шишковидной железы и ее поражениях в связи с ростом опухоли гипоталамуса и задней доли гипофиза возможны явления несахарного диабета. Для диагностики опухолей эпифиза имеют значение рентгенологические методы исследования: краниография, вентрикулография и ангиография (рис. 51). В число вспомогательных методов следует отнести ЭЭГ и исследование спинномозговой жидкости (при опухолях эпифиза находят увеличение содержания белка и повышенный цитоз). Определение содержания тропных гор-

монов в биологических жидкостях пока не находит широкого применения. Однако открытие эпифизарных гормонов и определение их в крови, по-видимому, будет иметь большое значение для окончательной постановки диагноза.

Лечение. При наличии функционального гипопинеализма показана диета, содержащая полноценные белки, витамины А, С, пиридоксин, рибофлавин. При лечении функционального

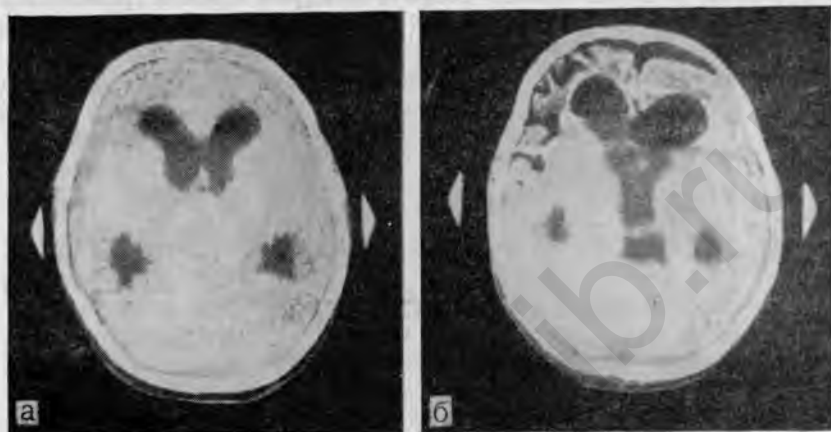


Рис. 51. Пинеобластома у мальчика 7 лет.

а — на компьютерной томограмме отчетливо видна опухоль; б — компьютерная томограмма на 12-й день после операции удаления опухоли.

гиперпинеализма целесообразно применять антагонисты серотонина (типа ЛСД-25), антагонисты мелатонина (меланоцит-стимулирующий гормон гипофиза), а также ограничивать содержание полноценных белков в пище.

При обнаружении опухоли эпифиза показано хирургическое лечение. В порядке первичной профилактики поражений шишковидной железы может быть рекомендована охрана развития эмбриона и плода в антенатальном периоде онтогенеза.

Итак, эпифиз, наряду с гипоталамо-гипофизарной системой, регулирует эндокринные и обменные процессы начиная с антенатального периода онтогенеза.

ГЛАВА 4

ГИПОФИЗ

Несмотря на очень малые размеры, гипофиз занимает среди желез внутренней секреции особое место. Его роль в организме, особенно растущем, чрезвычайно велика. Расположенный в углублении турецкого седла гипофиз хорошо защищен. У взрос-

лого он имеет величину небольшого боба, а его масса не превышает 0,5—0,8 г. В клинической практике о размерах гипофиза судят по величине турецкого седла, которое меняется с возрастом. Так, при рождении его размер составляет в среднем $2,5 \times 3$ мм, в возрасте 1 года — 4×5 мм. Постепенно турецкое седло увеличивается и к совершеннолетию достигает максимальной величины — 10×15 мм.

Наименее изученным является вопрос о влиянии на развитие и становление функции аденогипофиза плода человека в антенатальном периоде онтогенеза особенностей внешней среды. Знания в этой области необходимы для определения изменяющихся потребностей плода, разработки мер, способствующих обеспечению оптимальных условий для каждого периода развития.

РАЗВИТИЕ ГИПОФИЗА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Нами [Кобозева Н. В., Баласанян В. Г., 1979] (с учетом особенностей течения беременности) изучено морфологическое и функциональное развитие передней доли фетального гипофиза от 100 плодов женского пола в сроки 7—42 нед беременности.

Гистологическая характеристика гипофиза в возрастном аспекте. В сроки беременности 7—8 нед в гипофизе различимы передняя и задняя доли, окруженные молодой нежнволокнистой тканью. Клеточный состав представлен двумя видами клеток: основными, или хромофобами, и базофилами. Хромофобы равномерно распределены по передней доле с некоторой концентрацией в центре последней. Размеры хромофобных клеток невелики, ядра крупные, окружены узким ободком цитоплазмы. Клетки имеют круглую, реже овальную форму, плотно прилегают друг к другу, и границы между ними ясно не видны. Базофилы отличаются от хромофобов большими размерами. Это крупные клетки овальной или круглой формы с эксцентричным ядром и зернистой цитоплазмой. В отличие от хромофобов базофилы располагаются одиночно, в основном по периферии передней доли. Между отдельными гнездами эпителиальных клеток выражены соединительнотканная прослойка и кровеносные сосуды типа синусоидов (рис. 52).

В сроки 9—14 нед развития отмечается увеличение числа базофилов с одновременным увеличением их размеров. Среди базофилов встречаются гиперхромные клетки. Они крупных

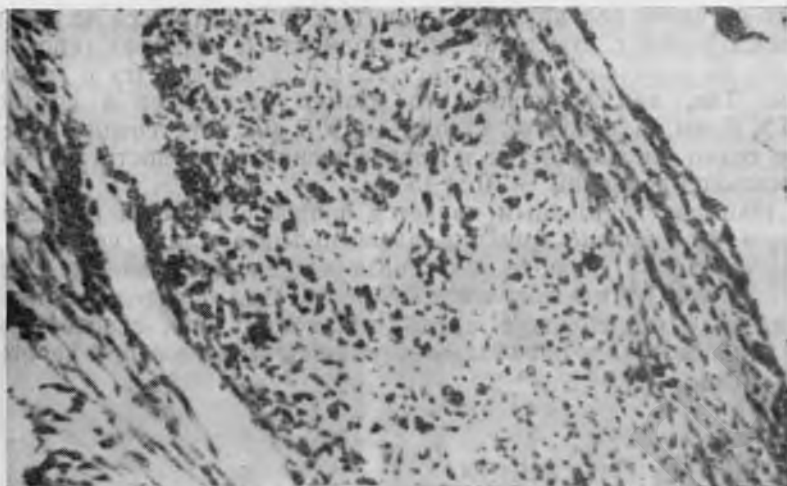


Рис. 52. Сагиттальный срез аденогипофиза 7—8-недельного эмбриона. Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 10.

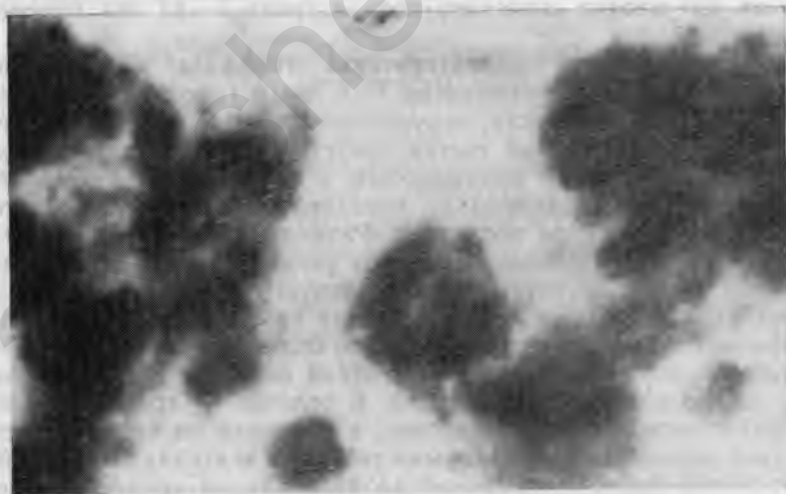


Рис. 53. Сагиттальный срез аденогипофиза 15-недельного плода. Оксифилы. Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 90.

размеров, полигональной формы, локализуются преимущественно по периферии передней доли. Хромофобы по-прежнему составляют основную массу клеточных элементов аденогипофиза.

В сроки 15—17 нед в аденогипофизе, наряду с хромофобами и базофилами, появляются оксифилы — клетки средних размеров, вытянутые, реже овальные. Оксифилы располагаются вдоль сосудов, цитоплазма их содержит крупные окрашивающиеся азаном гранулы (больше в средней части клетки), над

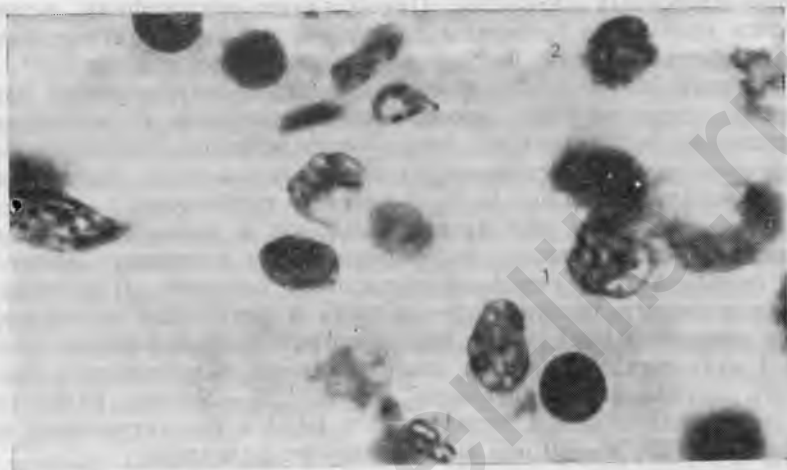


Рис. 54. Сагиттальный срез аденогипофиза 25-недельного плода.
1 — оранжефилы; 2 — карминофилы.
Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 40.

ядром клетки ясно различима ноегентнуклеарная зона — место центриоли клетки (рис. 53).

На 18—20-й неделе развития среди базофилов встречаются клетки с выраженной дегрануляцией — цитоплазма этих клеток содержит незначительное количество гранул. Хромофобы локализуются преимущественно в центре передней доли. Характеристика оксифилов не отличается от предыдущего срока.

На сроке 21—23 и 24—26 нед характерно трабекулярное строение аденогипофиза. По периферии трабекулы (непосредственно в контакте с сосудами) располагаются крупные хромофильные клеточные элементы, в центральных отделах — преимущественно хромофобы. Среди оксифилов на этом этапе можно выделить клетки, цитоплазма которых окрашена оранжевым — оранжефилы и карминофильные оксифилы. Чаше встречаются клетки с оранжефильно окрашенной цитоплазмой. Количество базофилов невелико, встречаются они в небольшом количестве по 1—2 клетки в отдельных трабекулах (рис. 54).

В сроки 21—29 нед развития сохраняется трабекулярное строение аденогипофиза. В отличие от предыдущего срока развития отмечается увеличение хромофильных элементов: увеличивается число базофилов, среди оксифилов преобладают гипертрофированные карминофильные оксифилы округлой формы с яркими гранулами, локализующиеся в центральных отделах железы. Много оранжефилов. Хромофобы по-прежнему локализируются в центре передней доли.

В сроки 30—32, 33—35 нед сохраняется гнездное расположение клеточных элементов. Преобладают оранжефилы, встречаются единичные базофилы с голубой зернистой цитоплазмой по периферии железы. Выражена гиперемия сосудов.

В сроки 36—38 и 39—40 нед развития среди клеточных элементов аденогипофиза преобладают оксифилы с азокарминофильной зернистостью, число оранжефилов уменьшается, встречаются они в основном по периферии железы. Базофилов мало, локализируются они по 2—3 клетки в трабекулах.

Таким образом, при развитии плодов в условиях, приближенных к оптимальным, дифференцировка клеточных элементов передней доли гипофиза происходит поэтапно. В условиях неосложненного течения беременности в фетальном аденогипофизе выявлены следующие этапы структурной дифференцировки: I этап характеризуется преобладанием базофильного ряда и его активацией в периоды 18—20, 27—29 нед развития; II этап — нарастанием оксифильного ряда и его активацией на сроках 27—35, 36—40 нед антенатального развития.

Гистологическое строение гипофиза сложное. Передняя доля состоит главным образом из железистых хромофобных клеток, которые служат источником образования хромофильных клеток (больше эозинофильных и оксифильных и меньше базофильных). Средняя доля состоит (в основном) из базофильных клеток. Задняя доля и ножка гипофиза образованы элементами нервных волокон и питуицитов. Крайне сложна иннервация гипофиза, связанная с гипоталамической областью и симпатическими волокнами, отходящими от верхнего шейного узла.

Кровоснабжение передней доли гипофиза осуществляется через верхнюю гипофизарную артерию, отходящую от артериального круга большого мозга, кровообращение задней и средней долей — через нижние гипофизарные артерии.

Функциональная характеристика гипофиза в возрастном аспекте. Для оценки функциональных преобразований аденогипофизов эмбрионов и плодов определялось содержание различных гормональных фракций в элементах передней доли: мукопротендов, к которым относятся фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ); тирозинсодержащих белков, к которым относятся соматотропный гормон (СТГ), и в меньшей степени — лак-

тогенный гормон; серосодержащих белков, которые в наибольшем количестве содержатся в лютеинизирующем гормоне.

Определялась также активность неспецифических гидролитических ферментов (щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза). Проводилась качественная и количественная оценка полученных результатов.

Гистохимическое исследование белков. При исследовании белков в аденогипофизах эмбрионов и плодов при физиологическом течении беременности выявлена определенная количественная и качественная динамика.

При сроке 7—8 нед развития количество клеток, содержащих мукопротеиды, невелико. Локализуются ПАС-положительные клетки преимущественно по периферии передней доли. Они содержат небольшое количество мукопротеидов, которые диффузно заполняют цитоплазму базофилов. Серосодержащие белки в виде мелких гранул обнаруживаются в хромофобах. Клетки с серосодержащим белком локализуются преимущественно в центре передней доли. Т-белок выявляется в мелких округлых клетках-хромофобах, с небольшой интенсивностью реакции.

В сроки 9—10, 11—12 нед развития отмечается увеличение «мукоидных» клеток, возрастает содержание в них мукопротеидов. Локализация этих клеток не меняется. Отмечается увеличение количества клеток, содержащих белки с SS- и SH-группами. Содержание Т-белка в клетках увеличивается, причем в цитоплазме он выделяется в виде гранул и встречается в основном в хромофобах (рис. 55).

На этапе 13—15 и 16—19 нед наблюдается дальнейшее увеличение «мукоидных» клеток. Возрастает количество клеток, содержащих белки с SS- и SH-группами (рис. 56). Продолжает нарастать как количество клеток, так и содержание в них Т-белка, причем это увеличение связано не только с хромофобными клетками, но и с оксифилами. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в сроки 13—15, 16—19 нед происходит накопление секрета мукопротеидной природы, тирозинсодержащего и серосодержащего белков.

В сроки 20—22, 23—25 нед отмечается резкое увеличение «мукоидных» клеток, однако содержание в них мукопротеидов снижается (рис. 57). Отмечается дальнейший подъем количества элементов с положительной реакцией на SS- и SH-группы. Увеличивается количество клеток, содержащих Т-белок.

Результаты цитохимического исследования свидетельствуют о падении содержания сложных белков, при этом синтез секрета простой белковой природы (соматотропного и лютеинизирующего гормонов) повышается.

В сроки 26—28, 29—30 нед количество мукоидных клеток не изменяется, а количество клеток с серосодержащим белком достигает максимума (рис. 58). Реакция в клетках усиливается,

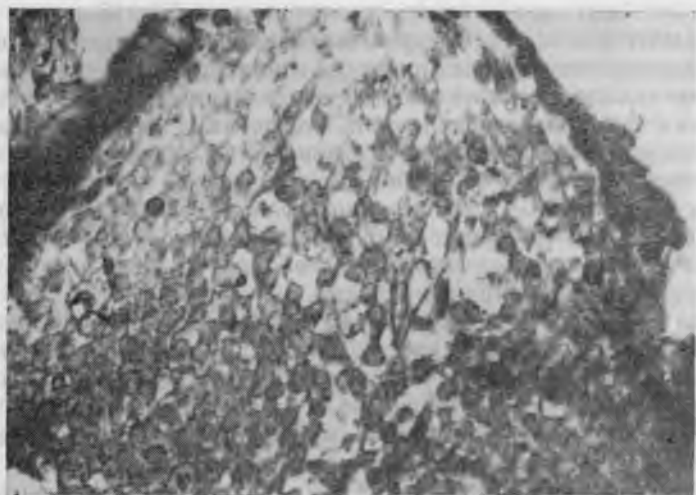


Рис. 55. Сагиттальный срез аденогипофиза 9-недельного плода.
Т-белок выявляется в хромофобах.
Реакция Даниелли — Пирс — Барстона. Ув. 20.

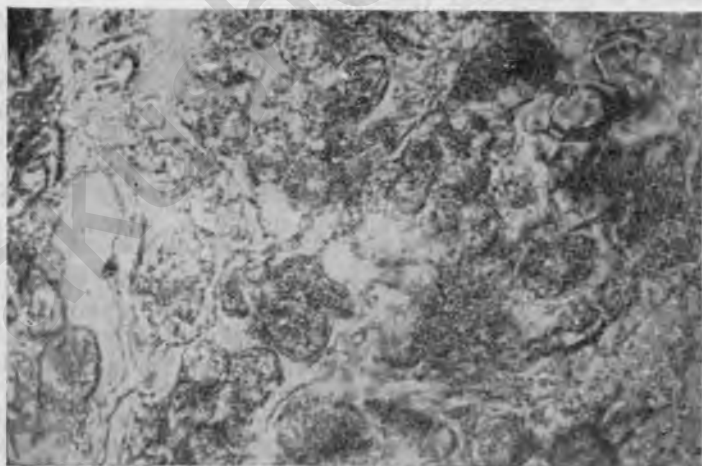


Рис. 56. Сагиттальный срез аденогипофиза 15-недельного плода.
Накопление серосодержащих белков в мелких вытянутых клетках
(оксифилах).
Реакция Барнета — Зеллгмана. Ув. 40.

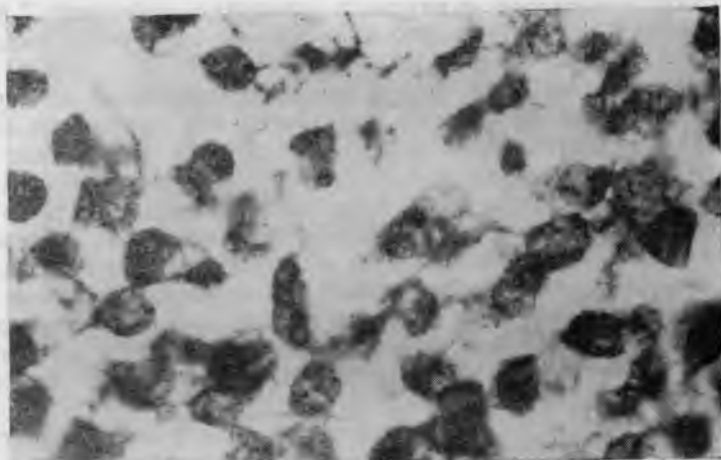


Рис. 57. Сагиттальный срез аденогипофиза 22-недельного плода. ПАС-положительные клетки с небольшим содержанием мукопротеидов. ПАС-реакция. Ув. 40.

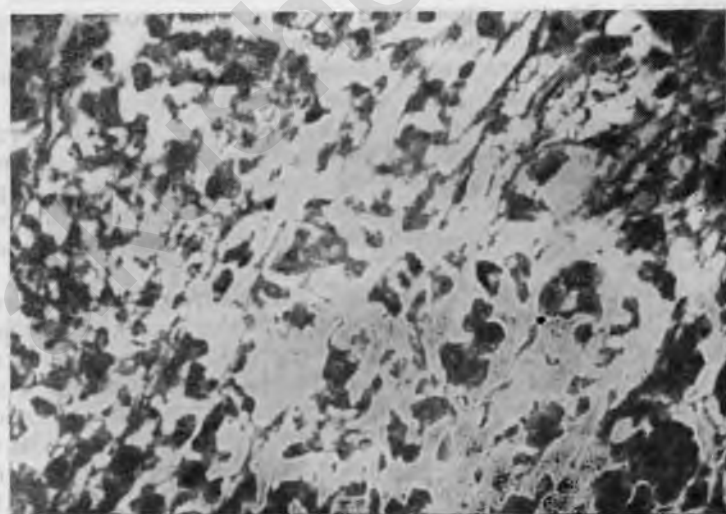


Рис. 58. Сагиттальный срез аденогипофиза 30-недельного плода. Резкое повышение реакции на серосодержащие белки. Реакция Барнета — Зелигмана. Ув. 20.

появляются крупные гранулы в клетках-оксифилах. Т-белок выявляется преимущественно в оксифильных клетках овальной формы.

В этих клетках отмечается концентрация белка по периферии цитоплазмы. Отмечается незначительное повышение содержания мукопротеидов (гонадотропинов). На этом этапе внутриутробного развития наблюдается резкий подъем содержания в клетках секрета простой белковой природы. В сроки 37—38, 39—40 нед наблюдается дальнейшее снижение количества мукоидных клеток и содержания в них мукопротеидов. Количество клеточных элементов, включающих серосодержащие белки, снижается. Они локализуются преимущественно по периферии передней доли гипофиза. Т-белок выявляется преимущественно в оксифильных элементах, составляющих основную массу клеток аденогипофиза.

В результате проведенного исследования белков (простых и сложных) в передней доле гипофиза эмбрионов и плодов выявлена определенная периодичность накопления и выброса секрета простой и сложной белковой природы.

В период 7—12 нед развития здесь появляются клетки, содержащие простые белки, к которым относятся соматотропный и лактогенный гормоны, и сложные белки — гонадотропные гормоны.

В период 13—30 нед внутриутробного развития отмечается накопление простых и сложных белков. По-видимому, в этом периоде антенатального развития в клеточных элементах аденогипофизов плодов происходит накопление соматотропного, лактогенного и гонадотропных гормонов.

В период 31—40 нед наблюдается не только накопление, но и выброс секрета простой и сложной белковой природы. Выброс секрета как сложной (гонадотропных гормонов), так и простой (серосодержащих белков) белковой природы происходит в период 31—40 нед антенатального онтогенеза. Период 36—40 нед развития характеризуется максимальным накоплением простых белков, к которым относятся соматотропный и лактогенный гормоны.

Гистохимическое исследование ферментов. Исследование фосфатазы (кислой и щелочной) и неспецифической эстеразы позволяет судить о характере метаболических процессов в клеточных элементах передней доли гипофизов эмбрионов и плодов. Установлено, что первое проявление активности метаболических процессов в аденогипофизе относится к сроку 7—8 нед. В период 9—12 нед отмечается усиление метаболических процессов. Реакцию на щелочную фосфатазу в виде мелких гранул, равномерно распределенных по цитоплазме, дают крупные овальные клетки (рис. 59). Клетки с положительной реакцией локализуются по периферии передней доли. Реакция на кислую фосфатазу имеет очаговый характер, охватывает группы

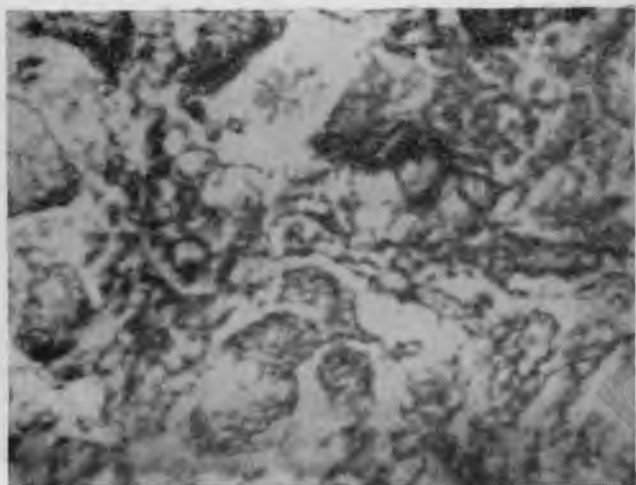


Рис. 59. Сагиттальный срез аденогипофиза 12-недельного плода.

Повышенние реакции на щелочную фосфатазу.
Метод азосочетания. Ув. 40.

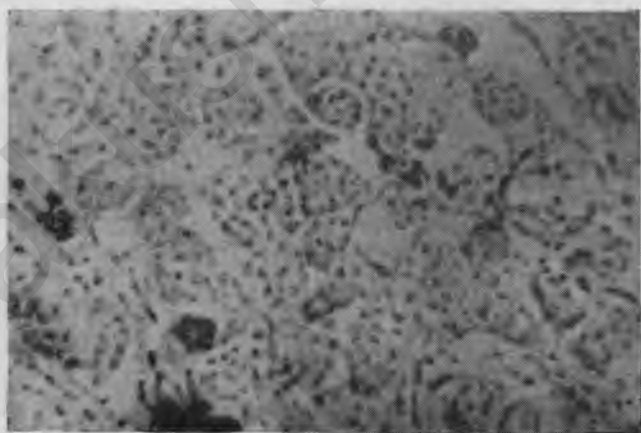


Рис. 60. Сагиттальный срез аденогипофиза 12-недельного плода.

Повышенние реакции на кислую фосфатазу.
Метод азосочетания. Ув. 40.

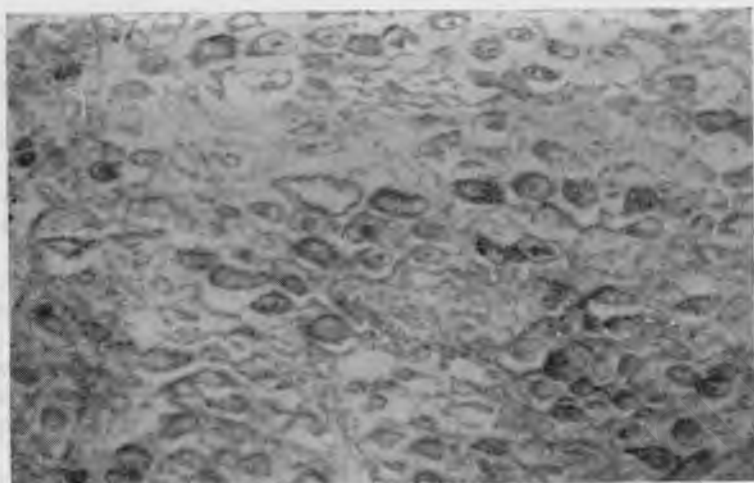


Рис. 61. Сагиттальный срез аденогипофиза 12-недельного плода.
Повышение реакции на эстеразу в клетках, прилежащих к сосудам.
Метод азосочетания. Ув. 20.

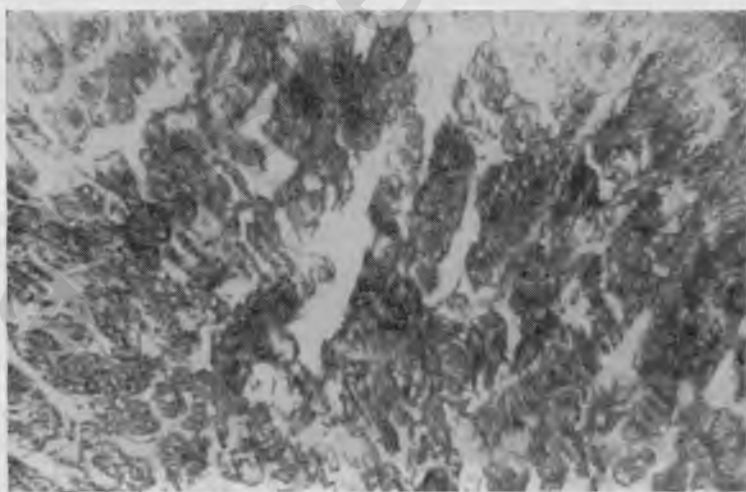


Рис. 62. Сагиттальный срез аденогипофиза 28-недельного плода.
Высокая активность щелочной фосфатазы.
Метод азосочетания. Ув. 20.

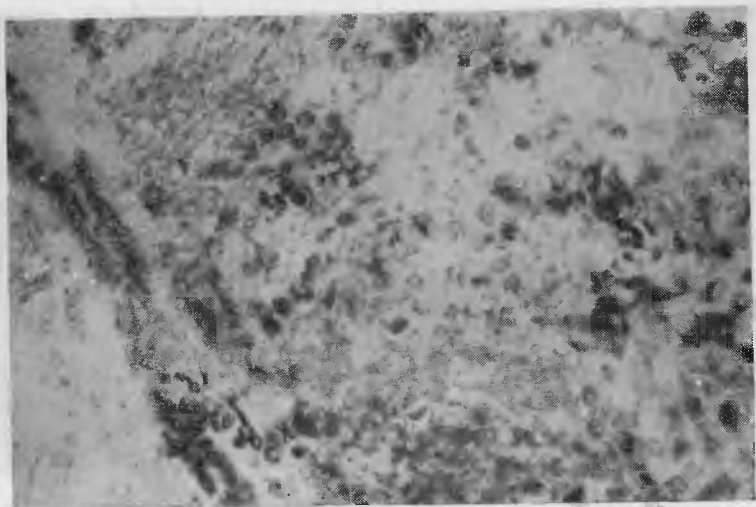


Рис. 63. Сагиттальный срез аденогипофиза 33-недельного плода.
Высокая активность кислой фосфатазы,
Метод азосочетания. Ув. 10.

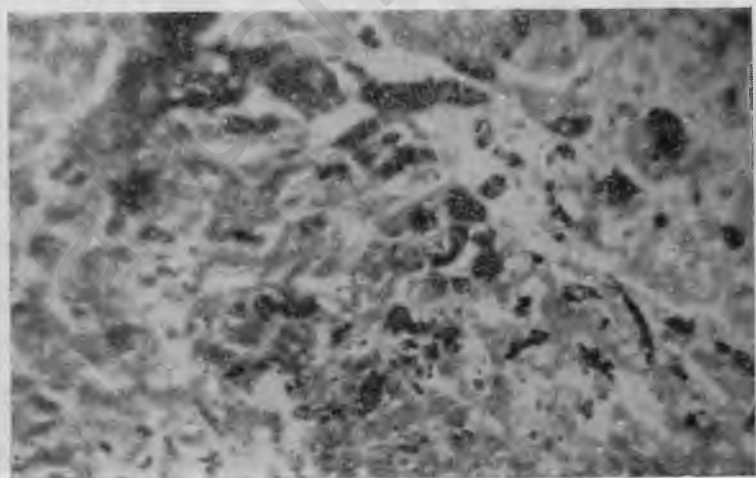


Рис. 64. Сагиттальный срез аденогипофиза 40-недельного плода.
Резкое снижение активности щелочной фосфатазы.
Метод азосочетания. Ув. 10.

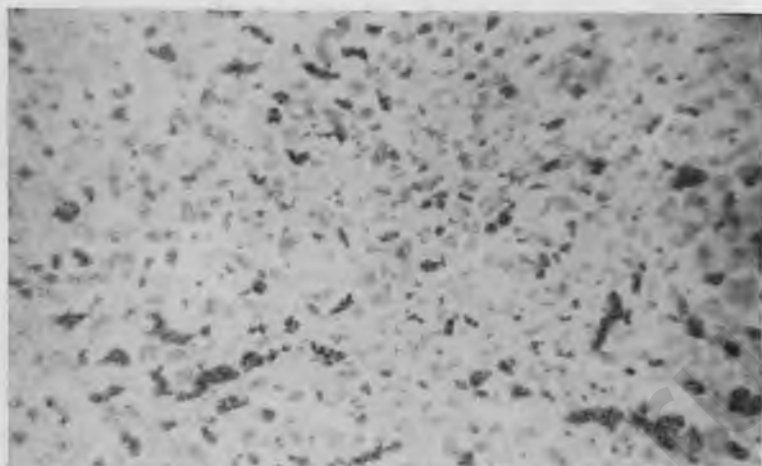


Рис. 65. Сагиттальный срез аденогипофиза 40-недельного плода.
Снижение реакции на эстеразу.
Метод азосочетания. Ув. 10.

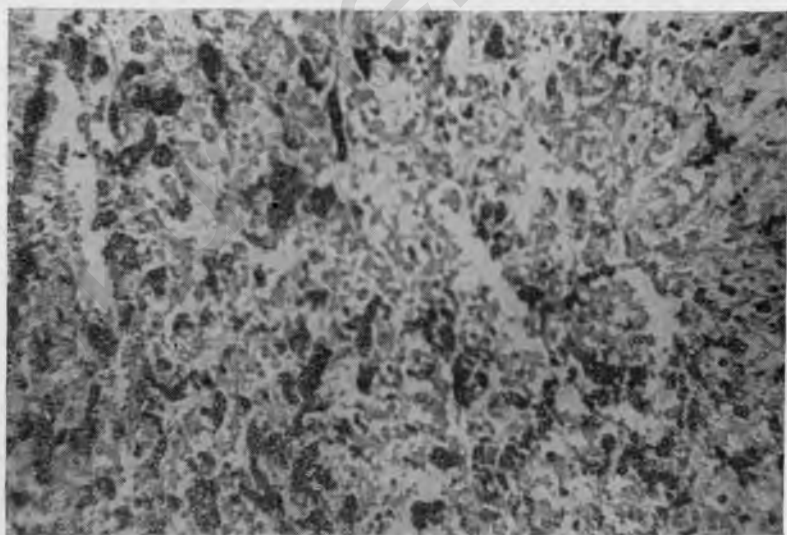


Рис. 66. Сагиттальный срез аденогипофиза 40-недельного плода.
Снижение реакции на кислую фосфатазу.
Метод азосочетания. Ув. 10.

клеток периферии железы, с преимущественной локализацией в околядерной зоне (рис. 60). На сроке 12 нед отмечается повышение реакции на эстеразу в клетках, прилегающих к сосудам (рис. 61). Таким образом, этап 9—12 нед внутриутробного развития характеризуется активацией процессов синтеза и транспорта секрета из клеточных элементов аденогипофиза. Этот период является периодом повышения функциональной активности аденогипофиза.

На сроках 13—15, 16—19 нед отмечается снижение активности ферментов. Реакцию дают базофилы на периферии передней доли, а также хромофобы в центре железы. На сроках

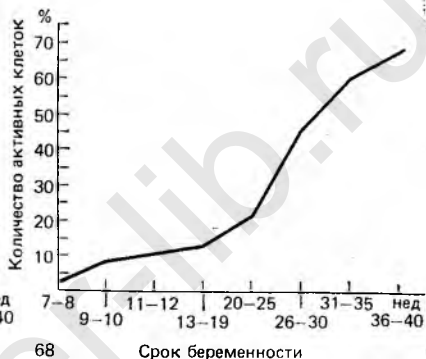
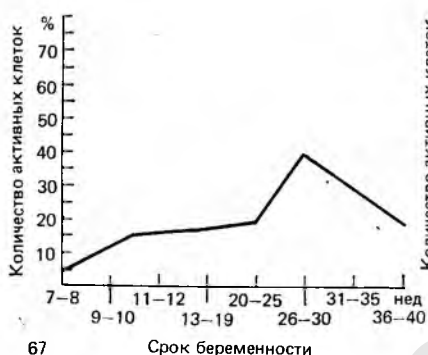


Рис. 67. Динамика содержания SS-групп в клеточных элементах аденогипофизов (контрольная группа).

Рис. 68. Динамика содержания Т-белка в клеточных элементах аденогипофизов (контрольная группа).

20—25 нед все большее число клеток дает реакцию на исследуемые ферменты. Максимальная активность щелочной фосфатазы отмечается в период 26—30 нед. Щелочная фосфатаза выявляется в виде крупных гранул на периферии цитоплазмы большинства хромофильных элементов аденогипофиза (рис. 62).

Результаты гистохимического исследования свидетельствуют о повышении функциональной активности аденогипофиза в период 26—30 нед беременности, что сопровождается усилением выделения из клеток активного секрета. В сроки 31—35 нед развития наблюдается угнетение реакции на щелочную фосфатазу. Однако на этой стадии отмечается максимальная активность кислой фосфатазы и эстеразы (по количеству клеток и интенсивности реакции). Имеется укрупнение гранул и локализация их — преимущественно в околядерной зоне оксифильных клеток (рис. 63).

В сроки 36—40 нед развития отмечается резкое угнетение реакций на гидролитические ферменты. Щелочная фосфатаза выявляется в виде мелких пылевидных гранул в одиночных

клетках (рис. 64). Несколько изменяется характер реакции на кислую фосфатазу и эстеразу — выявляется равномерное распределение гранул по цитоплазме оксифильных клеток (рис. 65, 66). Представленные данные свидетельствуют о том, что сроки



Рис. 69. Динамика активности щелочной фосфатазы в клеточных элементах аденогипофизов (контрольная группа).

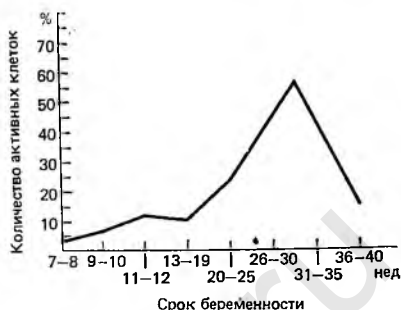


Рис. 70. Динамика активности кислой фосфатазы в клеточных элементах аденогипофизов (контрольная группа)

36—37, 39—40 нед внутриутробного развития характеризуются снижением функциональной активности аденогипофиза.

Результаты количественного анализа химического исследования аденогипофизов плодов в антенатальном периоде онтогенеза представлены на рис. 67, 68, 69, 70, 71. По оси ординат

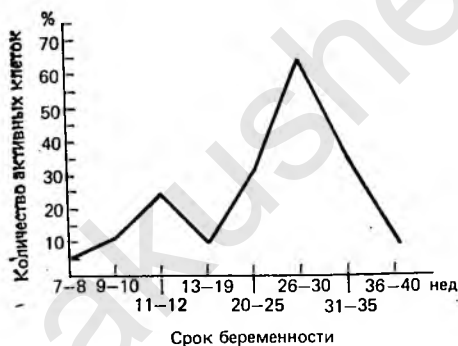


Рис. 71. Динамика активности эстеразы в клеточных элементах аденогипофизов (контрольная группа).

отображено количество активных клеток в процентах, а ось абсцисс характеризует срок беременности в неделях. В период 7—8 нед количественные показатели активности ферментов составили: щелочная фосфатаза — 5,7 %; кислая фосфатаза — 3,5 %; эстераза — 3,2 %. Этапы 9—10, 11—12 нед характеризуются увеличением активности щелочной фосфатазы — 11,5 %, 23,7 %; кислой фосфатазы — 6,5 %, 11,8 %; эстеразы — 4,7 % до 17,2 %.

Этапы 13—19 нед характеризуются снижением показателей активности ферментов: щелочная фосфатаза — 8,6 %; кислая фосфатаза — 9,6 %; эстераза — 10,7 %.

На этапах 20—25 нед развития вновь повышается активность неспецифических ферментов, количественные показатели

составляют: щелочная фосфатаза — 30,5 %; кислая фосфатаза — 23,6 %; эстераза — 22,7 %.

Периоды 26—35 нед характеризуются значительным повышением активности гидролитических процессов: максимальная активность щелочной фосфатазы отмечается на этапе 26—30 нед — 63,4 %; активность лизосомных ферментов — кислой фосфатазы и эстеразы — сохраняется до 35 нед, соответственно 56,3 % и 58,2 %.

Период 36—40 нед внутриутробного развития характеризуется угасанием интенсивности метаболических процессов. Этот период можно охарактеризовать как подготовительный к раннему постнатальному периоду. Снижение содержания энзимов и накопление секрета простой белковой природы (субстрата гипофизарных гормонов) можно рассматривать как проявление гистофизиологических изменений фетального аденогипофиза, приуроченных к моменту родов. Подобные качественные изменения аденогипофиза в конце фетального периода, по-видимому, биологически предопределены.

РАЗВИТИЕ ГИПОФИЗА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

При развитии беременности на фоне того или иного патологического состояния (соматическое заболевание, акушерская патология, влияние профвредностей) может произойти нарушение структурной дифференцировки на разных этапах развития аденогипофиза плода и нарушение становления функции этой эндокринной железы.

Гистологическая характеристика гипофиза в возрастном аспекте. В периоды 7—8, 9—11 нед развития так же, как и в контроле, различимы передняя и задняя доли. Клеточный состав представлен двумя видами клеток — хромофобами и базофилами. Хромофобы в большинстве своем увеличены в размерах, локализуются в центре доли, базофилы — по периферии. Между отдельными группами эпителиальных клеток выражены кровеносные сосуды типа синусоидов. В сроки 12—14 нед, в отличие от контроля, в аденогипофизе, наряду с хромофобами и базофилами, появляются оксифилы, цитоплазма которых содержит крупные, окрашивающиеся азаном, гранулы (рис. 72). В контроле оксифилы появляются в аденогипофизе 15—17-недельных плодов. При анализе течения беременности в случаях, когда имелось ускорение структурной дифференцировки (по сравнению с контролем), отмечено кратковременное действие патологического фактора (недлительно текущий ран-

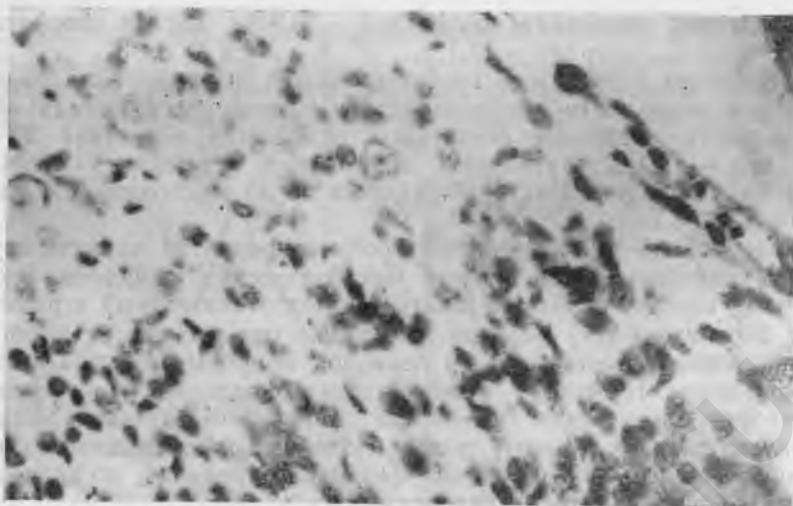


Рис. 72. Сагиттальный срез аденогипофиза 12—14-недельного плода. Оксифилы. Беременность осложнилась ранним токсокозом. Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 20.

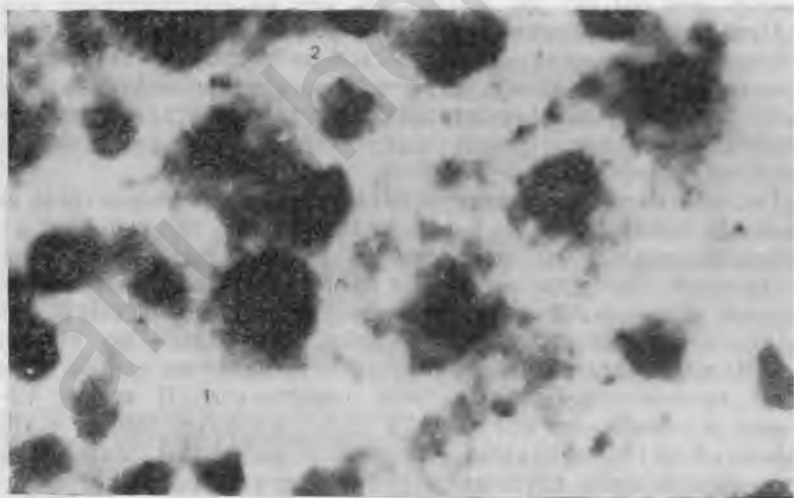


Рис. 73. Сагиттальный срез аденогипофиза 18—19-недельного плода. Беременность осложнилась гриппозной инфекцией. 1 — уменьшение оксифилов в размерах; 2 — гипертрофия хромофобов. Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 90.

ний токсикоз). Таким образом, кратковременное действие патологического фактора способствовало ускорению (на 3 нед) структурной дифференциации аденогипофиза по сравнению с контролем.

При физиологическом развитии беременности к 15—17 нед беременности завершается структурная дифференцировка фетального аденогипофиза, когда клеточный состав его представлен тремя видами клеток: хромофобами, базофилами и оксифилами. При патологическом течении беременности в ряде случаев отмечено нарушение структурной дифференцировки фетального аденогипофиза, когда отсутствовали оксифилы, а хромофобы и базофилы оказались гипертрофированными. При анализе этих наблюдений выявлено, что беременность осложнялась наличием диффузной токсической струмы и эндокринная дискорреляция сказалась на развитии фетального аденогипофиза.

В сроки 18—20, 21—23 нед развития встречались: базофилы, среди которых отсутствовали дегранулированные клетки, оксифилы уменьшенных размеров и гипертрофированные хромофобы, составляющие большинство клеточных элементов аденогипофизов (рис. 73).

Период 24—26 нед в контроле характеризуется трабекулярным строением аденогипофиза, причем по периферии трабекул располагаются клеточные хромофильные элементы (число базофилов невелико, среди оксифилов преобладают оранжефилы), а в центральных отделах — преимущественно хромофобы. При патологическом течении беременности аденогипофизы на этом сроке развития также имеют трабекулярное строение, однако, в отличие от контроля, отмечаются гипертрофия хромофобов, значительное уменьшение в размерах оксифилов и резко выраженное полнокровие сосудов.

В период 27—29, 30—32 нед в контроле аденогипофизы имеют характерное трабекулярное строение, число базофилов увеличено, среди оксифилов преобладают карминофилы. При патологическом течении беременности в фетальных аденогипофизах преобладают оксифилы (преимущественно оранжефилы), базофилы единичны и локализуются по периферии железы, хромофобы гипертрофированы (рис. 74).

В фетальных аденогипофизах периодов 33—35, 36—38, 39—40 нед среди клеточных элементов преобладают азокарминофилы, базофилов мало, хромофобы гипертрофированы. Во всех наблюдениях этой группы беременность развивалась на фоне длительного действия повреждающего фактора.

Большой практический интерес представляет влияние перенашивания беременности (42—43 нед) на развитие фетального аденогипофиза.

Во всех случаях перенашивания беременности в аденогипофизах плодов отмечены: преобладание оксифилов, которые ока-

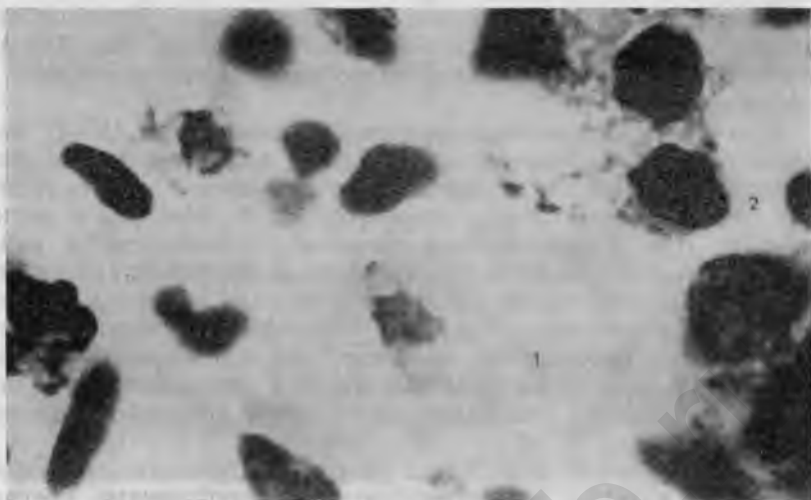


Рис. 74. Сагиттальный срез аденогипофиза 30—31-недельного плода.

Беременность осложнилась поздним токсикозом, Rh-конфликтом, хронической инфекцией. 1 — дегранулированные базофилы, 2 — оксифилы.
Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 40.



Рис. 75. Сагиттальный срез аденогипофиза 42—43-недельного плода

Беременность осложнилась поздним токсикозом и перенашиванием. Преобладание оксифилов в значительно уменьшенных размерах, гипертрофированные хромофобы, единичные базофилы.
Окраска азаном по Гейденгайну. Ув. 10.

зались значительно уменьшенными в размерах по сравнению с контролем, наличие гипертрофированных хромофобов и единичных базофилов, локализующихся на периферии железы; резко выраженное полнокровие сосудов (рис. 75).

При развитии беременности на фоне того или иного патологического состояния (соматическое заболевание, акушерская патология, влияние профвредностей и др.) может произойти нарушение структурной дифференцировки на разных этапах развития аденогипофиза плода. При патологическом течении беременности оксифильные элементы в аденогипофизе появляются на 3 нед раньше (12—14 нед), чем при физиологическом ее течении (в 15—17 нед). Кроме того, отмечается относительное уменьшение их размеров. Анализ базофильных клеточных элементов показал, что, несмотря на одномоментность созревания (в 7 нед при патологически и физиологически протекающей беременности), при развитии беременности на неблагоприятном фоне в сроки 18—20, 27—30 нед развития отсутствует активация базофилов, отмечающаяся при физиологически протекающей беременности. Особенностью патологического течения беременности является также гипертрофия хромофобов во всех сроках антенатального периода развития.

Функциональная характеристика гипофиза в возрастном аспекте. Патологическое течение беременности может обусловить усиление либо подавление функциональной активности аденогипофиза. Характер изменений функционального состояния аденогипофизов эмбрионов и плодов тесно связан с временем начала и длительностью действия патологического фактора.

Гистохимическое исследование белков. В сроки 7—8 нед развития отмечается увеличение (по сравнению с контролем) числа мукоидных клеток. Увеличивается количество клеток, содержащих Т-белок и SH-группы. На стадии 9—10, 11—12 нед развития отмечается более резкий подъем (по сравнению с контролем) количества клеток, содержащих мукопротеиды и простые белки. Мукопротеиды диффузно заполняют цитоплазму базофилов, локализующихся на периферии железы (рис. 76, 77). Простые белки выявляются в виде крупных гранул в цитоплазме хромофобов.

В сроки 13—19 нед в контроле наблюдается дальнейшее увеличение количества клеток, содержащих мукопротеиды и простые белки. При патологическом течении беременности имеет место снижение количества мукоидных клеток и содержания в них мукопротеидов. Снижается интенсивность реакции на тирозин и серосодержащие белки, которые диффузно распределяются в цитоплазме оксифилов.

В сроки 20—25 нед развития отмечена прямая зависимость интенсивности гистохимических реакций от длительности действия повреждающего фактора. При кратковременном действии повреждающего фактора (гриппозная инфекция) отмечаются

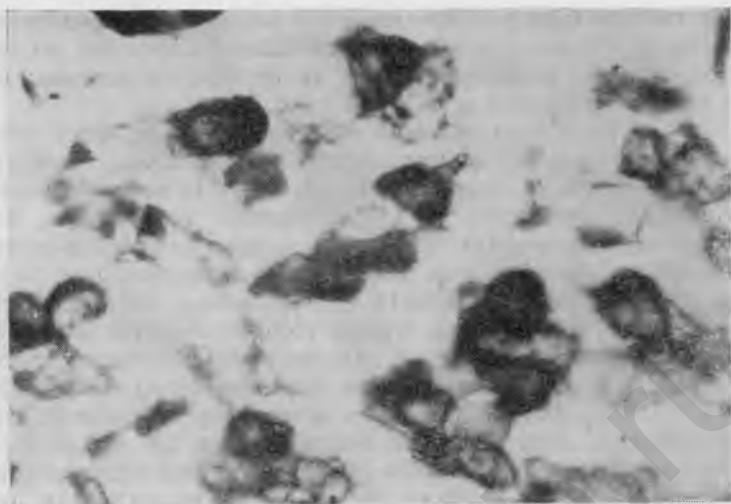


Рис. 76. Сагиттальный срез аденогипофиза 9—10-недельного плода. Беременность осложнилась ранним токсикозом. Значительное накопление мукопротеидов. ПАС-реакция. Ув. 40.

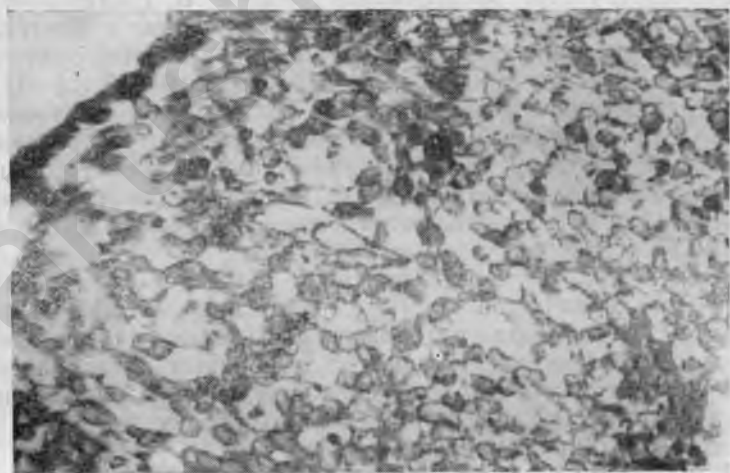


Рис. 77. То же наблюдение, что и на рис. 76. Повышение реакции на Т-белок в цитоплазме оксифилов. Реакция Даниелли — Пирс — Барстона. Ув. 20.

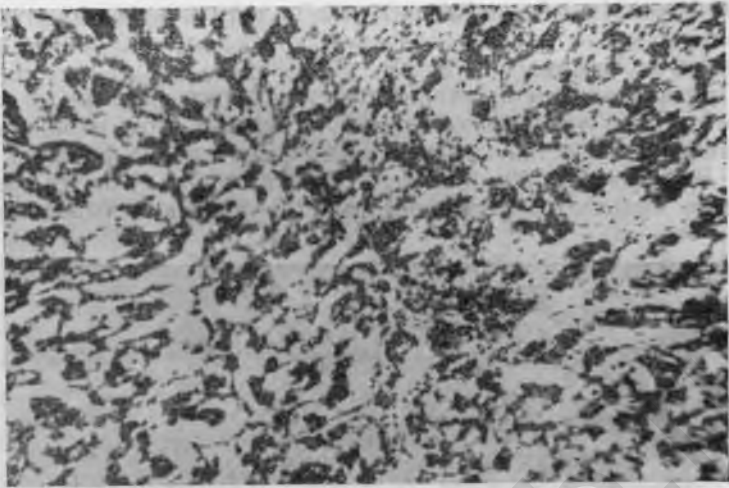


Рис. 78. Сагиттальный срез аденогипофиза 21—22-недельного плода.

Беременность осложнилась гриппозной инфекцией. Накопление Т-белка в цитоплазме большинства оксифилов.
Реакция Даниелли — Пирс — Барстона. Ув. 40.

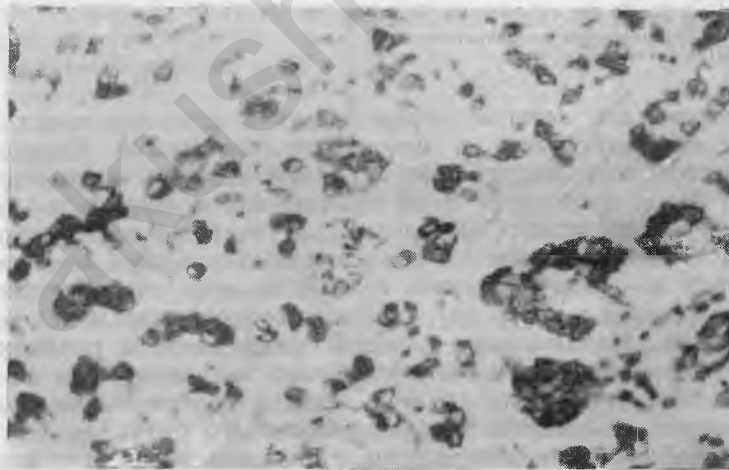


Рис. 79. То же наблюдение, что и на рис. 78.

Повышение реакции на серосодержащие белки в клетках типа оксифилов.
Реакция Бернета — Зелигмана. Ув. 20.

более выраженный, чем в контроле, подъем количества мукоидных клеток, а также увеличение числа клеток, содержащих простые белки (рис. 78, 79, 80).

При длительном действии повреждающего фактора не отмечено подъема числа мукоидных клеток, при этом наблюдается снижение количества клеток и содержания в них простых белков. В сроки 26—30, 31—35 нед развития отмечается четкое падение количества мукоидных клеток с низким содержанием

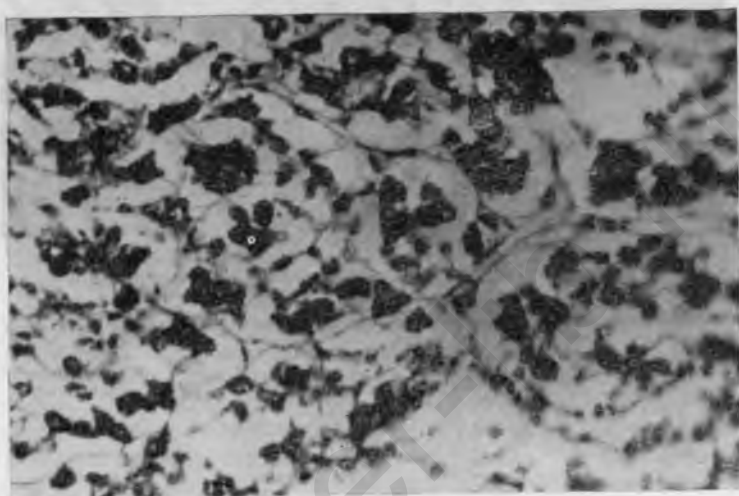


Рис. 80. То же наблюдение, что и на рис. 78, 79.

Резкое накопление мукопротеидов.
ПАС-реакция. Ув. 20.

мукопротеидов, которые определяются в виде отдельных гранул, локализующихся в цитоплазме базофилов. Количество элементов, содержащих простые белки, меньше, чем в контроле. Т-белок выявляется в оксифилах, как в центре, так и на периферии железы. Серосодержащие белки в виде крупных гранул располагаются по периферии цитоплазмы оксифилов. В сроки 36—40 нед развития количество мукоидных клеток невелико (как и в контроле), с низким содержанием в них мукопротеидов. Наблюдается снижение интенсивности реакции на серосодержащие белки, которое более выражено, чем в контрольной группе. Если на этом этапе в контроле значительно возрастает накопление тирозинсодержащего белка, то при патологической беременности резко снижается количество клеток, содержащих Т-белок.

Результаты количественного анализа мукопротеидов и простых белков представлены на рис. 81, 82, 83. Для сравнения приводятся соответствующие кривые контрольной группы.

Гистохимическое исследование ферментов. Исследование неспецифических гидролитических ферментов в аденогипофизах плодов при патологическом течении беременности выявило



Рис. 81. Динамика содержания мукопротеидов в клеточных элементах аденогипофиза (обследуемая группа).

1 — контрольная группа; 2 — обследуемая группа.

Рис. 82. Динамика содержания SS-групп в клеточных элементах аденогипофизов (обследуемая группа).

1 — контрольная группа; 2 — обследуемая группа.

ной характер интенсивности и распределения реакций по сравнению с контролем.

При сравнении срока 7—8 нед развития с аналогичным сроком контроля отмечается возрастание интенсивности реакции: щелочная фосфатаза сосредоточена в оболочках базофилов; кислая фосфатаза и эстераза локализируются в цитоплазме базофилов в месте расположения пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи).

На стадии 9—10 нед развития наблюдается резко выраженный подъем активности неспецифических ферментов за счет увеличения числа активных клеток и интенсивности реакции. Практически все клетки на этом сроке давали четкую реакцию в цитоплазме в виде мелких сливающихся между собой гранул (рис. 84, 85, 86).

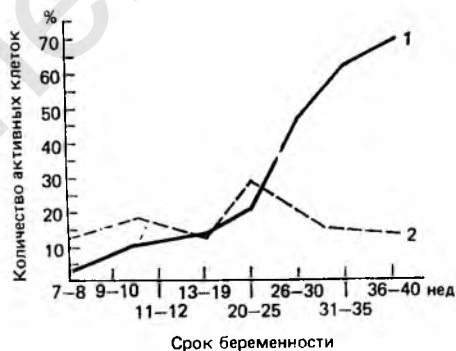


Рис. 83. Динамика содержания Т-белка в клеточных элементах аденогипофизов.

1 — контрольная группа; 2 — обследуемая группа.

В период 11—14 нед развития характер реакций на гидролитические ферменты и их интенсивность мало отличались от контроля. При развитии беременности в условиях, приближающихся к оптимальным, период 15—19 нед характеризуется

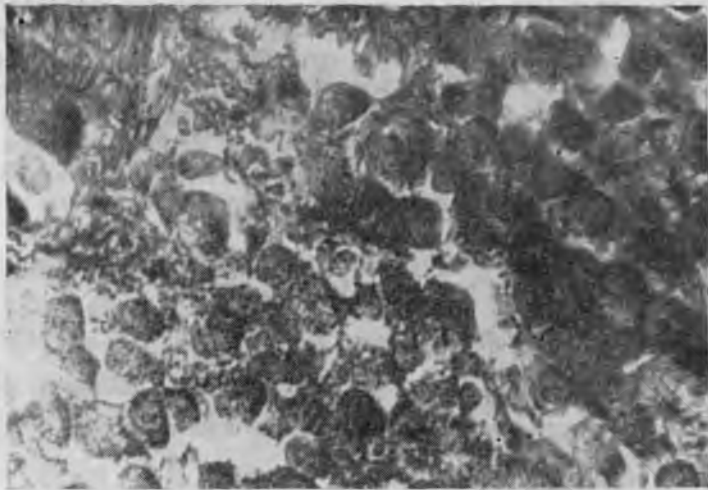


Рис. 84. Сагиттальный срез аденогипофиза 9---10-недельного плода

Беременность осложнилась ранним токсикозом. Резкое увеличение активности щелочной фосфатазы.
Метод азосочетания. Ув. 20.

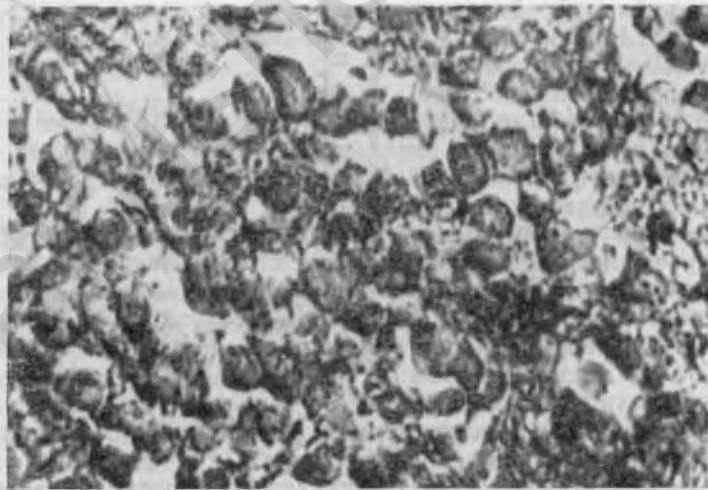


Рис. 85. То же наблюдение, что на рис. 84.

Резкое увеличение активности кислой фосфатазы.
Метод азосочетания. Ув. 20.

снижением активности ферментов. При патологическом течении беременности в этот период развития гидролитические ферменты не выявлялись.

В сроки 20—23, 24—28 нед отмечена прямая зависимость функциональной активности аденогипофиза от длительности действия повреждающего фактора. При кратковременном действии наблюдается резкий подъем активности реакций на ферменты (рис. 87, 88), а при длительном действии отмечается

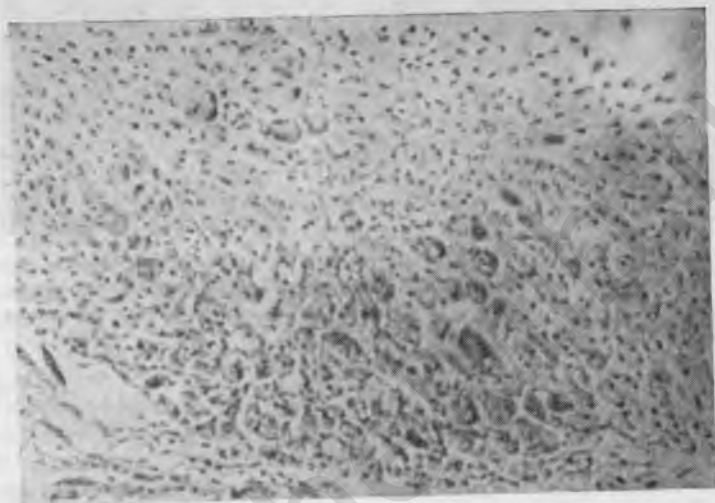


Рис. 86. То же наблюдение, что на рис. 84, 85.
Резкое увеличение активности эстеразы.
Метод азосочетания. Ув. 10.

резкое снижение активности и интенсивности реакций на ферменты.

Результаты гистохимического исследования аденогипофизов при патологической беременности на этапах 29—31, 32—35 нед развития свидетельствуют о резком подавлении их функциональной активности. Период 36—40 нед развития характеризуется отсутствием положительной реакции на щелочную фосфатазу, только одиночные клетки на периферии железы давали слабую диффузную реакцию в виде мелких гранул, диффузно распределенных по цитоплазме. В сосудах реакция отсутствовала. Кислая фосфатаза и эстераза выявлялись также в цитоплазме одиночных клеток по периферии передней доли. Гистохимическое исследование аденогипофизов при перенесенной беременности показало практически отрицательную реакцию на гидролитические ферменты.

Количественная оценка результатов гистохимических реакций: в сроки 7—8 нед количественные показатели активности

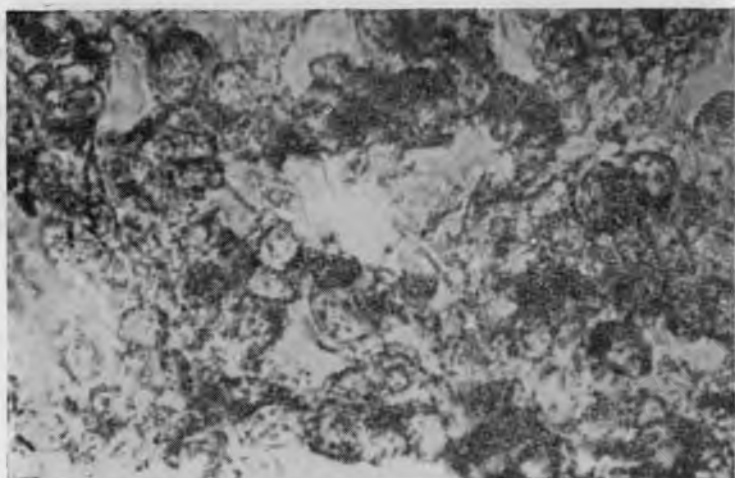


Рис. 87. Сагиттальный срез аденогипофиза 21—22-недельного плода. Беременность осложнилась гриппозной инфекцией. Резкое увеличение активности щелочной фосфатазы. Метод азосочетания. Ув. 40.

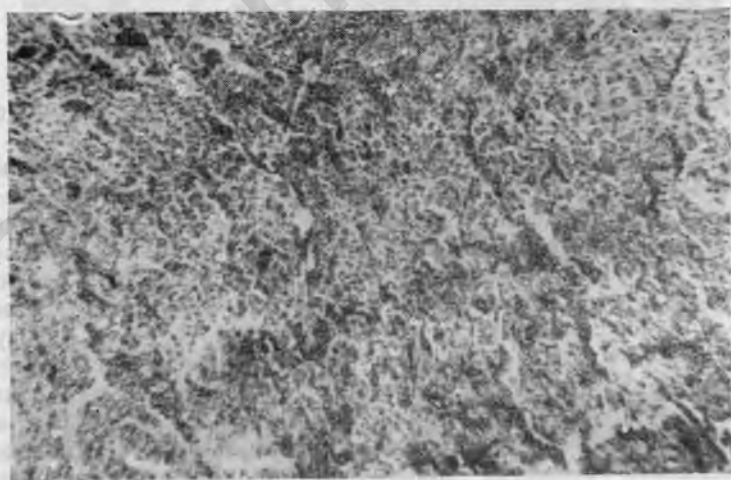


Рис. 88. То же наблюдение, что на рис. 87. Резкое увеличение активности кислой фосфатазы цитоплазмы клеток. Метод азосочетания. Ув. 10.

ферментов составили: щелочная фосфатаза — 77 % (в контроле 11,5 %); кислая фосфатаза — 51,2 % (в контроле 6,5 %); эстераза — 61,2 % (в контроле 4,7 %).

В сроки 20—25 нед при кратковременном действии патологического фактора количественные показатели активности ферментов выше, чем в контроле: щелочная фосфатаза — 62,6 % (в контроле 30,5 %); кислая фосфатаза 57,6 % (в контроле 23,6 %); эстераза — 62,3 % (в контроле 22,6 %). При длительном действии повреждающего агента отмечается снижение количественных показателей: щелочная фосфатаза — 13,2 %; кислая фосфатаза — 10,5 %; эстераза — 12,3 %.

В сроки 25—35 нед в контроле отмечается максимальная активность гидролитических ферментов, а при патологическом течении беременности выявлено значительное снижение активности ферментов: щелочная фосфатаза 31,0 % (в контроле 63,4 %); кислая фосфатаза — 27,3 % (в контроле 56,3 %); эстераза — 30,5 % (в контроле 58,2 %).

В сроки 36—40 нед развития как в контроле, так и при патологическом течении беременности отмечается снижение количественных показателей активности ферментов: щелочная фосфатаза — 20,3 % (в контроле 9,8 %); кислая фосфатаза — 18,6 % (в контроле 15,0 %); эстераза — 10,2 % (в контроле 5,3 %).

Таким образом, при патологическом течении беременности происходит нарушение функционального состояния аденогипофиза. Характер изменений функционального состояния аденогипофизов эмбрионов и плодов тесно связан с временем начала и длительностью действия патологического фактора. Кратковременное действие повреждающего агента (острая инфекция) способствует активизации функционального состояния аденогипофиза, о чем свидетельствует резкое повышение активности ферментов. Длительное действие повреждающего фактора (длительно текущий токсикоз, сердечно-сосудистая патология, профвредности и др.) может привести к угнетению (иногда резко) функционального состояния аденогипофиза, что проявляется снижением активности клеточных белков и ферментов. Оно может сказаться и на становлении взаимосвязей в системе эндокринных желез.

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГИПОФИЗА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Итогом выполненного исследования явилось установление основных закономерностей развития аденогипофиза в условиях, близких к оптимальным, а также при осложненном течении

беременности. Установлено, что при физиологическом течении беременности дифференцировка клеточных элементов передней доли гипофиза происходит поэтапно.

Для оценки функционального становления аденогипофизов эмбрионов и плодов определены содержание различных гормональных фракций в элементах передней доли гипофиза (мукопротеидов, к которым относятся фолликулостимулирующий тиреотропный и лютеинизирующий гормоны; тирозинсодержащих белков, к которым относятся соматотропный гормон и в меньшей степени лактогенный гормон; серосодержащих белков, которые в наибольшем количестве содержатся в лютеинизирующем гормоне) и активность неспецифических гидролитических ферментов (щелочной фосфатазы, кислой фосфатазы, эстеразы).

Выявлена определенная периодичность функциональной активности аденогипофиза.

Совершенствование методов исследования аденогипофиза позволяет устанавливать все более раннее появление клеток различного типа. Появление секреторной активности обычно связывают с возникновением гранул (нами обнаружены в хромофобах серосодержащие белки в виде мелких гранул на 7-й неделе развития). Согласно данным литературы, на 6-й неделе развития при помощи электронно-микроскопических исследований можно установить наличие трех различных типов гранул. О степени клеточной активности можно также судить по размеру и конфигурации пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи), состоянию эндоплазматического ретикулула, количеству рибосом и митохондрий. При применении иммунологических методов исследования гормон роста обнаруживается в гипофизе человека с 7—8-й недели внутриутробного развития, АКТГ — с 9-й недели, фолликулостимулирующий гормон с 13-й недели, лютеинизирующий гормон — с 18-й недели, пролактин — с 19-й, тиреотропный гормон — с 12-й недели внутриутробной жизни [Кобозева Н. В., Баласанян В. Г., 1979]. Таким образом, при неосложненном течении беременности обнаружена определенная периодичность повышения и снижения функциональной активности аденогипофиза.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АДЕНОГИПОФИЗОМ И НАДПОЧЕЧНИКАМИ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Нами установлен важный факт, свидетельствующий о том, что после 27 нед беременности (при условии нормального ее течения) наиболее отчетливо сказывается влияние фетального аденогипофиза на функциональное состояние коры надпочеч-

ников. Это проявляется в следующей закономерности: до 27 нед развития — в повышении функциональной активности аденогипофиза и коры надпочечников одних и тех же плодов, после 27 нед — в повышении функциональной активности аденогипофиза, которая опережает усиление функциональной активности коры надпочечников на 2—3 нед.

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) — полипептид. Стимулирует секрецию гормонов коры надпочечников. АКТГ может влиять на процессы биосинтеза и способствовать выделению различных фракций стероидных гормонов. Следовательно, действие АКТГ опосредовано через гормоны коры надпочечника. АКТГ влияет на углеводный обмен путем усиления гликогеногенеза, а на минеральный — через продукцию альдостерона.

По мере созревания фетальный аденогипофиз вырабатывает все большее количество дефинитивных гормонов. Если во II триместре АКТГ вырабатывается в виде фрагментов, сходных с α -меланотропином, то в III триместре продуцируется «взрослый» вариант молекулы АКТГ [Turnbull A., Mitchell M., 1984].

Кроме того, в аденогипофизе вырабатываются липотропные факторы. Дальнейшие превращения, например β и γ -липотропинов, завершаются образованием β -меланоцитостимулирующего гормона; образование α -меланоцитостимулирующего гормона тесно связано с метаболизмом адренкортикотропного гормона.

Четко выраженной средней (промежуточной) доли гипофиза у взрослого человека нет. Однако во внутриутробный период промежуточная доля проявляет себя выработкой кортикотропноподобного пептида промежуточной доли (КППД — CLIP), синтез которого во II триместре беременности преобладает над продукцией АКТГ.

Помимо вышеуказанных, в гипофизе образуются другие тропные гормоны: соматотропный, тиреотропный, фолликуло-стимулирующий, лютеинизирующий и лютеотропный.

Соматотропный гормон (СТГ) — гормон роста человека, образуется в ацидофильных клетках передней доли гипофиза, причем большого различия в содержании СТГ в гипофизах детей и взрослых нет. СТГ обладает видовой специфичностью и заметно влияет на обменные процессы: белковый обмен (ускоряет синтетические процессы), углеводный (гиперпродукция СТГ способствует развитию сахарного диабета), жировой (способствует быстрой мобилизации жира из жировых депо и повышению содержания в крови кетоновых тел); обуславливает повышенную задержку в организме азота и фосфора (положительный азотистый баланс), способствует задержке внеклеточной воды, натрия, калия. СТГ является одним из стимуляторов роста на уровне тканей, стимулирует рост и пролиферацию

хрящевых клеток, остеогенез, способствует синтезу белка в клеточных структурах и образованию новых капилляров.

Фетальный гормон роста (ГР) образуется начиная с 7 нед; максимальная концентрация отмечена в срок 20—24 нед, в дальнейшем она снижается. Однако даже в конце внутриутробного периода уровень ГР столь высок, что у взрослого привел бы к акромегалии. Фетальный ГР отличается от взрослого, причем доказано, что человеческий плод продолжает нормально расти при полном отсутствии ГР [Liggins G. C., 1976]. Новорожденные анэнцефалы редко отстают в росте. Следовательно, ГР не обладает исключительным свойством стимулировать рост плода, подобным образом действуют α -меланостимулирующий гормон, ТТГ и др. Тем не менее клинические наблюдения за новорожденными убеждают, что дети с врожденными гипофизарными нарушениями рождаются, как правило, «низкорослыми» при нормальной массе тела.

Тиреотропный гормон гарантирует соответствие между активностью щитовидной железы и потребностями организма. Этот гормон, наряду с СТГ, обеспечивает адаптацию плода и новорожденного к стрессовым ситуациям: гипоксии, родам, началу внеутробного существования. Концентрация ТТГ в крови плода значительно повышена при гипотиреозе у матери [Бархатова Т. П. и др., 1982], что подтверждает компенсаторный характер изменений, направленных на нормализацию нарушенного соотношения тироксина в системе мать — плацента — плод.

Введение ТТГ в организм способствует увеличению массы щитовидной железы, вызывая пролиферативную активность, повышает секрецию тиреоидных гормонов. Действие ТТГ на белковый, жировой, углеводный, минеральный и водный обмен осуществляется через тиреоидные гормоны.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — вызывает рост фолликулов яичника, способствует образованию в них эстрогенов и влияет на сперматогенез в семенниках. Выделение ФСГ зависит от пола и возраста.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) — вызывает овуляцию, способствует образованию желтого тела в яичнике, стимулирует интерстициальные эндокриноциты (клетки Лейдига) и выработку андрогенов в семеннике, рост семенных пузырьков в предстательной железе.

Лютеотропный гормон (ЛТГ), или пролактин, — стимулирует функцию желтого тела и способствует лактации. Пролактин действует на молочную железу, стимулируя молокообразование, и влияет на молокоотдачу. Содержание пролактина в крови повышается спустя 2 ч после родов.

Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) накапливает гормоны вазопрессин и окситоцин. Последний в отдельных случаях играет этиологическую роль в возникновении преждевременных

родов, а также существенную роль в развязывании срочных родов.

В гомогенатах фетальных гипофизов окситоцин впервые удается обнаружить в срок 14—17 нед [Khan-Dawood M., Dawood M., 1984], а в крови матери фетальный окситоцин обнаруживается начиная с 29 нед [Kimura S., 1983]. Согласно цитированным авторам, в конце беременности содержание окситоцина в фетальном гипофизе в 50 раз превышает его содержание в начале II триместра. Во время родового акта плодом вырабатывается окситоцин в концентрации, превышающей (в 4 раза и более) содержание этого гормона в крови матери и собственную исходную концентрацию. Окситоцин имеется в амниотической жидкости и в моче новорожденного.

Перечисленные гормоны регулируют функции периферических эндокринных желез, органов и тканей.

Как удалось установить, аденогипофиз проявляет большую чувствительность к неблагоприятным условиям внутриутробной среды. Нарушение функции гипофиза (активизация или угнетение) может повлечь за собой полигландулярные расстройства.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ АДЕНОГИПОФИЗА

В детском возрасте имеют значение следующие формы патологии, обусловленные нарушением функции гипофиза: церебрально-гипофизарный нанизм (задержка роста); акромегалия (повышенное выделение гормона роста); увеличение концевых частей тела (большинство авторов считают причиной акромегалии эозинофильную аденому гипофиза); гигантизм (обусловлен гиперпродукцией гормона роста, которая начинается в молодом возрасте, от акромегалии отличается пропорциональностью скелета с несколько удлиненными конечностями); болезнь Иценко — Кушинга (у детей встречается редко); адипозогенитальная дистрофия — синдром Фрейлиха (симптомокомплекс, характеризующийся ожирением и отставанием развития половых желез. Большинство авторов связывают этот синдром с вторичным поражением гипофиза. Нарушение развития половой сферы объясняют резким уменьшением продукции гонадотропных гормонов); ювенильные кровотечения (маточные кровотечения в период полового созревания, могут быть обусловлены функциональной неподготовленностью центральных механизмов — гипоталамуса — гипофиза).

Нанизм (карликовость) встречается относительно редко и представляет определенные трудности для врача при уточнении диагноза. В табл. 10 сравниваются некоторые варианты нанизма.

Дифференциальная диагностика нанизма у детей

Признаки, по которым производится дифференциация	Варианты нанизма				
	Церебральный	Первичный	Гипофизарный	Тиреоидный	Прочие (группа хромосомных болезней)
Этиология	Поражение коры головного мозга	Внутриутробное нарушение ЦНС плода	Наследственные, инфекционные, травматические факторы раннего онтогенеза	Врожденная (фетопатия) или ранняя недостаточность щитовидной железы	Синдром Шерешевского — Тернера (45 X0)
Особенности роста тела	Задержка роста с 1—2-летнего возраста	Масса доношенного новорожденного в пределах 500—2000 г, в дальнейшем отставание костного возраста на 2—3 года	Отставание роста выявляется на 4—5-м году жизни. Зоны роста открыты до 20—25 лет	Большая масса тела новорожденного вследствие отеков	Масса доношенного плода 2000—2800 г, отеки тыльной поверхности кистей и стоп
Принципы лечения	Как при гипофизарном нанизме и терапия нарушений ЦНС	Лечение малоэффективно. Прогноз для жизни благоприятный	Анаболические стероиды, витамины, соматотропин. При необходимости: инсулин, тиреоидин, половые стероиды	Лечение гипотиреоза	Заместительная терапия половыми гормонами

Своевременное лечение гипопитуитаризма весьма эффективно, за исключением случаев врожденной нечувствительности органов-мишеней.

Накапливается положительный опыт заместительной терапии тропными гормонами.

W. Horton и соавт. (1983) сообщают о результатах лечения ребенка, у которого выявлен гипопитуитаризм (отставание роста, дисплазия скелета, низкий уровень соматотропного гормона). Надпочечниковая и тиреоидная функции не изменены, изменений со стороны турецкого седла также не отмечено, масса тела ребенка увеличена. Проведено лечение соматотропным гормоном человека на протяжении 8 мес. Эффект положительный: отмечены восстановление структуры хряща и существенное увеличение скорости роста.

S. Burstein и соавт. (1983) рекомендуют применять в детской практике (при недостаточности соматотропного гормона) небольшие дозы соматотропного гормона (0,1—2 МЕ 3 раза в неделю). В результате лечения увеличивалась скорость роста и соответственно повышался костный возраст.

L. David и соавт. (1983) применили соматокринин при гипофизарном нанизме и отсутствии ответа на классические тесты стимуляции. Соматокринин вводился здоровым детям и ребенку с дефицитом гормона роста. У здоровых детей инъекция соматокринина вызвала быстрое и длительное повышение уровня соматотропного гормона. При гипофизарном нанизме соматокринин тоже вызывал повышение уровня соматотропного гормона, что свидетельствовало о наличии патологии в супраселлярной области. Авторами подчеркивается возможность использования соматокринина для выяснения механизмов дефицита гормона роста.

S. McCann (1983) в обобщающем сообщении отмечает, что рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (люлиберин) локализуется в нейронах, тела которых расположены в преоптической области, а аксоны достигают срединного возвышения, серого бугра, обонятельной системы. В механизме рецепции люлиберина гонадотрофами принимает участие кальций. Пептиды, подобные люлиберину, были выделены из фолликулярной и тестикулярной жидкости, плаценты и молочных желез. Данные о существовании отдельного ФСГ — рилизинг-гормона — сомнительны. Аналоги люлиберина уже применяются при гипогонадотропном гипогонадизме.

H. Grimes, M. Brooks (1980) рассматривали вопросы беременности при синдроме Шихана (ишемический некроз передней доли гипофиза). В литературе описано более 1000 наблюдений синдрома Шихана как известного осложнения беременности.

Авторы приводят описание случая беременности у женщины 38 лет, которая наступила после послеродового некроза гипофиза. При обследовании выявлено наличие в плазме крови беременной в базальных условиях определяемых ГР, ФСГ, ЛГ, ТРГ, АКТГ и пролактина. Функция плаценты в 26 нед не нарушена. Даже стрессовые состояния не приводили к увеличению содержания этих гормонов. После проведения заместительной терапии в 32 нед произошли роды здоровым ребенком.

Согласно данным литературы, гипопитуитаризм не оказывает вредного влияния на функцию плаценты при беременности, однако целесообразно применять раннюю гормональную терапию. В антенатальном периоде онтогенеза в случае необходимости следует проводить интенсивные лечебные и профилактические мероприятия. При постановке диагноза гипофизарных поражений и проведении дифференциального диагноза необходимо тщательное изучение особенностей пренатального и постнатального развития.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

РАЗВИТИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Щитовидная железа играет немаловажную роль в сложных процессах внутриутробного развития. Она участвует в процессе реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды. Пониженное содержание тиреоидных гормонов в материнском организме сопровождается появлением аномалий развития у потомства.

Процессы дифференцировки щитовидной железы и ее морфология довольно подробно изучены в эксперименте на животных. Что касается плодов человека, то обстоятельные данные за последние годы по развитию щитовидной железы в антенатальном периоде онтогенеза представлены в немногочисленных работах.

Закладка щитовидной железы происходит у зародыша человека в срок 4—5 нед (длина 2,5—3,5 мм). Зачаток в это время находится в дне ротовой полости и представляет собой скопление энтодермальных клеток глотки. Группа клеток, дающая начало щитовидной железе, врастает в подлежащую мезенхиму; этим обеспечивается постоянное формообразующее индукционное влияние тканей: в отсутствии контакта с мезенхимой происходит аплазия щитовидной железы.

Зачаток вскоре опускается к месту окончательной локализации железы, при этом срединный зачаток тянет за собой щитовидно-язычный проток. В норме этот проток запустевает и полностью исчезает к 8-й неделе внутриутробной жизни.

Анатомическая характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. Анатомическое развитие правой и левой долей щитовидной железы легче всего проследить, анализируя изменения весовых параметров. В табл. 11 представлены данные, характеризующие среднюю массу долей щитовидной железы, а также отношение массы правой доли железы к массе левой (в мг). В данной таблице указаны средняя масса плода и средняя масса всей щитовидной железы на разных сроках антенатального развития.

При анализе данных табл. 11 видно, что абсолютная масса щитовидной железы в целом увеличивается параллельно нарастанию массы плода и его возраста (срока беременности). Так,

Характеристика массы щитовидной железы плодов человека женского пола на разных сроках нормально протекающей беременности (в мг)

(данные Н. В. Кобозевой, Т. А. Сакаевой)

Возраст плодов, нед	Число наблюдений	Масса плода, г	Масса долей щитовидной железы (M±m)			Масса щитовидной железы	Относительная масса щитовидной железы в % к массе тела
			Правая	Левая	Отношение массы правой доли к массе левой доли		
15—17	3	283±8	78±2	69±1	1,01	149±4	0,052±0,004
18—20	3	312±33	164±33	156±10	1,04±0,06	326±24	0,104±0,008
21—23	3	416±75	144±13	138±5	1,03±0,04	353±29	0,78±0,04
24—26	2	575	242±49	230±49	1,05	525±49	0,074±0,01
27—29	2	750±38	520±84	411±84	1,03±0,07	942±15	0,125±0,06
30—32	2	1700±23	470±15	445	1,01	1010±91	0,075±0,005
33—35	2	2200±760	616	375	1,1±0,1	1384±707	0,063±0,004
36—38	3	3050±140	741±66	710±87	1,04±0,05	1570±161	0,072±0,004
39—40	2	3800	1055±342	959±312	1,1	2353±509	

у плодов массой 283 г в период 15—17 нед абсолютная средняя масса щитовидной железы составляет 149 мг; у недоношенных новорожденных с массой тела 1700 г (возраст — 30—32 нед) масса щитовидной железы равна 1010 мг; у доношенных новорожденных с массой тела 3800 г масса щитовидной железы соответствует 2353 мг. Как масса плода, так и масса щитовидной железы к концу фетального периода возрастают в 13 раз. Следовательно, увеличение массы щитовидной железы в период пренатального развития прямо пропорционально увеличению массы плода.

Обращает на себя внимание асимметрия массы долей щитовидной железы: на всех этапах антенатального онтогенеза масса правой доли железы больше левой, достоверная разница составляет от 6 до 109 мг ($p < 0,05$). Наибольшие различия в массе правой и левой долей приходятся на возраст плодов 27—29 нед (правая доля 520 ± 84 мг, левая 411 ± 84 мг) и 39—40 нед (правая доля 1055 ± 342 мг, левая 959 ± 312 мг). Большую массу правой доли железы, вероятно, можно объяснить большими ее размерами, на что указывают в своих исследованиях практически все авторы. Рис. 89, а, 89, б, 90 иллюстрируют темп роста абсолютной массы правой и левой долей щитовидной железы и относительной массы щитовидной железы в процентах. Из рис. 89, а и 89, б следует, что абсолютная масса как правой, так и левой долей щитовидной железы возрастает соответственно сроку беременности. Усиленный темп прироста массы правой и левой долей железы приходится на период

24—32 нед, а пик на срок 27—29 нед (в правой доле пик более выражен, чем в левой). Вероятно, изменение весовых параметров щитовидной железы, которые на графиках выражены в виде

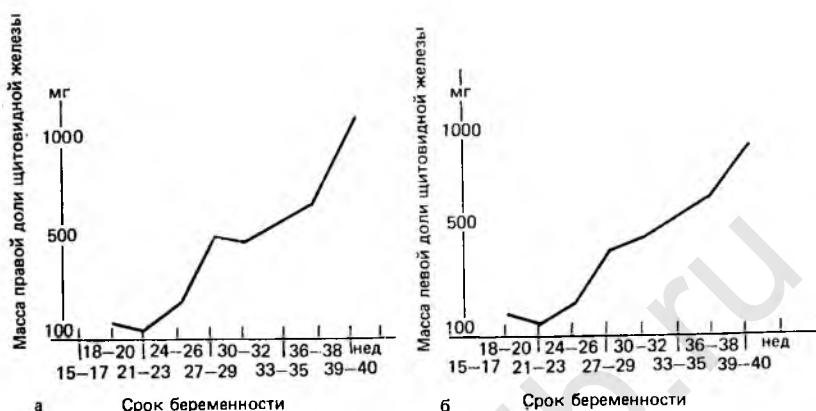


Рис. 89. Абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы на протяжении фетального периода (контрольная группа).

а — правая доля; б — левая доля.

пиков, связаны в какой-то мере с функциональным состоянием железы и ее кровенаполнением в данный период.

Гистологическая характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. Структура железы меняется в соответствии с возрастом плода. Изучение препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и по Маллори, позволяет выделить этапы структурной дифференцировки щитовидной железы.

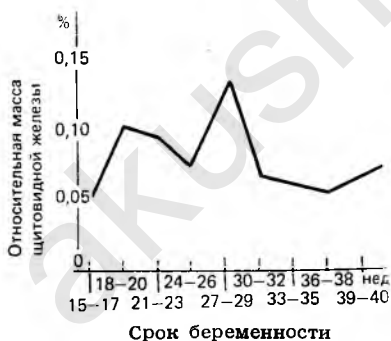


Рис. 90. Относительная масса щитовидной железы в процентах (контрольная группа).

На ранних этапах развития (6—8 нед) железа имеет вид зачатка (рис. 91), который представляет собой пласт эпителиальных клеток. Эмбриональный клеточный пласт окружен мезенхимной капсулой с примитивными капиллярами, без дифференцировки на доли. В этот период эпителиальные клетки имеют кубическую форму и интенсивно пролиферируют. О пролиферации говорят обилие митозов, базофилия цитоплазмы, наличие С-клеток (клеток кальцитонина).

В срок 8 нед мезенхимальная ткань вместе с капиллярами вырастает в зачаток, с чем связано появление пролиферирующих

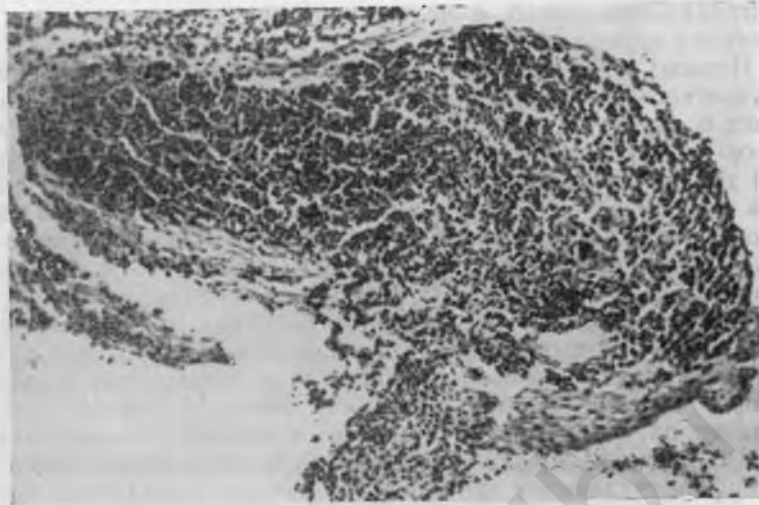


Рис. 91. Срез зачатка щитовидной железы 6—7-недельного эмбриона.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

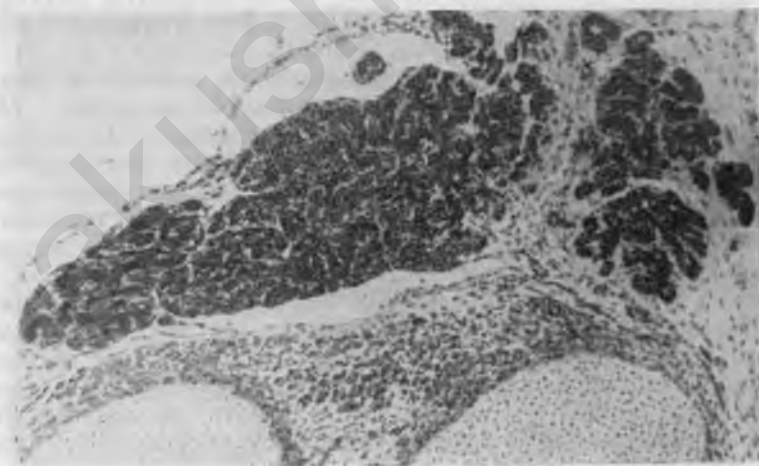


Рис. 92. Срез щитовидной железы 10—11-недельного плода.
Двулобовое строение железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

эпителиальных тяжей, а между эпителиальными клетками появляются первые просветы.

Период 9—11 нед характеризуется появлением признаков двулобового строения щитовидной железы (рис. 92). На стадии 9 нед в обеих долях кубический эпителий представлен тяжами, которые разграничиваются нежными прослойками соединительной ткани. Процесс дифференцировки эпителия заметнее выражен на периферии доли, чем в центре. Ближе к капсуле появляются первичные единичные фолликулы. К 10—11 нед число фолликулов возрастает от периферии к центру, в это время появляются первые следы секреции. Эпителиальные клетки отличаются кубической формой, их цитоплазма базофильна, ядра овальные и круглые. К 12—14-й неделям антенатального развития вся правая доля щитовидной железы приобретает фолликулярное строение. Фолликулы мелкие, округлой формы, средний диаметр их $18 \pm 0,6$ мкм. Появляется первый коллоид, красящийся эозином. Между фолликулами расположены скопления интерфолликулярного эпителия. Количество капилляров увеличивается. Описанная выше структура формируется в левой доле железы только к 14 нед, а в срок 12 нед левая доля железы содержит фолликулы только по периферии, центральная зона ее представлена эпителиальными тяжами (рис. 93). Следовательно, в левой доле завершение процессов структурной дифференцировки наступает на 2 нед позже, что, вероятно, свидетельствует о наличии структурной асимметрии долей щитовидной железы.

Период 12—14 нед следует рассматривать как стадию гистологического становления железы, обеспечивающую начало ее функционирования. На этапе 16—17 нед фетальная щитовидная железа полностью дифференцирована.

На стадии 18—20 нед внутриутробного периода в железе преобладают фолликулы средних размеров (диаметр 50 ± 3 мкм). Появляются отдельные крупные фолликулы (диаметр 74 ± 8 мкм), содержащие плотный гомогенный коллоид, который окрашивается более интенсивно (рис. 94) по сравнению с ранними сроками. Цитоплазма клеток фолликула неравномерно базофильна. Интерфолликулярный эпителий расположен радиальными скоплениями. Высота эпителия левой доли на 0,9 мкм меньше, чем правой ($6,7 \pm 0,1$ против $7,6 \pm 0,2$ мкм).

Период 21—32 нед характеризуется по морфологическим признакам как активный период железы: появляются признаки отслаивания эпителия, резорбции коллоида, фолликулярный эпителий в правой доле достигает наивысших размеров ($9,3 \pm 0,3$ мкм). Рис. 95 иллюстрирует период умеренной активизации железы (22—23 нед).

Отмечаются умеренное полнокровие железы, увеличение просветов синусоидов и капилляров; имеются признаки десквамации эпителия, резорбция коллоида.

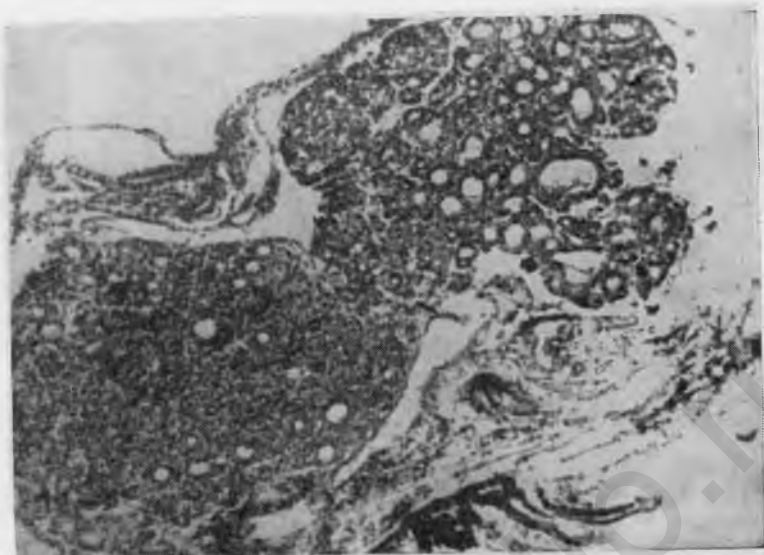


Рис. 93. Срез щитовидной железы 12-недельного плода (правая и левая доли).
Стадия окончательного развития железы.
Окраска по Маллори. Ув. 140.

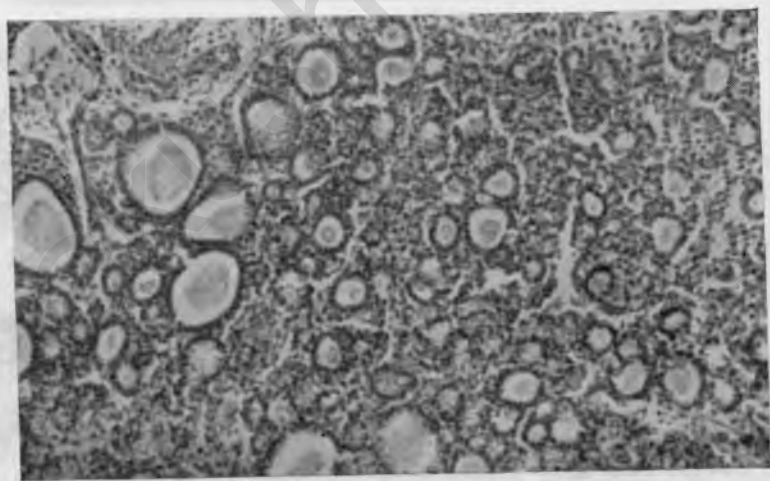


Рис. 94. Срез щитовидной железы 18-недельного плода.
Состояние относительного покоя железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

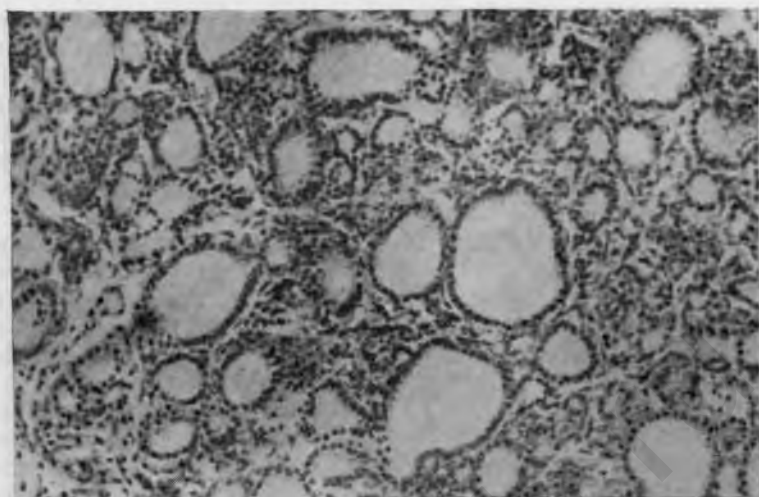


Рис. 95. Срез щитовидной железы 23-недельного плода.
Период умеренной активизации.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

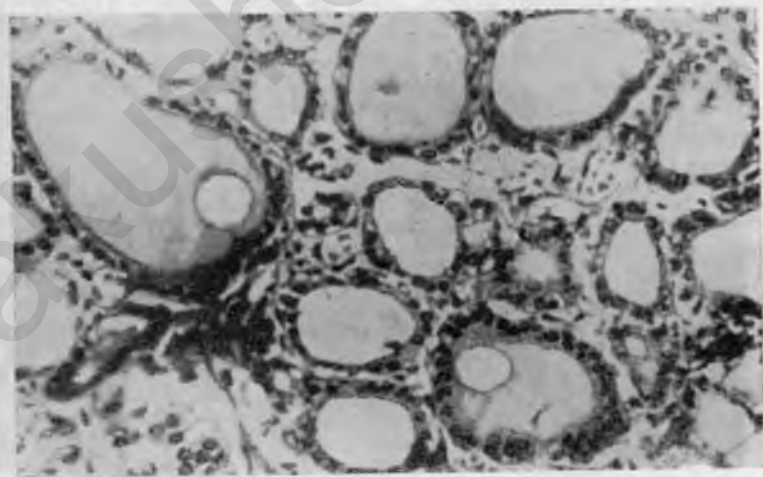


Рис. 96. Срез щитовидной железы 32-недельного плода.
Стадия максимального напряжения железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240.

На стадиях 27—32 нед отмечается максимальное напряжение железы: резко выражена гиперемия железы, каждая клетка контактирует с капилляром, наблюдается отслаивание эпителиальных клеток как в правой, так и в левой долях (рис. 96). Эпителий кубический с колебаниями от $8,4 \pm 0,2$ до $9,3 \pm 0,3$ мкм. В структуре железы преобладают фолликулы средней величины: правая доля — средний диаметр от 52 ± 5 до 57 ± 5 мкм, левая доля — от 49 ± 5 до 52 ± 5 мкм.

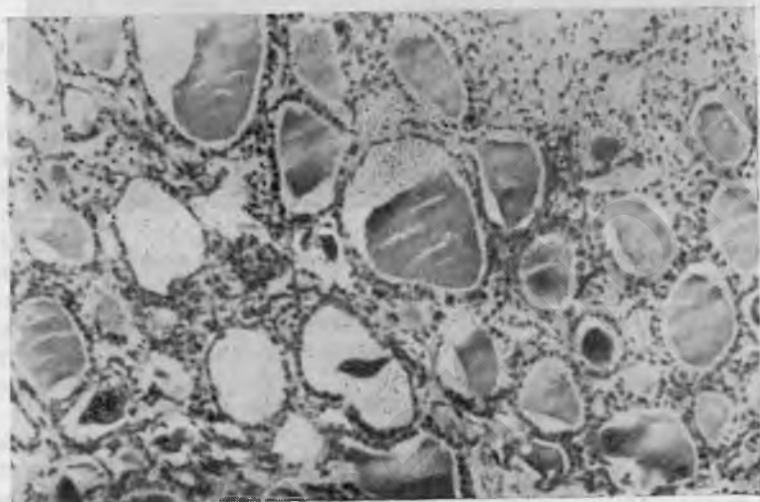


Рис. 97. Срез щитовидной железы 40-недельного плода.
Период пониженной функции железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

На сроках 33—35 нед в правой доле увеличивается число фолликулов с диаметром 84 ± 9 мкм, эпителий уплотняется (в среднем его величина составляет $7,3 \pm 0,3$ мкм), отслоенный эпителий встречается реже, чем на этапе 24—32 нед.

На сроках 36—40 нед по всей железе наблюдаются признаки гипофункции. Паренхима представлена крупными фолликулами (диаметр в правой доле от 87 ± 4 до 99 ± 11 мкм), перерастянутыми плотным гомогенным коллоидом (рис. 97).

Средняя высота эпителия в пределах от $7,4 \pm 0,2$ до $6,8 \pm 2$ мкм. Ядра темные, компактные. Интерфолликулярный эпителий расположен небольшими скоплениями, соединительно-тканная строма развита умеренно. В левой доле железы структура аналогична, только фолликулярный эпителий еще более низкий, чем в правой, — $6,0 \pm 0,2$ мкм.

Следовательно, в антенатальном периоде онтогенеза происходит полное формирование гистологической и цитологической структуры щитовидной железы.

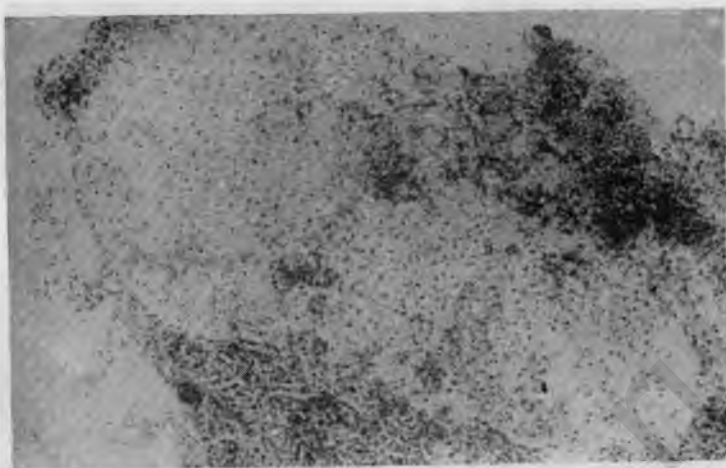


Рис. 98. Зачаток щитовидной железы 7-недельного эмбриона.
Гранулы йодидпероксидазы отсутствуют.
Реакция Ван-Дейна. Ув. 140.

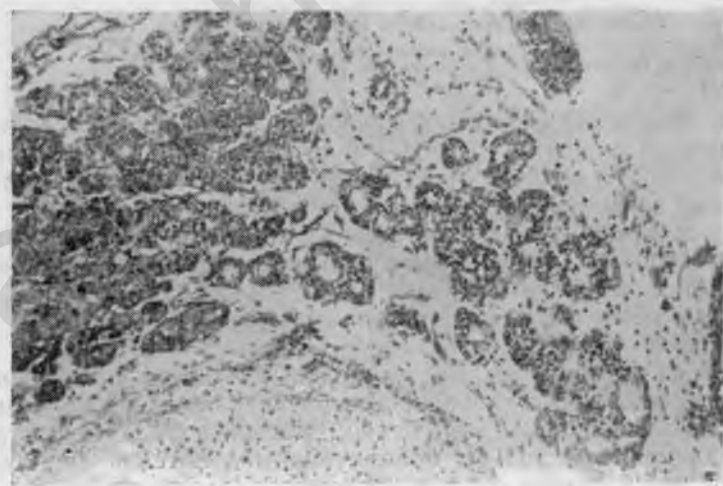


Рис. 99. Срез щитовидной железы 10-недельного плода.
ПАС-реакция интенсивная. Ув. 140.

Функциональная характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. Параллельное изучение гистохимических и морфологических характеристик желез одних и тех же плодов позволило сопоставить во времени морфологические преобразования и становление функций этого эндокринного органа.

Применялись следующие гистохимические методики: для выявления нуклеиновых кислот взят метод Эйнасона (галлоцианохромовые квасцы); для определения специфического белка (гистидин, тирозин, триптофан) применена реакция по Даниелли — Пирсу — Берстону; для выявления мукополисахаридов в тиреоидной железе применена ПАС-реакция по Шабадашу; для определения йодидпероксидазы применен метод Ван-Дейна.

Установлено, что первые признаки гормональной активности щитовидной железы появляются в 6—8 нед. На данном этапе развития железа представляет собой сплошную нерасчлененную клеточную массу. Цитоплазма эпителиальных клеток дает интенсивную ПАС-реакцию, отмечается высокое содержание РНК (3+). Повышенное содержание РНК, резко положительная ПАС-реакция говорят об интенсивных пролиферативных процессах. Отрицательные реакции на специфический белок и йодидпероксидазу свидетельствуют об отсутствии секреторного процесса в железе в данном возрастном периоде (рис. 98).

На стадии 9—11 нед появляются признаки структурной зрелости железы (особенно на периферии). В центре железы цитоплазма клеточных тяжей содержит большое количество РНК, дает интенсивную ПАС-реакцию (3+). Реакция тетразониевого сочетания выявляет лишь структурный белок. На периферии железы в базальных и перинуклеарных зонах эпителиальных клеток примитивных фолликулов выявляется высокая концентрация РНК, ПАС-вещества (рис. 99).

На сроках 12 нед паренхима правой доли железы и к 14 нед — левой доли фетальной щитовидной железы имеет фолликулярное строение. Цитоплазма тиреоидных клеток (точнее — ее апикальные концы) окрашивается интенсивно на РНК и белок. В центре фолликулов появляются скопления ПАС-позитивного материала (рис. 100). Интенсивность йодидпероксидазной активности обнаруживается в апикальных концах клеток фолликулов правой доли уже к 12 нед, левой доли — к 14 нед (2+). Цитоплазма интерфолликулярного эпителия содержит небольшое количество РНК и ПАС-вещества, в ней имеются единичные гранулы, связанные с активностью пероксидазы (+).

Изложенное позволяет утверждать, что данный этап является завершающим в дифференцировке органа. Увеличение белка в цитоплазме эпителия свидетельствует о синтезе тиреоглобулина. Гормон щитовидной железы представляет собой глюкопротеид. Появление в полостях фолликулов вещества с ПАС-пози-

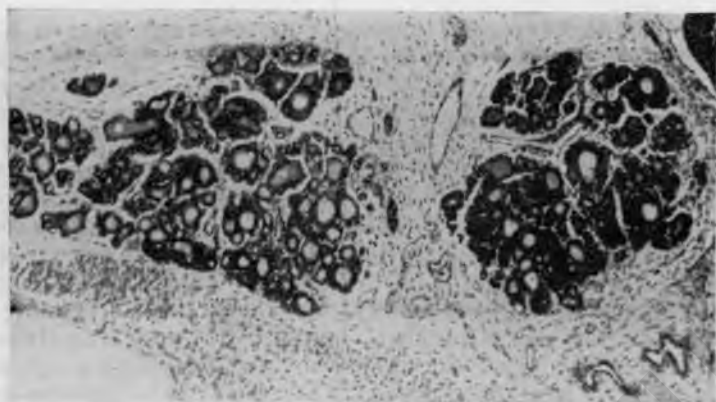


Рис. 100. Срез щитовидной железы 14-недельного плода (правая и левая доли).

Высокая концентрация ПАС-вещества в фолликулах. Ув. 140.

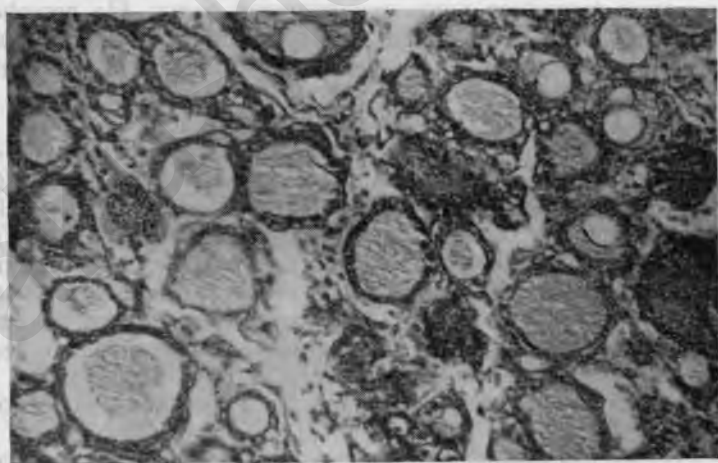


Рис. 101. Срез щитовидной железы 20-недельного плода (левая доля).

ПАС-реакция выражена более в коллоиде, чем в эпителии. Ув. 200.

тивной реакцией говорит о выходе гормона в просвет фолликула.

О начале функционирования железы свидетельствует также активность пероксидазы. Правая доля начинает функционировать на 2 нед раньше левой.

На этапе 15—17 нед цитоплазма фолликулярных клеток по-прежнему богата РНК. В центре железы, где наблюдаются преимущественно мелкие, незрелые фолликулы, цитоплазма дает ПАС-позитивную, интенсивную реакцию на белок и пероксидазу (2+, 4+). Коллоид в фолликулах отсутствует. На периферии железы в фолликулах интенсивность ПАС-реакции, реакции на белок в цитоплазме клеток снижается (+, 2+), но имеющийся в них коллоид дает довольно интенсивную ПАС-реакцию. Гранулы, связанные с активностью пероксидазы, обнаруживаются в апикальных концах клеток периферических фолликулов (2+). В правой доле железы больше фолликулов с пероксидазной активностью, чем в левой. Данный возрастной период (15—17 нед) является, несомненно, активным периодом функционирующей фетальной железы.

На сроках 18—24 нед снижение уровня гистохимических реакций происходит в клетках как правой, так и левой долей и говорит о пониженной функции фетальной железы на данном периоде пренатального развития. Интенсивная ПАС-реакция и реакция на белок в фолликулах связана, по-видимому, с его застоем в них (рис. 101). На сроках 21—23 нед беременности (в отличие от периода 18—20 нед) отмечается повышение содержания РНК в цитоплазме фолликулярных клеток (3+). Апикальные концы в мелких и средних фолликулах содержат умеренное количество ПАС-материала, РНК и белка (2+).

В более крупных фолликулах данные реакции менее интенсивны. Вероятно, наряду с синтезом гормона, идет его ускоренный выброс (+). Ферментативная активность в обеих долях железы в этот период возрастает, о чем свидетельствует реакция на йодидпероксидазу (3+). Каждая фолликулярная клетка содержит оксидативные гранулы. Местами наблюдается отслаивание фолликулярных клеток. В этих отторгнутых клетках видны гранулы, связанные с активностью йодидпероксидазы. Интерфолликулярный эпителий выявляет умеренную пероксидазную активность (рис. 102).

Период 24—26 нед антенатального онтогенеза сопровождается дальнейшим усилением гистохимических реакций (особенно в правой доле). Фетальная щитовидная железа в данный срок (24—26 нед) является высокодифференцированным и функционально активным органом, о чем свидетельствует выявление гистохимическими методами в ней всех стадий секреторного цикла, идентифицированных в исследованиях Н. С. Миловидовой (1974): стадии синтеза и накопления гормона, стадии его выделения и резорбции, стадии восстановления клеток.

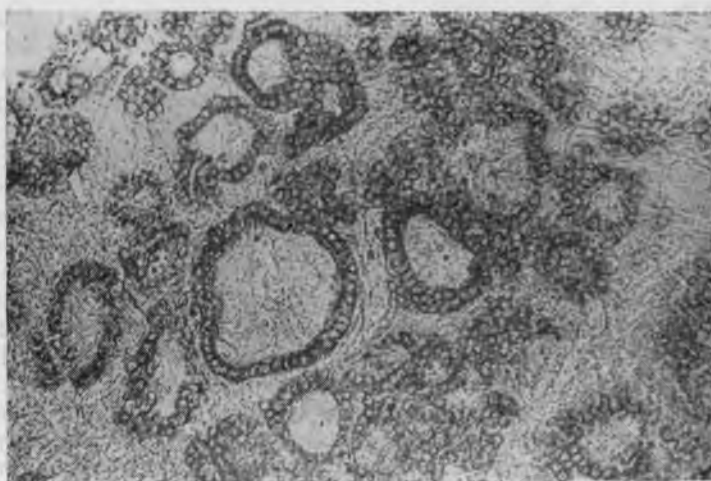


Рис. 102. Срез щитовидной железы 22-недельного плода (правая доля).

Повышение реакции на йодидпероксидазу.

Реакция Ван-Дейна. Ув. 200.

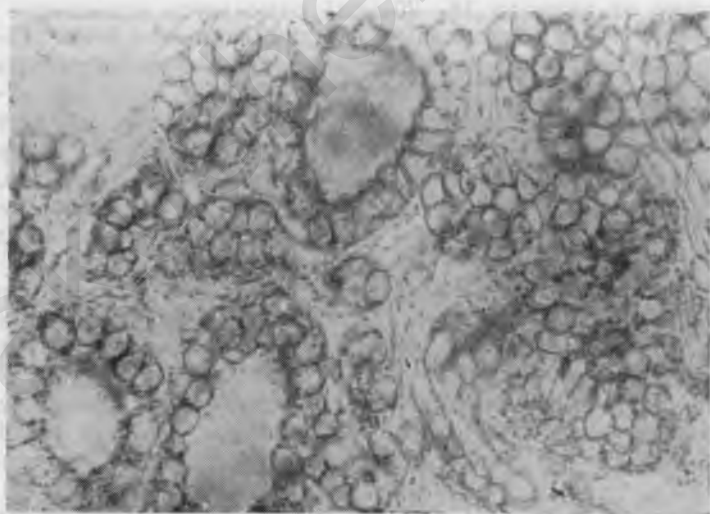


Рис. 103. Срез щитовидной железы 32-недельного плода (правая доля).

Высокая реакция на йодидпероксидазу.

Реакция Ван-Дейна. Ув. 450.

На этапах 27—29 и 30—32 нед гистохимическая характеристика щитовидной железы идентична срокам 24—26 нед. Ферментативная активность как правой, так и левой долей железы высокая (4+), большинство фолликулярных клеток дает реакцию на пероксидазу. Наряду с этим апикальные концы клеток дают интенсивную реакцию на белок, РНК, умеренную ПАС-реакцию. Интерфолликулярный эпителий обладает пероксидазной активностью (3+) (рис. 103).

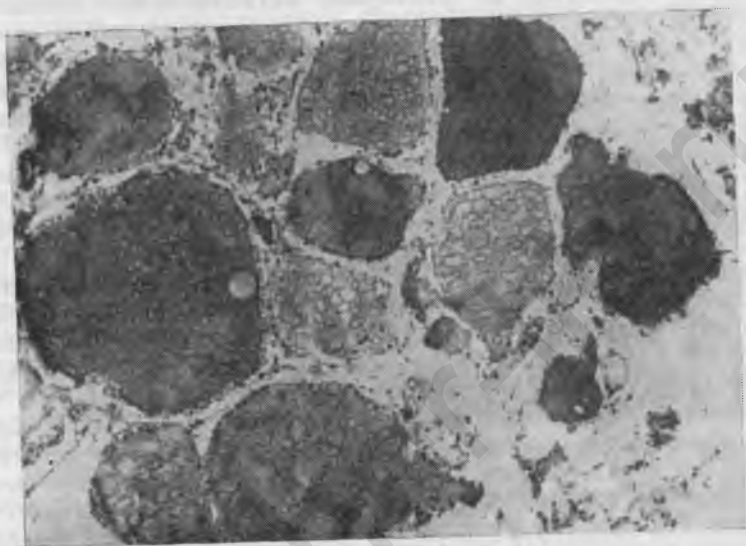


Рис. 104. Срез щитовидной железы 40-недельного плода (правая доля).
ПАС-реакция слабая в цитоплазме фолликулярных клеток и интенсивная в коллоиде. Ув. 330.

На стадии 33—35 нед фетальная щитовидная железа остается активной, но менее, чем на сроке 24—32 нед.

Период 36—40 нед характеризуется снижением интенсивности гистохимических реакций. В цитоплазме плоского эпителия фолликулов отмечается низкая концентрация РНК, белка, слабая реакция на мукополисахариды (+, 2+). Гранулы, свидетельствующие о пероксидазной активности, встречаются в отдельных клетках. Коллоид окрашивается более интенсивно на белок и ПАС-реакцию (2+), что связано с депонированием его в фолликулах (рис. 104).

В левой доле железы интенсивность указанных выше реакций менее выражена, чем в правой доле (+).

Учитывая благоприятные условия развития, данную асимметрию можно назвать физиологической.

Нормальное развитие плода нуждается в гормоне щитовидной железы. Известно, что гормон щитовидной железы оказывает влияние на рост и процессы оссификации, на формирование центральной нервной системы, участвует также в процессах реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды.

В постнатальном периоде гормон щитовидной железы оказывает большое влияние на половое развитие, менструальную функцию, овуляцию, на различные метаболические процессы, влияет на рост и дифференцировку тканей, стимулирует синтез белка. Одним из наиболее рано и детально изученных эффектов тиреоидных гормонов является их «калоригенное» действие. Этот эффект оценивается с помощью измерения потребления кислорода тканями *in vitro* или основного обмена *in vivo*. Щитовидная железа человеческого плода способна концентрировать йод и синтезировать тироксин начиная с 10—12 нед беременности. Об этом свидетельствуют работы Н. В. Кобозевой и Т. А. Сакаевой (1979). На самых ранних этапах развития зародыш получает гормон от матери. В дальнейшем ввиду относительной непроницаемости плаценты для тиреоидных гормонов и по мере созревания гипоталамо-питуитарной системы плод в основном снабжается собственным гормоном. Следовательно, после 12 нед беременности плод снабжается собственным тироксином, а до этого он получает тироксин от матери. У матери концентрация свободного тироксина в начале беременности выше, чем перед родами, что может быть связано с более высоким уровнем хорионического тиреотропина. Необходимым этапом для становления функции щитовидной железы человеческого плода является начало секреции тиреотропного гормона гипофиза, который ускоряет аккумуляцию йода в щитовидной железе и его включение в органические йодсодержащие вещества. В сыворотке крови плода сроком в 78 дней обнаруживается тироксин, количество которого нарастает по мере созревания плода. Во время родов содержание тиреотропина в крови у матери возрастает в 10 раз по сравнению с нормой. Одновременно возрастает концентрация тиреотропина в крови плода, это свидетельствует о том, что тиреотропин во время родов проходит через плаценту и поступает от матери к плоду.

Все сказанное свидетельствует о том, что плод в процессе своего развития нуждается как в материнском, так и в собственном гормоне щитовидной железы.

Гормоны. Гормон щитовидной железы тироксин (T_4) был впервые получен только в 1915 г. Kendall, а трийодтиронин (T_3) — лишь в 1952 г. T_4 (п-оксидийодфениловый эфир 3,5-дийодтирозина) содержит до 65,3 % йода. T_3 более активен, чем тироксин. В результате соединения молекул моно- и дийодтирозина происходит образование T_3 . Органическое связывание йода и образование T_4 и T_3 происходит в просвете фоллику-

да — на границе апикальной части клетки с коллоидом. Коллоид состоит преимущественно из гликопротеида тиреоглобулина. Тиреоглобулин синтезируется в рибосомах фолликулярных клеток и после присоединения углеводной группы секретируется в просвет фолликула. Йодирование тиреоглобулина с образованием предшественников тиреоидных гормонов (моно- и дийодтирозина), T_4 , T_3 происходит на мембранах апикальной поверхности фолликулярных клеток, в том числе на мембранах микроворсинок. В коллоиде обнаружен также другой растворимый йодпротеин — тиреоальбумин. Физиологическая роль его не выяснена. Известно, что количество тиреоальбумина в щитовидной железе значительно возрастает при некоторых патологических состояниях (при раке щитовидной железы, например). Секретция тиреоидных гормонов начинается с резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов. «Коллоидные капельки» с помощью пиноцитоза попадают внутрь фолликулярных клеток и окружаются при их движении по направлению к базальной мембране лизосомами. В результате протеолиза освобождаются моно- и дийодтирозин, T_4 и T_3 . Однако в кровоток преимущественно поступают лишь T_4 и T_3 . Моно- и дийодтирозин, несмотря на меньшие размеры молекул, в циркуляцию практически не поступают, так как внутри фолликулярной клетки подвергаются дейодированию. Высвобождающийся в результате дейодирования йод повторно используется в синтезе тиреоидных гормонов.

Тот факт, что плацентарный барьер относительно непроницаем для гормонов щитовидной железы и ТТГ, ставит фетальную гипофизарно-щитовидную систему по сути в автономное положение; гормоны матери и плода не находятся во взаимной

Таблица 12

Содержание гормонов гипофизарно-щитовидной оси в крови у женщин с неосложненным течением беременности и новорожденных

(по И. П. Ларичевой, В. И. Чулковой, 1983)

Группы наблюдений	Тироксин, нмоль/л	Трийодтиронин, нмоль/л	Тиреотропный гормон, мМЕ/л
Беременные женщины в срок 39—40 нед	$175,4 \pm 10,8$	$3,5 \pm 0,24$	$3,2 \pm 0,13$
Кровь, взятая из пуповины	$150,96 \pm 13,88$	$1,63 \pm 0,13$	$10,1 \pm 3,55$
Новорожденные в 1-е сутки	$162,54 \pm 36,27$	$4,06 \pm 0,30$	$17,4 \pm 5,71$
Новорожденные на 3-и сутки	$155,79 \pm 43,15$	$2,83 \pm 0,13$	$7,16 \pm 4,82$
Новорожденные на 6-е сутки	$145,45 \pm 47,34$	$3,81 \pm 0,27$	$4,2 \pm 2,65$

зависимости (табл. 12). Концентрация свободного тироксина у плода во II триместре внутриутробного развития выше, чем у матери, а трийодтиронина — ниже. Именно для плода характерно наличие еще одного гормона — так называемого резервного трийодтиронина; его концентрация выше, чем в организме

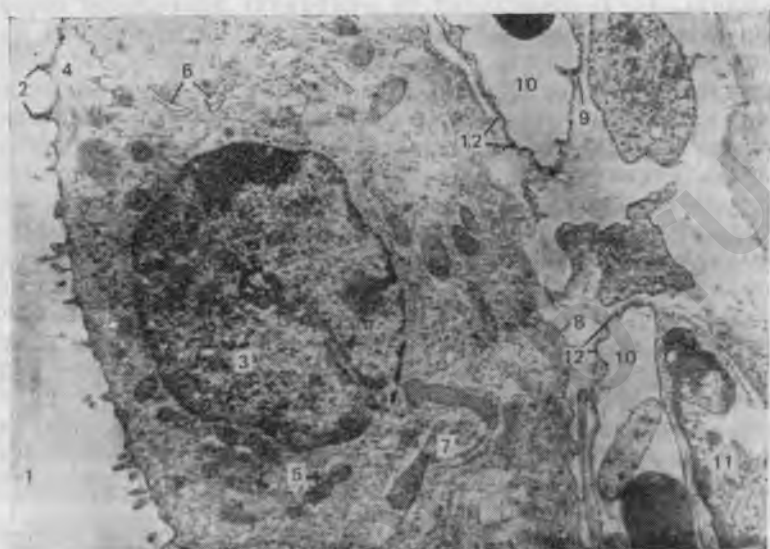


Рис. 105. Ультраструктура щитовидной железы.

1 — просвет фолликула; 2 — микроворсинки; 3 — ядро тиреоидной клетки; 4 — «коллоидные капельки»; 5 — митохондрии; 6 — пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи); 7 — эндоплазматическая сеть с рибосомами («шероховатый ретикулум»); 8 — базальная мембрана тиреоидной клетки; 9 — базальная мембрана капилляра; 10 — просвет капилляра; 11 — ядро эндотелиальной клетки; 12 — фенестрация стенки капилляра. Ув. 21 000 [Баранов В. Г., 1977].

взрослых людей. Окончательное соотношение гормонов щитовидной железы устанавливается к 1—1½ мес постнатальной жизни.

В табл. 12 хорошо видны признаки адаптационного напряжения у новорожденных первых суток жизни, которое в ряде случаев может завершиться транзиторной недостаточностью щитовидной железы. Она встречается, по данным В. Г. Ленни (1983), у 4,6 % новорожденных; втрое чаще — среди недоношенных. Наиболее частая причина транзиторного гипотиреоза — фетоплацентарная недостаточность. Для этих детей характерны низкая масса тела, длительная мышечная гипотония и сохранение на протяжении нескольких дней цианоза и желтухи. Даже кратковременный гипотиреоз отрицательно воздействует на формирование ЦНС, вызывая нарушение адаптации новорожденного. С целью своевременного распознавания врож-

денного гипотиреоза данный контингент детей нуждается в диспансерном наблюдении с повторными радиоиммунологическими определениями тиреоидных гормонов и ТТГ [Ленни В. Г., 1983]. К временному гипотиреозу ребенка приводит также лечение матери тиреостатиками.

На рис. 105 представлена ультраструктура щитовидной железы. Как видно из рис. 105, структура железы сложна, и не менее сложна и ответственна ее функция. Щитовидная железа новорожденных отличается от железы взрослого человека не только по структуре органа, но и по клеточному составу. Отличие касается, например, большего количества околофолликулярных клеток и резко сниженного количества дегенерирующих клеток.

Как свидетельствуют О. В. Волкова, М. И. Пекарский (1976), электронно-микроскопическое исследование выявляет неоднородность структуры фолликулярных клеток.

Структурное своеобразие щитовидной железы отражает неравномерность дифференциации, недостаточную зрелость железистой ткани и различие функционального состояния разных групп клеток.

Правильное морфологическое и функциональное развитие щитовидной железы в антенатальном периоде онтогенеза создает реальные предпосылки для правильного функционирования этой железы в постнатальной жизни.

РАЗВИТИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Согласно данным ряда исследователей, ткань фетальной щитовидной железы чрезвычайно чувствительна к внешним воздействиям и реагирует на малейшее вредное влияние изменением структуры клеток.

Нами изучены анатомическая характеристика, морфологическая структура и становление функции фетальной щитовидной железы в возрастном аспекте с учетом особенностей течения беременности.

Анатомическая характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. Анатомическое развитие щитовидной железы (правой и левой долей) прослежено путем изучения динамики массы.

Эти данные представлены в табл. 13. Установлено, что абсолютная масса щитовидной железы при патологической беременности (аналогично норме) возрастает параллельно увеличению массы плода и срока беременности (табл. 13).

Характеристика массы щитовидной железы плодов человека женского пола на различных сроках патологически протекающей беременности (в мг) (данные Н. В. Кобозевой, Т. А. Сакаевой)

Возраст плодов, нед	Число наблюдений	Масса плода, г	Масса долей щитовидной железы (М±m)			Масса щитовидной железы	Относительная масса щитовидной железы, %
			Правая	Левая	Отношение массы правой доли к массе левой		
15—17	10	196±17	70±10	68±6	1,01±0,03	147±6	0,071±0,003
18—20	10	364±24	137±12	125±12	1,03±0,07	253±21	0,069±0,003
21—23	9	479±26	247±17	231±18	1,06±0,1	540±31	0,115±0,009
24—26	10	672±22	283±11	270±17	1,04±0,06	594±23	0,088±0,003
27—29	9	960±137	231±47	227±48	1,0±0,08	991±91	0,101±0,01
30—32	8	1619±180	568±33	519±47	1,05±0,03	1210±159	0,075±0,006
33—35	10	2045±180	614±37	570±38	1,06±0,05	1273±81	0,063±0,004
36—38	7	2564±252	875±60	817±25	1,06±0,04	1852±166	0,072±0,004
39—41	10	3735±144	998±62	895±41	1,13±0,07	2167±130	0,058±0,002
41—43	4	4110±369	1142±240	955±200	1,2±0,12	2464±368	0,089±0,005

Однако при сравнении абсолютной массы щитовидных желез в норме и при патологии отмечены выраженные различия (см. табл. 11). Щитовидная железа к концу фетального периода при патологическом течении беременности увеличивается в 15 раз, а в норме — в 13 раз. Во второй половине внутриутробной жизни средняя масса щитовидных желез при патологическом течении беременности превышает массу щитовидных желез нормы на 59—282 мг (различия статистически достоверны). Увеличение абсолютной массы связано с теми изменениями в структуре фетальной железы, которые возникают при осложненном течении беременности. При патологическом течении беременности отмечено также наличие асимметрии долей щитовидной железы. Однако здесь, в отличие от нормы, она более выражена: масса правой доли заметно превышала массу левой, разница составила от 4 до 187 мг (рис. 106, а, 106, б). Такая асимметрия классифицировалась как патологическая, так как она вышла за рамки физиологической. Патологическая асимметрия наиболее выражена в следующие сроки беременности: 39—40 нед, 41—43 нед (при перенашивании беременности). Кроме того, из особенностей анатомической характеристики щитовидной железы при патологическом течении беременности следует отметить аномалии развития (8 %) и изменение топографии (2 %). Среди аномалий развития отмечены: отсутствие одной доли (левой) в 1 %, наличие добавочной доли — в 2 %, отсутствие перешейка — в 5 % случаев. Из топографических особенностей отмечено патологическое расположение железы (впереди трахеи). Знание вариантов строения и осо-

бенностей расположения щитовидной железы имеет большое значение для хирургической практики. Следует заметить, что при развитии щитовидной железы в условиях физиологического течения беременности указанных нарушений отмечено не было.

Эмбриопатии щитовидной железы связаны с патологическим сохранением щитовидно-язычного протока, что приводит к образованию срединных кист и свищей шеи, которые подлежат хирургическому удалению еще в детском возрасте.

По пути перемещения срединного зачатка можно обнаружить участки ткани щитовидной железы, которые, отшнуровываясь, становятся добавочными щитовидными железами наряду

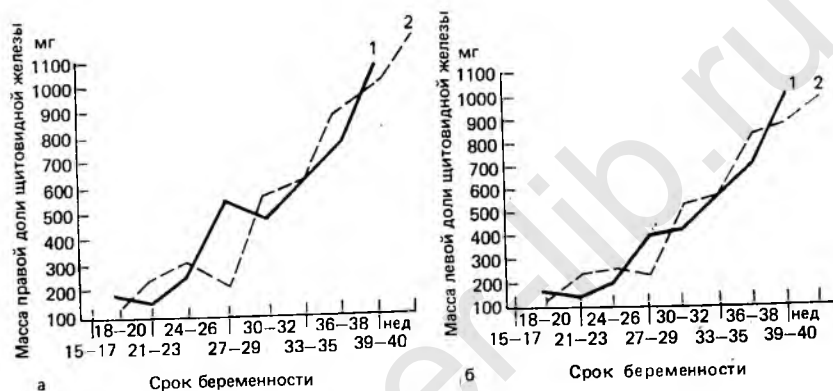


Рис. 106. Абсолютная масса правой и левой долей щитовидной железы в сравнении с контрольной группой.

а — правая доля, б — левая доля. 1 — контроль; 2 — обследуемая группа.

с основной железой. Добавочные железы склонны к малигнизации и потому подлежат удалению.

Замедление или остановка опускания срединного зачатка вызывает образование щитовидной железы на необычном месте, так называемую дистопию корня языка, а также срединную дистопию.

Дистопия корня языка клинически может проявляться затруднением глотания и дыхания, возможны кровотечения при приеме твердой пищи. Дистопированный очаг предстает в виде опухоли на широком основании. Эта опухоль в отличие от гемангиомы языка при сдавлении не спадается. Данный вариант дистопии сопровождается эутиреозом или гипотиреозом (реже — гипертиреозом). Изотопная диагностика выявляет накопление радиоактивного йода лишь в дистопированном участке в корне языка.

Срединная дистопия наблюдается чаще у девочек. Она довольно легко диагностируется на основании обнаружения опухолевого образования на передней поверхности шеи. Для этих



Рис. 107. Срез щитовидной железы 8-недельного эмбриона. Беременность осложнилась длительно текущим ранним токсикозом. Мезенхима опережает пролиферацию эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

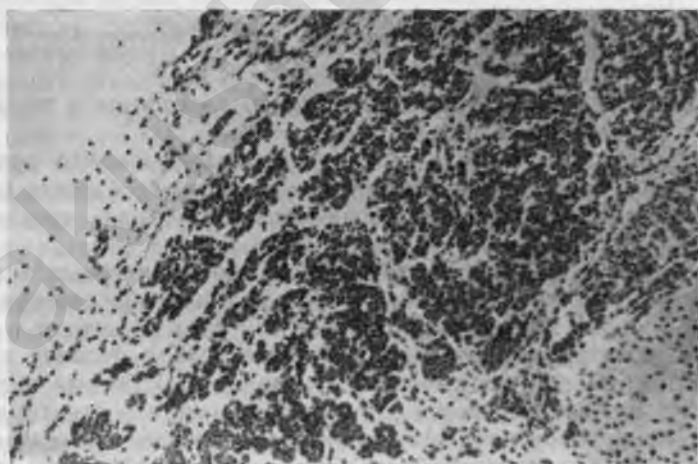


Рис. 108. Срез щитовидной железы 11-недельного плода. Длительное действие повреждающего фактора. Правая и левая доли представлены пролиферирующим эмбриональным пластом (задержка структурной дифференцировки на 3 нед). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

больных характерен гипотиреоз. Малигнизация наблюдается редко. Лечение сводится к гормональной заместительной терапии, прекращающей рост дистопированной ткани. Хирургическое лечение дистопированной щитовидной железы производится редко, поскольку удаление ее усугубляет исходное состояние гипотиреоза. Показаниями к хирургическому вмешательству являются быстрый рост дистопированного образования и усиление таких патологических симптомов, как затруднение глотания и дыхания, кровотечение из корня языка.

Гистологическая характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. При патологическом течении беременности не представляется возможным изучить последовательность этапов структурной дифференциации фетальной щитовидной железы, так это удается осуществить при неосложненной беременности; здесь закономерность нарушена. При изучении структуры фетальной щитовидной железы установлены ее чрезвычайная вариабельность и зависимость не от характера повреждающего агента, а от длительности его действия.

Так, при недлительном действии повреждающего фактора в ряде случаев наблюдалось ускорение развития железы и уже при сроке беременности 6—7 нед отмечалось двудольное ее строение (в норме 9—10 нед). При длительном действии повреждающего агента на этом же сроке беременности (6—7 нед) можно наблюдать задержку дифференциации эпителиальных клеток (рис. 107), когда пролиферация мезенхимы опережает пролиферацию эпителия, при этом отмечается блок митозов.

Срок 12—14 нед при физиологическом течении беременности рассматривается как стадия гистологического становления железы, обеспечивающая ее функционирование (появляется первый коллоид). При патологическом течении беременности можно наблюдать задержку структурной дифференцировки на 3 нед (рис. 108): левая и правая доли щитовидной железы представлены пролиферирующим эмбриональным пластом, что соответствует примордиальной стадии железы, развивающейся в нормальных условиях. Отмечаются наличие единичных фолликулов на периферии железы и избыточное разрастание соединительной ткани (особенно в левой доле).

При физиологическом течении беременности периоды 15—17 нед, 24—32 нед являются периодами максимальной активности железы (гиперфункции). Неблагоприятное течение беременности способствует изменению морфологической характеристики органа. При этом в зависимости от длительности действия повреждающего фактора наблюдался переход железы от активного состояния (рис. 109) к гипофункции, а в последующем — к нарушению структуры органа с усиленным разрастанием соединительной ткани, особенно в левой доле. Кроме того, как и на предыдущих этапах, в ряде случаев имела место задержка структурной дифференцировки органа на 6 нед. Рис. 110.

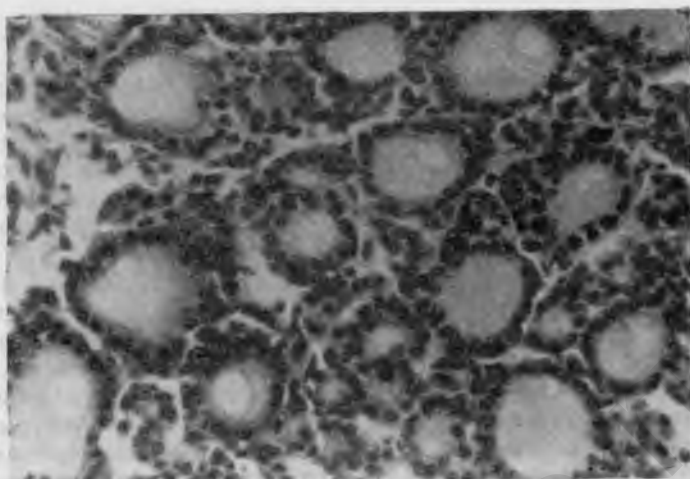


Рис. 109. Срез щитовидной железы 20-недельного плода. Беременность осложнилась острой инфекцией. Активизация функции железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

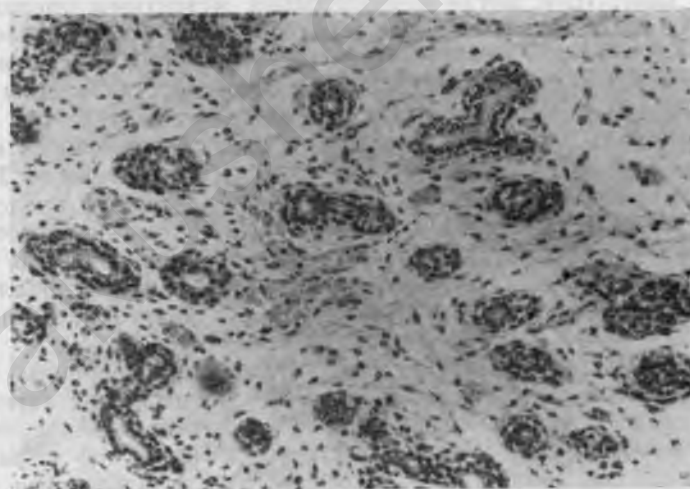


Рис. 110. Срез щитовидной железы 16-недельного плода (правая доля). Беременность осложнилась длительно текущим ранним токсикозом на фоне хронического холецистита. Отставание структурной дифференцировки на 6 нед. Окраска гематоксилином и эозином Ув. 140.

Рис. 109 иллюстрирует морфологические признаки активизации функции железы (беременность осложнена острой инфекцией): увеличение высоты эпителия ($8,0 \pm 0,5$ мкм); ядра средних размеров, среди которых много светлых; резорбция, вакуолизация коллоида. В левой доле имело место отслоение эпителия, гиперемия, увеличение островков интерфолликулярного эпителия. При длительном действии повреждающего фактора (рис. 110) структура железы на этапе беременности 15—16 нед представлена эпителиальными тяжами, трубками с отдельными отшнуровавшимися фолликулами. Эпителий тяжелей, фолликулов ложно-многорядный, при этом наблюдается интенсивное разрастание мезенхимы. Такая морфологическая картина (кроме ложной многорядности эпителия и усиленного соединительнотканного рисунка) характерна для срока беременности 9—11 нед нормы. Следовательно, длительно действующий повреждающий фактор обусловил отставание структурной дифференциации на 6 нед. Особый интерес представляют наблюдения, когда беременность осложнялась наличием диффузной токсической струмы у матери (рис. 111). В результате эндокринного рассогласования в организме матери у плода наступило замедление темпа структурной дифференциации щитовидной железы на 6 нед. Рис. 112 иллюстрирует пеструю гистологическую картину щитовидной железы плода 24—26 нед, обусловленную длительным действием повреждающего фактора. В этом наблюдении с одной стороны отмечается увеличение фолликулов с уплощенным эпителием, с другой — дезагрегация фолликулов с утратой многими клетками полярности. И, наконец, имеет место фиброз, вплоть до замены соединительной тканью отдельных долек железы.

Как и на предыдущих этапах, характер морфологической структуры на сроках 34—40 нед зависит от продолжительности действия повреждающего фактора. На рис. 113 представлена щитовидная железа 34-недельного плода, у матери которого повреждающий фактор (ангина) имел длительное и волнообразное течение; особенно сказалось его действие на сроках 12—14 и 15—16 нед. Ткань железы представлена микрофолликулами с ложно-многорядным эпителием с интенсивным разрастанием мезенхимы как правой, так и левой доли. Следовательно, длительное по времени действие повреждающего агента в период становления железы и в период активизации ее функции привело к отставанию в дифференцировке паренхимы не менее чем на 12 нед. Рис. 114 иллюстрирует переход фетальной железы от активного состояния к функциональному истощению органа (возраст плода 35 нед): наряду с увеличением диаметра фолликулов наблюдаются полное разрушение структуры фолликулов (истощение железы), разрастание соединительной ткани, ее мукоидное набухание, гиалиноз сосудов (особенно в левой доле).

Все вышеизложенное указывает на то, что в антенатальном периоде онтогенеза патологические условия внутриутробного

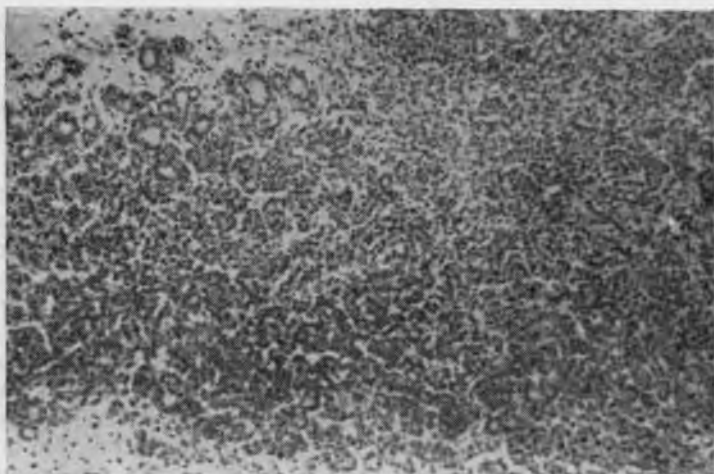


Рис. 111. Срез щитовидной железы 16-недельного плода.
У матери диффузный токсический зоб. Отставание структурной дифференцировки на 6 нед.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

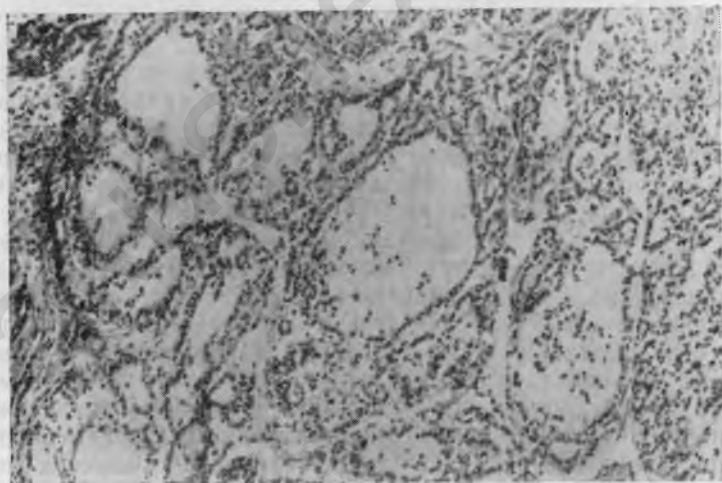


Рис. 112. Срез щитовидной железы 26-недельного плода (левая доля).
Беременность осложнилась длительным ранним токсикозом на фоне хронического холецистита. Структурная дезорганизация железы.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240.

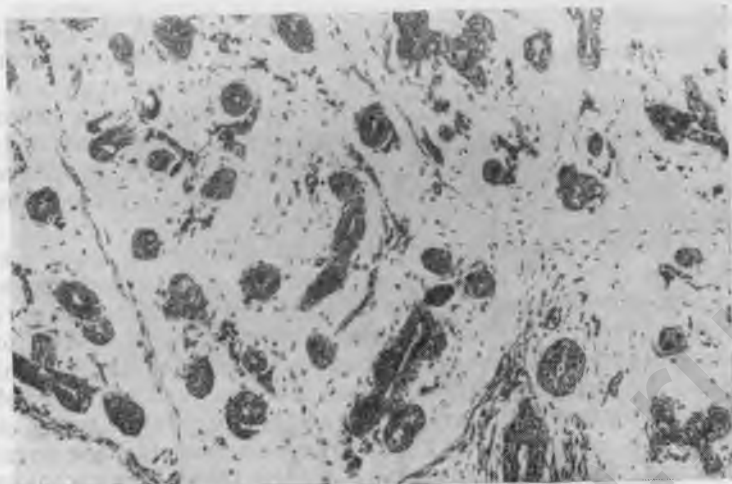


Рис. 113. Срез щитовидной железы 34-недельного плода.

Длительное и волнообразное течение повреждающего фактора (ангина). Отставание в дифференцировке паренхимы на 12 нед. Интенсивное разрастание паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

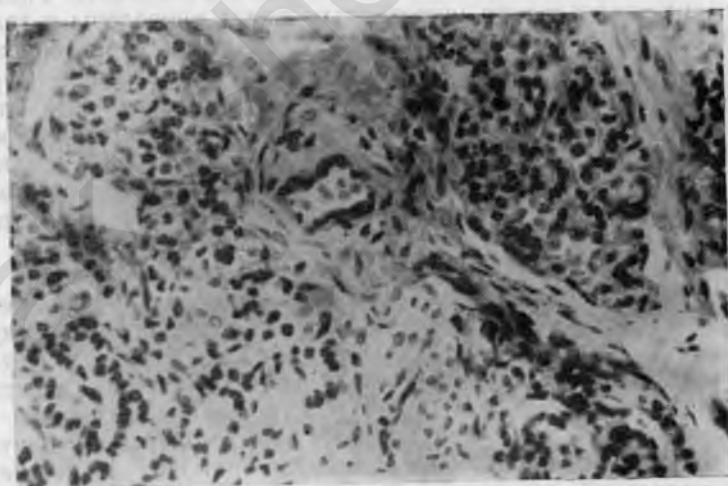


Рис. 114. Срез щитовидной железы 35-недельного плода.

Беременность осложнилась длительно текущим поздним токсикозом. Полная потеря структуры железы, разрастание соединительной ткани, гиалиноз сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240.

существования нарушают процессы структурной дифференцировки фетальной щитовидной железы. При патологическом течении беременности гистоструктура фетальной щитовидной железы чрезвычайно переменна. При кратковременном действии повреждающего фактора можно проследить состояние активизации структуры по морфологическим критериям (увеличение высоты эпителия, вакуолизация и резорбция коллоида, гиперемия органа и т. д.).

При длительном воздействии повреждающего фактора на протяжении беременности появляются признаки гиподисфункции фетальной щитовидной железы с переходом к истощению органа.

Помимо анатомической асимметрии правой и левой долей железы, выявлены отличия в их структуре вследствие неблагоприятных условий развития. В большинстве наблюдений обнаружено отставание структурной дифференцировки левой доли от правой не менее чем на 2 нед. Будучи менее зрелым органом левая доля более чувствительна к действию повреждающего фактора, в ней чаще развиваются процессы структурной дезорганизации, фиброза и пр.

Функциональная характеристика щитовидной железы в возрастном аспекте. При изучении функциональной характеристики щитовидной железы плода, развивавшегося в условиях патологического течения беременности, установлены те же закономерности, что и при изучении структурной дифференциации, а именно: прямая зависимость нарушений от длительности действия повреждающего фактора и от срока беременности. Гистохимические исследования щитовидных желез проведены у тех же плодов, у которых изучалась морфологическая характеристика.

На этапе 6—8 нед при кратковременном действии повреждающего фактора (рис. 115) цитоплазма эпителиальных клеток зачатка интенсивно окрашивается галлоцианин-хромовыми квасцами, дает диффузное окрашивание на белок и ПАС-реакцию (4+). Гранулы с йодидпероксидазной активностью отсутствуют.

Длительное действие повреждающего агента ведет к приостановке пролиферативных процессов и к снижению РНК, белка, нейтральных мукополисахаридов (2+) в зачатке.

Период 12—14 нед при физиологическом течении беременности является завершающим в дифференцировке органа и характеризуется активизацией метаболических процессов в фетальной железе. При патологическом течении беременности активизация гистохимических реакций в этот период возможна при кратковременном действии повреждающего фактора; длительное действие повреждающего агента приводит к снижению функциональной активности фетальной щитовидной железы.

На следующих этапах развития повторяется та же закономерность. Рис. 116 иллюстрирует состояние максимального функционального напряжения железы в срок 16—17 нед: в фолликулярном эпителии правой доли железы выявляется

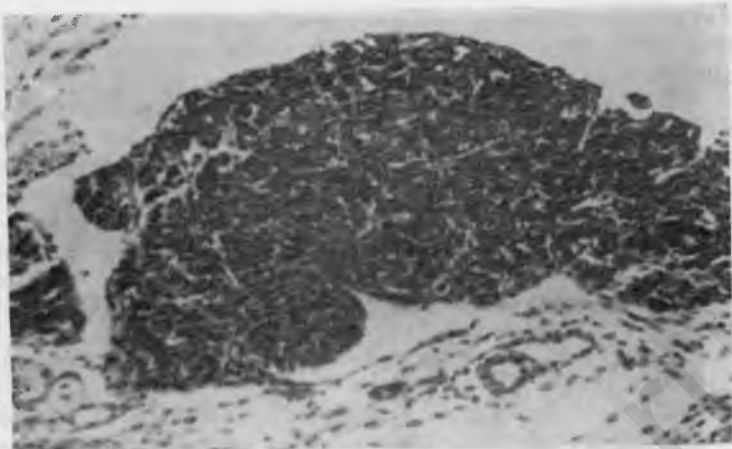


Рис. 115. Зачаток щитовидной железы 7-недельного эмбриона.
Беременность осложнилась недлительным ранним токсикозом.
Интенсивная ПАС-реакция (интенсификация пролиферативных процессов).
Ув. 140.

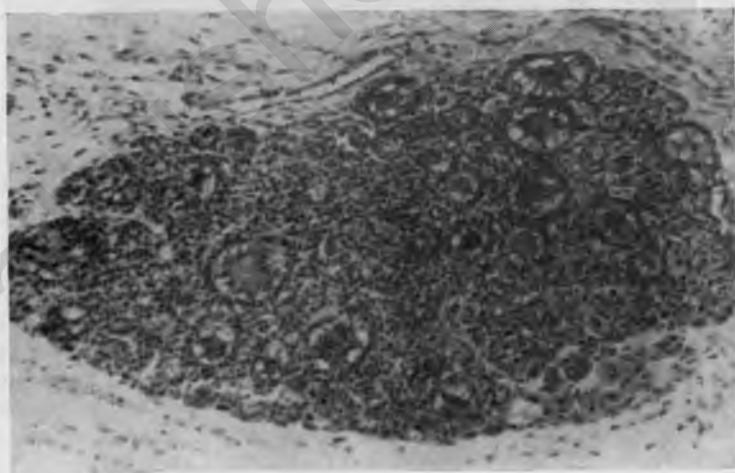


Рис. 116. Срез щитовидной железы 17-недельного плода.
Беременность осложнилась острой инфекцией. Максимальное функциональ-
ное напряжение железы.
ПАС-реакция. Ув. 140.

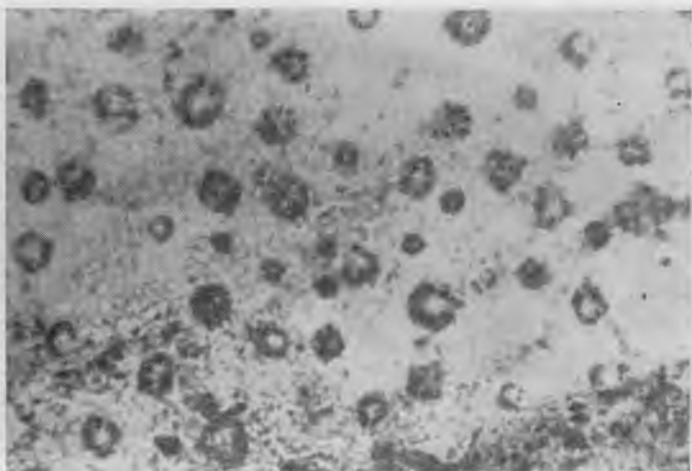


Рис. 117. Срез щитовидной железы 15-недельного плода.
Беременность осложнилась хронической инфекцией. Снижение функциональной активности.
Реакция Ван-Дейна. Ув. 140.

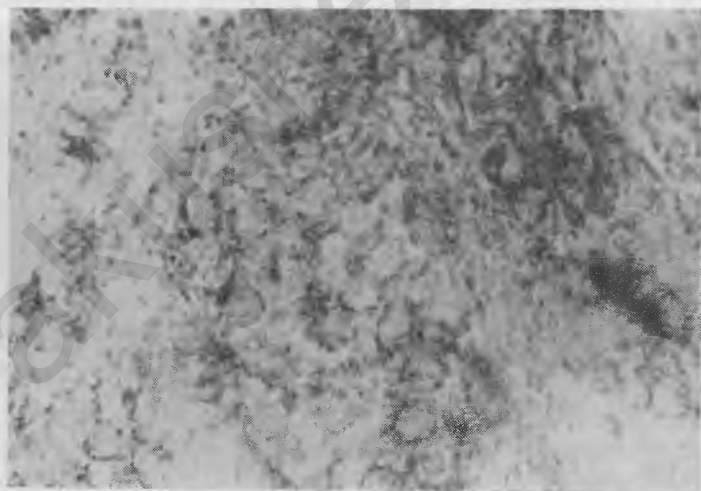


Рис. 118. Срез щитовидной железы 35-недельного плода
Беременность осложнилась длительным поздним токсикозом. Истощение функции.
Реакция Ван-Дейна. Ув. 250.

интенсивная реакция на тирозин, триптофан, гистидин, а также РНК и ПАС-вещество (2+). В фолликулярном эпителии правой доли железы наблюдаются плотные гранулы, связанные с активностью пероксидазы (в левой доле их меньше).

Островки интерфолликулярного эпителия окрашиваются более интенсивно на ПАС-реакцию и на белок, чем на предыдущих этапах (2+). В данном наблюдении действие повреждающего фактора было непродолжительным. Рис. 117 иллюстрирует снижение функциональной активности железы в срок 15 нед под влиянием длительного действия повреждающего фактора (хроническая инфекция). Имеется снижение концентрации РНК, белка, ПАС-вещества в эпителии фолликулов (+). Лишь отдельные фолликулярные клетки содержат гранулы пероксидазы.

Следует отметить параллелизм между выраженностью морфологических превращений в фетальной щитовидной железе и изменением интенсивности гистохимических реакций. Рис. 118 иллюстрирует истощение функции щитовидной железы при сроке 35 нед (беременность осложнилась длительным поздним токсикозом). Истощение функции произошло на фоне выраженных структурных изменений железы: полная потеря структуры фолликулов, разрастание соединительной ткани, гиалиноз сосудов.

На сроке 36—40 нед как при физиологическом, так и при патологическом течении беременности отмечается спад функциональной активности щитовидной железы. Однако в отличие от нормы при неблагоприятных условиях развития усиливается деструкция фетальной щитовидной железы с избыточным разрастанием соединительной ткани, ее мукоидным набуханием, фиброзом. Препараты, окрашенные галлоцианином, выявляют слабую реакцию на РНК (+, —) в цитоплазме эпителиальных клеток; ПАС-реакция — от слабopоложительной до отрицательной (+, —), в коллоиде она более интенсивна (3+), имеет зернистый характер. По-видимому, при длительно текущем позднем токсикозе синтез коллоида замедляется и извращается. Йодидпероксидазная активность на данном этапе низкая (+, 2+) (рис. 119).

Представляет практический интерес состояние железы при перенашивании беременности. Рис. 120 иллюстрирует состояние фетальной щитовидной железы при истинном перенашивании беременности. Имеют место выраженное нарушение структуры железы (это отмечено как в правой, так и в левых долях), резкое снижение пероксидазной активности (+); РНК, ПАС-реакция в виде следовой (+, —), что свидетельствует о функциональном истощении органа. Отмечено скопление лимфоидных инфильтратов.

Таким образом, при неблагоприятном течении беременности щитовидная железа претерпевает значительные функциональные изменения в процессе антенатального развития.

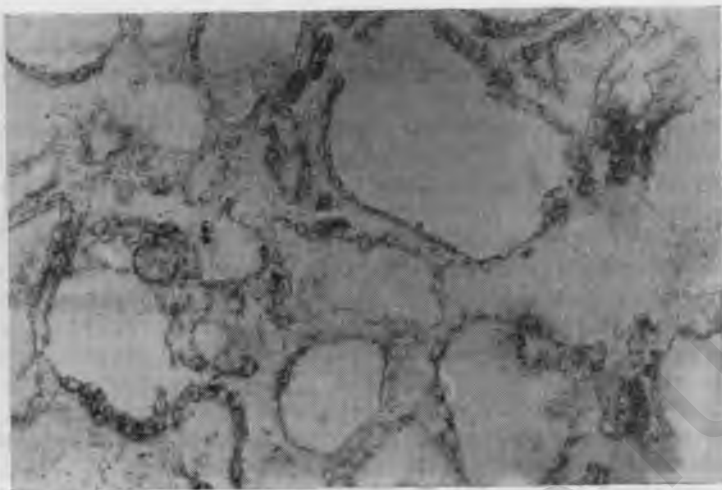


Рис. 119. Срез щитовидной железы доношенного новорожденного (правая доля).

Беременность осложнилась гриппозной инфекцией в сочетании с поздним токсикозом. Снижение активности Йодидпероксидазы. Реакция Ван-Дейна. Ув. 200.

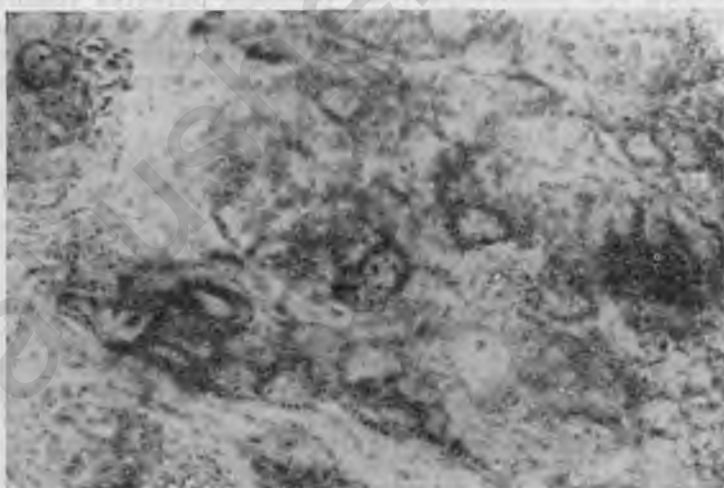


Рис. 120. Срез щитовидной железы 43-недельного плода (правая доля).

Беременность осложнилась истинным перенашиванием. Нарушение структуры железы. Функциональное истощение органа. Реакция Ван-Дейна. Ув. 250.

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В исследованиях гистологической структуры щитовидной железы новорожденного обращает на себя внимание различное содержание в ней соединительной ткани. Увеличение количества соединительной ткани в щитовидной железе новорожденного зависит от патологических факторов (особенно гипоксемии и токсикоза), действовавших во внутриутробном периоде.

В проведенных нами исследованиях мы также наблюдали нарушение процессов дифференцировки щитовидной железы плода, изменение ее структуры, расстройства функции при наличии зоба у матери.

Как правило, имело место замедление развития фетальной щитовидной железы: отставание структурной дифференцировки на 6—8 нед и снижение функциональной активности, что могло обусловить гипофункцию органа в постнатальном периоде. Представленные данные свидетельствуют о необходимости своевременного выявления и лечения беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы с тем, чтобы провести первичную профилактику возможных повреждений фетальной щитовидной железы с учетом «критических периодов» развития.

Таким образом, при особенно неблагоприятном течении внутриутробного развития функциональные расстройства щитовидной железы в виде дис-, гипо- или гиперфункции могут проявляться уже при рождении. Ряд клинических симптомов может навести на мысль о тиреоидных нарушениях, что должно заставить углубить диагностику. В последнее время значительно расширились диагностические возможности по выявлению нарушений функции щитовидной железы, особенно при обследовании в постнатальном периоде.

Н. Нирх (1983) рекомендует зонографию (ультразвуковой метод) для диагностики состояния щитовидной железы. В отличие от скинтиграфии щитовидной железы зонография позволяет выявить трехмерную структуру области шеи, определить размеры и массу щитовидной железы (длину, ширину, глубину). Эхограмма здоровой ткани щитовидной железы отличается от таковой окружающей ее ткани, что может служить дифференциальным признаком при различных дистопиях. При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, гипертиреозе и гипотиреозе, вызванном аутоиммунным тиреоидитом, наблюдается диффузное ослабление эхограммы. Ослабление эхограммы характерно также для узлов, бедных коллоидом, и злокачественных опухолей, а отсутствие ее — для кист щитовидной железы.

Согласно утверждениям H. Stutte (1983), ультразвуковое исследование — единственно пригодный метод для прижизненного выявления диффузного увеличения щитовидной железы у детей и подростков, а также у беременных женщин. Можно рекомендовать комбинированное применение эхографии и скинтиграфии, что особенно эффективно для дифференциальной диагностики нефункционирующих узлов щитовидной железы, отдельных аденом и гипертиреоза.

Н. Pormihailova, R. Veneva (1983) предложили новый метод ксеросцинтиграфической диагностики заболеваний щитовидной железы, основанный на сочетанном применении рентгенографии и введения радиоизотопа. Радиографическое изображение получают на полупроводниковых пластинах с последующим переносом на специальную бумагу, что значительно повышает качество снимков. Фронтальное и боковое ксеросцинтиграфирование обеспечивает сопоставление изменений щитовидной железы с состоянием прилегающих органов и тканей. Метод может быть применен с известной осмотрительностью, особенно в практике неонатолога.

К достаточно чувствительным и надежным методам определения состояния щитовидной железы можно отнести определение плазменного тиреоглобулина.

Р. Czernichow и соавт. (1983) обследовали новорожденных клинически с параллельным исследованием плазменного тиреоглобулина. При различных состояниях определена различная концентрация тиреоглобулина в плазме: при эктопии железы она соответствовала 16—600 нг/мл; при наличии зоба — 30—700 нг/мл; при атиреозе с отсутствием ткани железы тиреоглобулин не определялся.

Согласно данным D. Fairweather (1983), с помощью меченого антитиреоглобулина можно обнаружить субклинические поражения щитовидной железы.

Следовательно, данные о концентрации тиреоглобулина в плазме у детей с врожденным гипотиреозом могут способствовать выяснению характера поражений щитовидной железы.

М. Gupta и соавт. (1983) применили новый метод (скрининг-тест) радиоиммунологического определения свободного тироксина в твердой фазе. Методика основана на иммуноэкстракции свободного T_4 из сывороток крови специфическими антителами, нанесенными на стенки пробирок. Методика проста, однако, как свидетельствуют авторы, недостаточно точна и поэтому непригодна для массового обследования.

Для диагностики поражений щитовидной железы еще до рождения и проведения целенаправленной первичной профилактики целесообразно использовать исследования околоплодных вод (определение гормонов) и ультразвуковую диагностику с учетом критических периодов развития щитовидной железы в антенатальном онтогенезе.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Врожденный гипотиреоз — это не только следствие фетопатии (о чем говорилось выше), но и результат генетически обусловленного дефекта ферментативных систем, синтезирующих тиреоидные гормоны, при морфологически мало измененной щитовидной железе. Этот вариант гипотиреоза включает в себя как расстройство механизма фиксации железой йода, так и нарушение синтеза образования йодированных тирозинов и тиронинов.

При обоих видах гипотиреоза сниженное образование тиреоидных гормонов, реализуя обратную связь с гипоталамо-гипофизарными отделами, сопровождающуюся повышенным выбросом тиреотропного гормона, приводит к образованию врожденного гипотиреоидного зоба.

Врожденный гипотиреоз сопровождается уменьшением размеров головного мозга, дистрофией нейронов, замедлением миелинизации нервных трактов, патологическим формированием стенки мозговых сосудов. Новорожденные, страдающие гипотиреозом, обращают на себя внимание в связи со вздутием кишечника, запорами, отечностью надключичных областей, большой массой тела, удлинением периода физиологической желтухи, вялым сосанием, адинамией, плохой прибавкой массы тела.

Во избежание фатального подхода к возникновению тиреоидных нарушений следует заметить, что даже в эндемических очагах у матерей, страдающих гипотиреозом, в основном рождаются дети с нормальной функцией щитовидной железы. Гарантию нормализации дает профилактика гипотиреоза, проводимая во время беременности.

К. Schmidt и соавт. (1983) для профилактики врожденного гипотиреоза матерям, проживающим в эндемической по зобу местности или с подозрением на гипотиреоз, назначают йодированную соль; беременным женщинам с эутиреоидным зобом назначают T_4 . Вышеуказанные авторы, изучая клиническую картину при врожденном гипотиреозе, отмечают, что в первый год жизни симптомы заболевания обычно выражены слабо. Истинная микседема, как указывают авторы, встречается в 10—20 % случаев. Решающим для диагностики является определение общего и свободного T_4 и тиреотропного гормона в крови. Для лечения детей с врожденным гипотиреозом авторы рекомендуют применение T_4 в следующей дозировке: до года жизни назначают по 50 мкг в день, в возрасте 1—4 года — 8 мкг/(кг·день), в возрасте 4—6 лет — 7 мкг/(кг·день), в возрасте 6—8 лет — 6 мкг/(кг·день), в возрасте 10—16 лет — 5 мкг/(кг·день).

М. Б. Коломойская и соавт. (1983), сравнив эффективность тиреоккомба и тиреоидина при лечении первичного гипотиреоза,

установили, что тиреокомб более полно и значительно быстрее оказывает терапевтический эффект, чем тиреоидин.

Врожденный гипертиреоз чаще наблюдается у мальчиков. Тиреотоксикоз возникает нередко у тех новорожденных, матери которых страдают гиперфункцией щитовидной железы. Эта закономерность обусловлена трансплацентарным проникновением к плоду материнских аутоантител, в частности вещества LATS (длительно действующий тиреоидный стимулятор). Это вещество, будучи 7S-глобулином, действует, тем не менее, подобно тиреотропному гормону гипофиза, т. е. стимулирует функцию фетальной щитовидной железы.

Осматривая новорожденного с гипертиреозом, отмечают низкую массу тела, экзофтальм, отечность век, гиперемию и влажность кожи, увеличение щитовидной железы. Отмечают также расстройство сердечной деятельности, повышенную возбудимость ребенка в ответ на свет, звук. Несмотря на то, что эти дети активно сосут грудь, прибавка массы тела крайне замедлена. Иногда учащается стул. Если имеет место гепатоспленомегалия, то одновременно отмечают желтушность, петехии, тромбоцитопению, гипопротромбинемия.

Через 2 мес жизни обычно констатируют стойкое улучшение, так как LATS к этому времени разрушается [Блунк В., 1981].

J. Lazagus и соавт. (1983) описали транзиторную гипертиреотропинемия у новорожденной в результате трансплацентарного переноса антител к тиреотропному гормону. У новорожденной девочки без видимой патологии найдена высокая концентрация тиреотропного гормона в сыворотке крови. Высокий уровень обнаружен и в материнской сыворотке, что было обусловлено наличием антител класса IgG, которые связывают тиреотропный гормон человека. Авторы предполагают, что новорожденная приобрела антитела вследствие их трансплацентарного переноса.

В отличие от взрослого, в организме плода тироксин действует не до трийодтиронина, а до инвертированного трийодтиронина, причем в метаболизме тиреоидных гормонов участвуют не только ткани плода, но и амниотическая оболочка. Тироксин, введенный в амниотическую полость, вскоре усваивается плодом [Klein A. et al., 1980].

При наличии тщательного лабораторного контроля за функцией щитовидной железы матери и плода можно воспользоваться введением в амниотическую полость тиреоидных гормонов с целью лечения возникших функциональных отклонений фетальной щитовидной железы. Более физиологическое вмешательство в регуляцию тиреоидных функций состоит в воздействии на плаценту (устранение недостаточности фетоплацентарной системы), поскольку хорионический гонадотропин является умеренным тиреостимулятором [Harada A. et al., 1980].

Хотя функции материнской и фетальной щитовидной железы связаны не очень тесно, все же нормализация эндокринного ста-

туса матери приводит к нормализации функциональной активности фетальной железы. Так, С. Thilly и соавт. (1978) купировали недостаточность йода у беременных женщин, живущих в эндемических очагах гипотиреоза, введением 1 мл масляного раствора медленно всасывающегося йода (475 мг). Средняя концентрация тироксина у женщин и новорожденных была выше в той группе, где вводился йод, чем в контрольной. В то же время содержание гипотиреотропного тиреотропного гормона в сыворотке крови матери и новорожденного было выше в контроле.

Среди эндокринных расстройств в детском возрасте заболевания щитовидной железы занимают по частоте второе место после сахарного диабета. Функция щитовидной железы особенно важна для растущего организма. У детей раннего возраста педиатры чаще встречаются с недостаточностью функции щитовидной железы. В отличие от взрослых тиреоидная недостаточность у детей резко задерживает рост скелета и созревание ЦНС.

Только своевременная диагностика и рано начатое адекватное лечение тиреоидными препаратами может обеспечить хороший прогноз физического и умственного развития детей с врожденным гипотиреозом. Знание особенностей развития щитовидной железы в антенатальном периоде онтогенеза даст, в известной мере, клиницисту возможность прогнозирования функции этого органа в постнатальный период.

ГЛАВА 6

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА¹

Вилочковая железа (тимус) занимает особое место в системе желез внутренней секреции, являясь, с одной стороны, источником гормонов и гормоноподобных веществ, а с другой — центральным органом иммунитета. Эволюционное развитие иммунологической и эндокринной систем происходило взаимозависимо и синхронно, обеспечивая поддержание гомеостаза на уровне целого организма. По образному выражению N. Trainin, вилочковая железа представляет собой «перекресток» иммунологического и эндокринного путей регуляции функции. Вилочковая железа является источником популяции так называемых тимусзависимых лимфоцитов (Т-лимфоцитов), обеспечивающих распознавательную, регуляторную и эффекторную функции в иммунологических реакциях.

Микроокружение вилочковой железы и выделяемые им гуморальные факторы вызывают пролиферацию и дифференци-

¹ Глава написана канд. мед. наук Н. Н. Шабаловой.

ровку тимических лимфоцитов, а поступающие в кровь гормоны железы обуславливают дальнейшее их созревание в периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах). Одновременно вилочковая железа является мишенью для гормонов других желез внутренней секреции: гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, половых желез, эпифиза, что подчиняет иммунологические процессы гормональному контролю. В свою очередь, иммунокомпетентные клетки-лимфоциты, лимфокины, антитела и, по-видимому, их фрагменты оказывают регулирующее влияние на деятельность желез внутренней секреции, меняя гормональный фон в организме.

Таким образом, взаимосвязь между иммунологическими и гормональными функциями достаточно сложна, при этом особое значение имеет этап ее становления в антенатальном онтогенезе и раннем постнатальном периоде, так как обе эти системы обеспечивают нормальное развитие плода, поддержание иммунологической толерантности, своевременное наступление родов и адаптацию новорожденных к внеутробной жизни. Нарушение данных функций приводит к эндокринопатиям, иммунологической недостаточности, предрасполагает к инфекции, аллергии, аутоиммунным расстройствам, может быть причиной недонашивания беременности.

РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Вилочковая железа имеет общие черты с группой бранхиогенных органов, развивающихся из жаберных карманов; как напоминание об этом, нередко вблизи щитовидной или околотщитовидных желез обнаруживают эктопические участки дополнительной вилочковой железы.

В срок 6 нед появляется парное выпячивание, образованное энтодермой III и IV пар жаберных карманов; в закладку включается эктодерма дна жаберных борозд. В дальнейшем эта двухдолевая железа обособляется от жаберных карманов.

В 8-недельный срок вилочковая железа опускается за грудину, занимая место на передней поверхности перикарда. В это время железа состоит из компактных эпителиальных тяжей, прорастающих в богатую сосудами окружающую мезенхиму.

В 8—9 нед внутриутробного развития вилочковая железа становится местом активного лимфопоэза, не зависящего от антигенного стимулирования. Такую изоляцию вилочковой железы от антигенных стимулов внешней среды обеспечивает, в частности, плацентарный барьер [Милер И., 1983].

Начиная с 9 нед эпителиальные тяжи превращаются в рыхлую сетчатую структуру, в петлях которой располагаются округлые крупные митотически активные лимфоидные клетки. Заселение железы лимфоидными элементами — важнейший этап гистогенеза вилочковой железы. После 11-й недели в железе уже можно различить мозговое и корковое вещество, однако четкое разграничение относится к 14-й неделе.

С 12 нед антенатального развития в мозговом веществе впервые обнаруживаются окруженные капиллярами тельца Гассала — концентрические скопления трансформирующихся камбиальных эпителиальных клеток.

Гистогенез вилочковой железы после 18 нед внутриутробного развития можно считать в основных чертах завершенным.

Лимфоциты вилочковой железы распределяются неравномерно, в корковом слое их плотность в 3—4 раза выше, чем в мозговом. В корковом слое, где идет интенсивная пролиферация лимфоцитов, выделяют две зоны — субкапсулярную и кортико-медуллярную. Субкапсулярные тимоциты — менее зрелые. Постепенно дифференцируясь (первый этап дифференцировки), они продвигаются в направлении мозгового слоя. Значительная часть их здесь же и гибнет («терминальные» тимоциты). Из глубоких слоев коры часть тимоцитов мигрирует в периферическую лимфоидную ткань, главным образом в селезенку (T₁-лимфоциты), а другая часть дифференцируется в медуллярные тимоциты (второй этап дифференцировки). Корковые лимфоциты-тимоциты чувствительны к гидрокортизону и рентгеновскому облучению, имеют характерный ферментативный профиль, иммунонекомпетентны. Тимоциты мозгового слоя резистентны к гидрокортизону и облучению, иммунокомпетентны. Высказывается точка зрения о независимости данных двух популяций тимоцитов, так как в онтогенезе у мышей кортизончувствительные и кортизонрезистентные лимфоциты появляются одновременно. Медуллярные тимоциты покидают тимус, T₂-лимфоциты, заселяя соответствующие так называемые тимусзависимые зоны лимфатических узлов и селезенки. Внутри тимусная дифференцировка лимфоцитов осуществляется под влиянием микроокружения и продуцируемых эпителиальными клетками гормонов тимуса. Дальнейшее созревание тимусных, т. е. T-лимфоцитов, в периферических лимфоидных органах также находится под гормональным тимусным контролем и происходит при участии антигенов. Гистогенез вилочковой железы заканчивается внутриутробно, раньше, чем периферических лимфоидных образований, формирование лимфоидных фолликулов в них происходит в постнатальном периоде. Это затрудняет распознавание тимусзависимых зон в лимфатических узлах и селезенке и, следовательно, оценку ее состояния в первые 3 мес жизни. Раньше других формируются лимфатические образования тонкой и толстой кишки [Ивановская Г. Е., 1982].

К моменту рождения относительная масса вилочковой железы является максимальной, при этом у девочек несколько выше, чем у мальчиков.

У новорожденных вилочковая железа является самым крупным лимфоидным органом. Этот факт долгое время оставался неизвестным, так как большинство исследований было выполнено на секционном материале, т. е. на фоне атрофии, вызванной стрессом и другими воздействиями. Кроме того, посмертные изменения в железе наступают очень быстро. Это обстоятельство привело к тому, что обнаружение большой вилочковой железы в случае внезапной смерти ребенка расценивалось как ее причина, в то время как именно в этих случаях исследователи видели нормальный тимус. В свете этих данных обсуждение ставшего теперь историческим термина *morts thymica* считается излишним, хотя аплазия или гипоплазия вилочковой железы может выступать в качестве важной причины смерти, так как вызывает иммунологическую недостаточность и, следовательно, частые инфекции [Альтхофф Х., 1983].

ФУНКЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

До 60-х годов текущего столетия фактически роль вилочковой железы оставалась загадочной. Предполагалось ее участие в процессах роста и трофики тканей. Фундаментальные исследования Дж. Миллера (J. F. A. P. Miller) и Роберта Гуда (R. A. Good) привели к открытию иммунологической функции вилочковой железы и вызвали настоящий иммунологический бум. Интерес к иммунологическим проблемам охватил все области биологии и медицины, стимулировал разработку новых методов и новых концепций, заставил пересмотреть механизм развития многих известных заболеваний и практически открыть новые формы патологии, иммунодефицитные состояния. Основой для открытия роли вилочковой железы послужило использование метода неонатальной тимэктомии у мышей и крыс. Применявшиеся ранее методы удаления железы у взрослых животных, введение ее экстрактов заметных изменений в организме не вызывали. Тимэктомия, произведенная в первые дни жизни, приводит к резким трофическим нарушениям, характеризующимся общим истощением животного, отставанием в росте, выпадением шерсти, развитием дерматита, диареи, неврологических расстройствами. Это состояние получило название *wasting syndrom* — «синдром истощения». В лимфоидных органах наблюдается атрофия определенных (тимусзависимых) зон. Подавляются реакции клеточного (отторжение трансплантата, кожная гиперчувствительность) и гуморального (продукция антител к большинству антигенов, аллергические реакции немедленного типа) иммунитета. У таких животных возрастает чае-

тота вирусных и бактериальных инфекций, возникают аутоиммунные расстройства, появляются злокачественные новообразования. Значительная часть оперированных животных гибнет в первые месяцы жизни. Частота синдрома истощения зависит от вида животных, степени иммунологической зрелости к моменту рождения и срока произведенной операции. У человека подобный синдром наблюдается при врожденной аплазии вилочковой железы.

Дальнейшие иммунологические исследования привели к открытию другой популяции лимфоцитов, независимых от тимуса. Так как у птиц источником ее является бурса (кишечное лимфоидное образование), то она получила название В-системы лимфоцитов. Достижения современной иммунологии позволили выделить как среди Т-лимфоцитов, так и среди В-лимфоцитов отдельные субпопуляции, отличающиеся структурой мембранных рецепторов, сроком жизни, чувствительностью к облучению, действию глюкокортикоидов и митогенов, способностью к рециркуляции и выполняющие различные функции в иммунологическом ответе. Лимфоциты тимусного происхождения осуществляют функцию распознавания «своего» и «чужого», совместно с макрофагами включают В-клетки в пролиферацию, дифференцировку и таким образом обеспечивают продукцию антител к соответствующему антигену. Эти Т-клетки получили название хелперов (помощников) для В-клеток. Среди Т-лимфоцитов имеются клетки, усиливающие активность других субпопуляций Т-клеток (хелперы Т-клеток, или амплифайеры). Существенная роль в ограничении иммунного ответа, обеспечении толерантности (неотвечаемости) на антигены собственных тканей, т. е. в предотвращении аутоиммунных процессов, принадлежит особой субпопуляции тимусных лимфоцитов, Т-супрессорам. Дефицит этих клеток может быть основой формирования аллергической реактивности, а недостаток их у беременной и плода явиться причиной недонашивания, спонтанных аборт и, вероятно, нарушения органогенеза.

Определенная субпопуляция тимусных лимфоцитов выполняет функцию эффекторов клеточного иммунитета, они непосредственно разрушают клетки трансплантата, злокачественных опухолей, а также собственные клетки, измененные в результате соматических мутаций, т. е. оказывают киллерный эффект (Т-лимфоциты-киллеры). Другие эффекторные клетки за счет выделяемых гуморальных факторов (медиаторов клеточного иммунитета — лимфокинов) организуют клеточную воспалительную реакцию вокруг трансплантата, в коже (туберкулиновая реакция), привлекая в очаг воспаления различные виды лейкоцитов, стимулируя их активность, размножение лимфоцитов, превращение их в сенсibilизированные клетки, начинающие, в свою очередь, продуцировать лимфокины. Долгоживущая часть Т-лимфоцитов обеспечивает феномен иммунологической

памяти (Т-клетки памяти), благодаря которому повторная встреча с антигеном протекает по ускоренному типу.

Таким образом, вилочковая железа, являясь источником всех субпопуляций Т-клеток и обеспечивая их дифференцировку как в вилочковой железе, так и на периферии, контролирует все формы иммунологического реагирования: продукцию защитных антител, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов, толерантность, иммунологическую память, что и определяет ее положение как центрального органа иммунитета. Она осуществляет свою функцию в течение всей жизни, но особенно велика ее роль в антенатальном и раннем постнатальном периодах.

Вилочковая железа, кроме того, влияет на гемопоэз, регулирует обменные процессы в организме, однако эта ее роль изучена меньше по сравнению с иммунологической. Доказано участие в обмене белков, углеводов, липидов, обмене кальция, магния, меди.

Гормоны вилочковой железы. Образование в вилочковой железе активных гуморальных факторов было обнаружено при попытке компенсировать у неонатально тимэктомированных животных явление синдрома истощения и гипоплазии лимфоидной ткани с помощью экстрактов вилочковой железы, а также пересадкой таким животным железы в камеру, непроницаемой для клеток. В настоящее время различными исследователями получено более 20 вариантов экстрактов железы как пептидной, так и липидной природы, дающих разнообразные биологические эффекты. Среди тимических гормонов, влияющих на лимфоидную ткань, наиболее изучены: тимозин — фракция 5, тимопоэтин, гуморальный фактор вилочковой железы, сывороточный фактор той же железы, тимарин, а также активный фактор тимуса — 6 (АФТ-6).

Тимозин, впервые выделенный в 1966 г., оказывает многостороннее действие: препятствует развитию синдрома истощения, восстанавливает реакции клеточного иммунитета у бестимусных мышей, обеспечивает дифференцировку Т-лимфоцитов, в частности появление специфических мембранных рецепторов. Тимозин восстанавливает нормальную морфологию лимфоидной ткани и увеличивает абсолютное число лимфоцитов крови. Тимозин обеспечивает иммунокомпетентность у мышей с аутоиммунной гемолитической анемией. Результаты действия тимозина на гуморальный иммунитет оцениваются неоднозначно [Медуницын Н. Б. и др., 1980]. По мнению одних исследователей, тимозин восстанавливает синтез антител у тимэктомированных животных, по мнению других — не влияет на него. Полагают, что тимозин превращает предшественники Т-лимфоцитов в Т₁ или Т₂, проникая в цитоплазму лимфоцитов и связываясь там со специфическим рецептором. Тимозин оказывает также противоопухольевый эффект. С лечебной целью его применяют при гипоплазии вилочковой железы в комбинации с другими мето-

дами, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Получают тимозин из вилочковой железы телят в связи с его видонеспецифичностью.

Тимопоэтин выделен из бычьей вилочковой железы в 1974 г. G. Goldstein. Он способствует дифференцировке предшественников тимоцитов в тимоциты, но не влияет на полипотентные стволовые клетки. Полагают, что он реализует свой эффект в микроокружении вилочковой железы, тимозин же обеспечивает следующий этап дифференцировки Т-лимфоцитов, т. е. это 2 типа тимусных гормонов. Тимопоэтин, кроме стимуляции иммуногенеза и ответа лимфоцитов на митогены, нарушает передачу нервно-мышечных импульсов. Его высокую продукцию отмечают при тяжелой миастении.

Гуморальный фактор вилочковой железы [Kook A. et al., 1975] получен из гомогената тимуса. Обладает разнообразным действием на иммунологические процессы: восстанавливает число лимфоцитов в костном мозге и селезенке неонатально тимэктомированных животных, стимулируя пролиферацию и дифференцировку, усиливает реакцию лимфоцитов в смешанной культуре, повышает ответ лимфоцитов на ФГА (фитогемагглютинин), стимулирующий митозы в Т-клетках. Считают, что этот фактор способствует превращению тимоцитов в Т-хелперы, действуя на более поздних этапах созревания иммунокомпетентных клеток, чем тимозин [Van Bekkum D. et al., 1977].

Сывороточный фактор вилочковой железы (тимусный фактор крови) обнаружен методом розеткообразования и радиоиммунологическим методом. В настоящее время получены его синтетические аналоги и изучен ряд их биологических свойств [Wash J., 1978]. J. Wash считает, что данный фактор блокирует нормальную реакцию уже дифференцированных Т-клеток и индуцирует образование и временное накопление незрелых Т-супрессоров. После тимэктомии у взрослых животных уровень его в крови падает, но под влиянием тимозина может восстановиться.

Тимарин [Морозов В. Г. и др., 1978] — полипептид, выделенный из экстракта тимуса, дает стимулирующий эффект в отношении синтеза антител, сходный с действием гуморального фактора вилочковой железы. На Ленинградском заводе медицинских препаратов «Ленмясопрома» по методу В. Г. Морозова и В. Х. Хавинсона получен полипептидный препарат тимуса — тималин. Он применяется для стимуляции иммунологической реактивности, в частности у детей с синдромом первой и второй жаберных дуг [Котлов Г. А. и др., 1984].

Активный фактор вилочковой железы (тимуса) — АФТ-6 по своим эффектам ближе всего стоит к тимозину.

В настоящее время трудно сказать, являются ли все перечисленные гуморальные факторы вилочковой железы разными гормонами. Есть точка зрения, заключающаяся в том, что тимозин может быть полимером или агрегатом сывороточного

тимического фактора (цит. по В. Ф. Чеботареву, 1979). Тимозин и тимический гуморальный фактор содержат два вещества, одно из которых образуется эпителием вилочковой железы, а другое — Т-лимфоцитами.

Возможно, тимозин — предшественник сывороточного тимического фактора. Существует радиоиммунологический метод определения тимозина в крови животных и человека. Тимопозтин, по-видимому, отличается от тимозина и является самостоятельным гормоном. Надо признать, что выделение, характеристика, тестирование гормонов вилочковой железы находятся на стадии изучения. Местом выработки гормонов считают клетки стромы и тельца Гассала.

Кроме гормонов, стимулирующих лимфоидную ткань и иммуногенез, из вилочковой железы выделены также и супрессорные факторы липидной природы, угнетающие митотическую активность тимоцитов. Супрессорный эффект некоторые авторы связывают с присутствием в данных фракциях экстракта вилочковой железы кейлонов и гистонов.

Имеется целая группа гуморальных факторов вилочковой железы, полученных при определенных способах экстракции, которые не влияют на лимфоидную ткань, а участвуют в регуляции сахара крови (гипогликемический эффект), понижают содержание органического фосфора в скелетных мышцах, обладают гипокальциемической активностью.

Таким образом, вилочковая железа является источником ряда гормонов и гормоноподобных субстанций, оказывающих влияние на обмен веществ, гемопоэз, рост, половое созревание, однако, вероятно, главная эндокринная функция вилочковой железы — регуляция иммуногенеза путем воздействия на предшественники иммунокомпетентных клеток, их дифференцировку, пролиферацию и рециркуляцию, что имеет особое значение в антенатальном онтогенезе в момент становления иммунологических механизмов.

РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

В I триместре внутриутробного развития такие факторы, как гипоксия, инфекция, интоксикация и др. вызывают нарушение формирования вилочковой железы в виде более позднего заселения ее лимфоидными элементами, нечеткого деления на корковые и мозговые слои. Те же патологические факторы, подействовав на плод в конце внутриутробной жизни, могут приводить к ускорению созревания вилочковой железы либо к

состоянию, напоминающему «акцидентальную инволюцию», описанную в постнатальном периоде.

Акцидентальная инволюция вилочковой железы. Вилочковая железа отличается чрезвычайной лабильностью своей структуры в детском возрасте. Эти реактивные изменения были подмечены еще в начале века, однако они не являются случайными, а имеют стереотипный фазовый характер, который возникает в ответ на различные стрессовые воздействия: голодание, облучение, лекарственные препараты, инфекции и др. При этом наблюдаются уменьшение массы органа за счет лимфоцитов корковой зоны вследствие фагоцитоза их макрофагами, активизация телец Гассала, нарушения структуры мозгового слоя. Дольки вилочковой железы резко коллабировавшиеся, приобретают вид узких тяжей, соединительнотканые перегородки расширены, часто отечны, т. е. возникает атрофия органа. Динамика фазовых изменений связана с характером антигенного воздействия и длительностью течения заболевания [Ивановская Т. Е., 1981].

Фаза атрофии чаще наблюдается при септическом течении процесса. Приобретенную атрофию вилочковой железы как исход акцидентальной инволюции следует морфологически дифференцировать как с врожденной гипоплазией и дисплазией органа, так и с возрастной его инволюцией. Существенным отличием акцидентальной инволюции вилочковой железы является высокая регенеративная способность последней. У детей с незрелым тимусом акцидентальная инволюция протекает атипично, без выраженного коллапса долек, но с отчетливой активацией эпителия вилочковой железы и новообразованием тимических телец.

Как уже было сказано, акцидентальная инволюция вилочковой железы в перинатальном периоде связана с вредными воздействиями на организм беременной женщины и следствием внутриутробной инфекции, внутриутробной гипоксии, асфиксии в родах, оперативной травмы. При этом происходит блокада ферментов, ответственных за синтез гормона тимозина, что приводит к снижению клеточного и гуморального иммунитета и, как следствие этого, присоединение септических осложнений [Табалин В. А., Лукина Л. И., 1984].

Тимомегалия. Как уже указывалось, к моменту рождения вилочковая железа имеет максимальную относительную массу, она составляет 4,2 % массы тела, а у грудных детей — 3,2 %. При этом развитие периферической лимфоидной ткани происходит параллельно росту вилочковой железы, что связывают с активно идущим процессом адаптации ребенка к условиям нестерильного существования во внешней среде. Рентгенологически регистрируемое увеличение вилочковой железы у 30—50 % детей на первом году жизни считают нормой. Оно может быть связано прежде всего с гормональными сдвигами в орга-

низме, а именно — со снижением продукции кортикостероидов в коре надпочечников и усиленной продукцией соматотропного гормона гипофиза [Курбанов Г. Г., Алиев М. Г., 1983, 1984].

У детей с синдромом тимомегалии радиоиммунологическим методом выявлено снижение содержания АКТГ, кортизола и 11-оксикортикостерона в крови [Курбанов Т. Г. и др., 1984], что авторы связывают с гиперпродукцией катехоламинов и серотонина в гипоталамусе. Назначение больным пневмонией с синдромом тимомегалии кортикотропина способствовало разрешению пневмонии и исчезновению тимомегалии. Наблюдения за детьми с тимомегалией на фоне различных заболеваний, чаще всего пневмонии, позволили К. Е. Красноперовой (1982) расценить ее изменения как фазу общего адаптационного синдрома (фазу резистентности). Исчезновение вилочковой железы при ухудшении состояния — свидетельство истощения ее резервных возможностей [Красноперова К. Е., 1982]. Авторы отмечают, что у детей с тимомегалией имел место отягощенный анамнез развития: аллергия, эндокринная патология у матери, токсикозы беременных, слабость родовой деятельности, асфиксия. Дети с тимомегалией отстают по массе тела, часто отмечают нарушения сна, аппетита, проливной пот, запоры, субфебрильная температура. У значительной части детей найдены малые аномалии развития, так называемые дизэмбриогенетические стигмы: расхождение прямых мышц живота (65 %), готическое небо (15 %), дисплазия тазобедренных суставов (6 %) и др. Эти дети склонны к простудным заболеваниям и аллергическим реакциям на профилактические прививки. Показатели клеточного иммунитета снижены, уровень иммуноглобулинов D и A также снижены на фоне увеличения количества В-клеток.

Группа киевских исследователей, наблюдая детей с тимомегалией в возрасте от 3 мес до 3 лет, отметила у большинства из них проявления экссудативно-катарального диатеза, осложненное и затяжное течение бронхолегочных заболеваний. Определяя содержание в крови этих детей циркулирующего тимического фактора и чувствительность лимфоцитов к иммуностимуляторам (тимозину и левамизолу), они обнаружили снижение эндокринной функции вилочковой железы у детей с тимомегалией. По мнению этих исследователей, функциональная недостаточность вилочковой железы может быть как первичной, так и следствием инфекции [Тяжкая В. И., и др., 1983].

В дифференциальном диагнозе тимомегалии следует иметь в виду новообразования и кисты, исходящие из вилочковой железы и средостения, которые требуют, как правило, оперативного вмешательства.

В связи с тимомегалией хочется еще раз остановиться на синдроме внезапной смерти детей (СВСД), связывавшемся ранее с состоянием, которое называют *status thymicolymphaticus*. Предполагалось, что причиной смерти являлась сердеч-

ная недостаточность, вызванная давлением вилочковой железы на органы средостения, или токсическое действие ее гормона на обмен гликогена в миокарде и его гипотензивный эффект. Более поздние представления связывали внезапную смерть на фоне тимомегалии с острой гипофункцией надпочечников. В настоящее время все исследователи, описывая изменения в вилочковой железе при СВСД, отмечают инволюцию, лимфофагоцитоз, исчезновение мозгового слоя в вилочковой железе, что связывают со стрессом, а также точечные геморрагии, расцениваемые как морфологический эквивалент шока [Альтхофф Х., 1983]. Синдром внезапной смерти детей полиэтиологичен. Согласно современным концепциям, ведущую роль играет воздействие антигенов (вирусов, бактерий, продуктов питания) на фоне определенного предрасположения в виде недостаточности эндокринных органов, дисфункции иммунитета и невыясненных причин [Голикова Т. М. и др., 1982].

Таким образом, большие размеры вилочковой железы у клинически здоровых детей первых месяцев жизни не свидетельствуют о патологии (за исключением редкого первичного иммунодефицитного состояния, сопровождающегося тимомой). В то же время тимомегалия, обнаруживаемая у часто болеющих детей с отягощенным анамнезом развития, заставляет думать о нарушении эндокринных функций и иммунологической недостаточности (вторичной).

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗОЙ И ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

Вилочковая железа, как уже указывалось, включена в сложную систему гормональных взаимосвязей с другими железами внутренней секреции. Неонатальная тимэктомия не только нарушает развитие клеточного и гуморального иммунитета, но и вызывает глубокие изменения в эндокринной системе: дегенерацию клеток, продуцирующих соматотропный гормон, замедленное половое созревание, снижение функции щитовидной железы, гипертрофию сетчатой зоны коры надпочечников, стимулирует продукцию альдостерона, функцию околощитовидных желез. С другой стороны, гипофизэктомия и тиреоидэктомия вызывают гипотрофию вилочковой железы, а адреналэктомия приводит к увеличению ее массы. Кастрация также стимулирует рост вилочковой железы. На схеме 4 представлены стимулирующие и тормозящие влияния различных гормонов на вилочковую железу и лимфоидную ткань. При этом следует учитывать, что эффект от введения экзогенных гормонов зависит от дозы (тироксин и глюкокортикоиды в малых дозах, например, дают стимулирующий эффект, а в больших — вызывают атрофию вилочковой железы [Кемилева З., 1984]).

Своеобразные отношения складываются в антенатальном периоде между вилочковой железой и корой надпочечников. По мнению W. Pierpaoli, E. Sorkin (1972), вилочковая железа плода обеспечивает созревание надпочечников, а фетальная зона коры надпочечников необходима для иммунологического созревания лимфоидной ткани. Особая роль отводится пролактину, который оказывает тимотропное и тимостимулирующее действие и рассматривается как фактор центральной регуляции синтеза тимических гормонов и, следовательно, иммуногенеза.

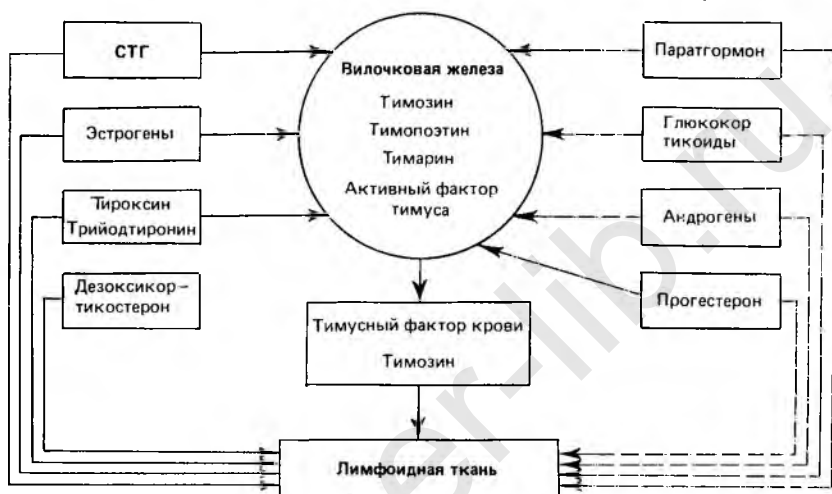


Схема 4. Взаимодействие вилочковой железы и желез внутренней секреции в регуляции активности лимфоидной ткани.

— стимулирующее влияние, --- — тормозящее влияние.

Согласно концепции взаимозависимости в развитии эндокринной и иммунной систем, гормональные воздействия в антенатальном периоде влияют на скорость появления новых антигенов на уже существующих или заново генерированных клетках, т. е. дифференцировки тканей, что, в свою очередь, влияет на функцию эндокринных желез плода. Введение в этот период экзогенных антигенов приводит к замедлению или нарушению гормонального развития, одновременно к данному антигену формируется иммунологическая толерантность.

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Иммунологический статус новорожденных формируется в условиях сложных иммунобиологических взаимоотношений в системе мать — плацента — плод и является итогом взаимодействия между эндокринными железами (включая и вилочковую железу), лимфоидной тканью и антигенной стимуляцией в ан-

тенатальном периоде. Несмотря на то, что популяции Т- и В-лимфоцитов определяются уже к 15—18 нед внутриутробного развития, окончательная их дифференцировка и антигензависимое созревание, а следовательно кооперативное взаимодействие в иммунном ответе, происходят в постнатальном периоде. Показательно, что субпопуляция Т-клеток-супрессоров в онтогенезе формируется раньше, еще внутриутробно, что может быть одним из механизмов поддержания относительной толерантности плода. Реакции клеточного иммунитета созревают ранее способности продуцировать гуморальные антитела. Ранняя антигенная стимуляция микробными антигенами (при внутриутробной инфекции) может ускорить включение антителогенеза, однако образующиеся при этом антитела представлены лишь IgM.

Нарушения в системе иммуногенеза, обнаруживаемые уже в перинатальном периоде, могут быть обусловлены первичными, генетическими, дефектами дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Эти состояния получили название первичных иммунодефицитных состояний. В соответствии с номенклатурой ВОЗ, под иммунологической недостаточностью первичного происхождения понимают генетически обусловленную

неспособность организма реализовать то или иное звено иммунного ответа. Тип наследования, как правило, рецессивный. Иммунодефицитные состояния могут быть связаны с поражением Т-системы, В-системы или сочетанными (комбинированными). Первичные иммунодефициты встречаются у 1—2,3 % детей, страдающих частыми, затяжными инфекциями.

В 1974 г. Ю. М. Лопухиним и Р. В. Петровым была предложена классификация, основанная на уровне генетических блоков различных этапов развития Т- и В-систем иммунитета. На рис. 121 представлены основные этапы этого развития с указанием уровня блока (римскими цифрами обозначены шесть вариантов). В табл. 14 дана характеристика выраженности клеточного и гуморального ответа в соответствии с уровнем блока, а также при сочетании блоков. Как видно из примечания табл. 14, основным проявлением иммунодефицитов являются высокая частота инфекции, аутоиммунных расстройств и опухолевый процесс, которые и приводят ребенка к ранней

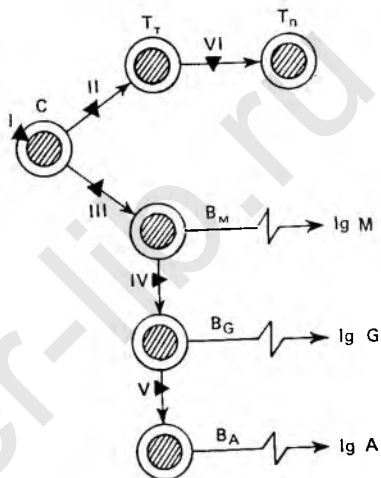


Рис. 121. Этапы развития Т- и В-систем иммунитета с уровнями возможных дефектов.

Классификация вариантов иммунодефицитных состояний

(Ю. М. Лопухин и Р. В. Петров)

Уровни генетических блоков	Клеточный иммунитет (Т-система)	Гуморальный иммунитет (В-система)			Примечание
		IgM	IgG	IgA	
I (C)	—	—	—	—	Генерализованная аплазия кроветворной и лимфоидной систем. Ранняя смерть
II (C → T)	—	+ —	±	±	Аплазия. Тяжелое иммунодефицитное состояние на все тимусзависимые антигены. Онкогенноопасная ситуация. Ранняя смерть
III (C → B _M)	+	—	—	—	Агаммаглобулинемия брутоновского типа
IV (B _M → B _D)	+	+	—	—	Гипоагаммаглобулинемия с макроглобулинемией
V (B _D → B _A)	+	+	+	—	Избирательная недостаточность IgA. Повышенная частота инфекций слизистых оболочек
VI (T _T → T _H)	±	+	+	+	Недостаточность клеточного иммунитета. Онкогенно- и аутоиммунноопасная ситуация
VII + V	±	+	+	—	Синдром Луи-Бар. Высокая инфицируемость слизистых оболочек. Онкогенноопасная ситуация
VI + IV	±	+	—	—	Гипоагаммаглобулинемия с поражением вилочковой железы. Онкогенноопасная ситуация
VI + III	±	—	—	—	Агаммаглобулинемия швейцарского типа с гипоплазией вилочковой железы. Ранняя смерть
II + V	—	±	±	—	Тяжелое иммунодефицитное состояние. Ранняя смерть
II + IV	—	±	—	—	То же
II + III	—	—	—	—	Полная аплазия лимфоидной системы. Ранняя смерть

Примечание. (+) — полноценное функционирование системы

(—) — отсутствие данного типа иммунного ответа

(±) — неполноценное функционирование системы.

Цифры и буквенные обозначения уровней блоков те же, что и на рис. 121.

смерти. В девяти из представленных двенадцати вариантов имеет место недостаточность клеточного иммунитета, часто сочетающаяся с гипо- и аплазией вилочковой железы. В 1977 г. группой экспертов ВОЗ была создана новая классификация, учитывающая не только уровень генетического дефекта, но и патогенетический механизм на молекулярном уровне с указанием конкретного дефицитного фермента (если он известен). Она подробно изложена в монографии Р. В. Петрова (1982). Наиболее тяжелыми являются комбинированные иммунодефицитные состояния, из которых самым известным является «швейцарский» тип с дефектом на уровне стволовой клетки и нарушением созревания Т-клеток.

Клинически заболевание проявляется на 2-м месяце жизни и характеризуется злокачественным течением. Отмечаются задержка роста, хроническая диарея, истощение, упорные инфекции легких, кандидамикоз верхней части глотки, пищевода, кожи. Вакцинация ВСГ приводит к диссеминации процесса, обуславливающего гибель ребенка в первые месяцы жизни. При обследовании обычно не обнаруживают миндалины, лимфатические узлы малы или отсутствуют, несмотря на хроническую инфекцию. Содержание лимфоцитов в крови снижено, Т-лимфоциты не определяются. Тесты замедленной гиперчувствительности дают отрицательные результаты, имеется дефицит всех классов иммуноглобулинов. Со стороны вилочковой железы отмечаются дисплазия, гипоплазия. Гистологически имеет место пролиферация клеток стромы или картина, свойственная фетальной железе. Отсутствуют четкая корково-медуллярная организация и тельца вилочковой железы (Гассала).

Одним из вариантов комбинированного иммунодефицита является состояние, при котором, кроме описанной выше картины, выявлен дефект фермента аденозиндезаминазы (АДА). Лимфоциты таких больных отличаются низкой пролиферативной активностью при стимуляции митогенами, антигенами и аллогенными клетками. Введение эритроцитов, подвергнутых замораживанию и облучению, как источника адениндезаминазы приводит к восстановлению реакции лимфоцитов на митогены. Сопутствующими при данном состоянии являются нарушения со стороны костной системы в связи с расстройством функции хондроцитов.

К комбинированным формам иммунологической недостаточности относится иммунодефицитное состояние с тимомой. При этом определяются увеличение вилочковой железы, эозинопения, эритробластопения и апластическая анемия, что позволяет считать, что блок имеет место на уровне стволовых клеток. Нарушены как реакции клеточного иммунитета, так и продукция антител.

К комбинированным иммунодефицитам относится также синдром Луи-Бар (атаксия, телеангиэктазия), который выявляется не сразу, а 4—5 годам. Наряду с хроническими вялоте-

кущими инфекциями бронхолегочного аппарата, отмечаются поражения нервной системы в виде мозжечковой атаксии, гиперкинезов, синдрома паркинсонизма, вегетотрофических дисфункций. Патогномоничный симптом — сосудистые дисплазии склер, кожи лица. Реакции клеточного иммунитета снижены, нарушен синтез иммуноглобулинов А и Е. Со стороны вилочковой железы имеет место гипоплазия, лимфатические узлы, селезенка и лимфатический аппарат кишечника атрофичны. Предполагаемый уровень основного клеточного дефекта — ранние Т-клетки и конечный этап дифференцировки В-клеток. Возможно, патогенез связан с неполноценностью эпителия вилочковой железы. Одновременно наблюдаются дисгенезия яичников, сниженная толерантность к глюкозе и хромосомные нарушения. Часто возникают опухоли.

Синдром Вискотта — Олдрича характеризуется сочетанием признаков иммунологической недостаточности, тромбоцитопении и экземы. В первые месяцы жизни у детей отмечаются гнойные инфекции, спленомегалия, кровотечения. Тесты замедленной гиперчувствительности снижены, содержание IgM уменьшено, уровень IgG нормален, а количество IgA и IgE повышено. В вилочковой железе изменения могут отсутствовать, или обнаруживается гипоплазия данной железы. Генеалогический метод выявил тип наследования, сцепленный с X-хромосомой. Большинство детей погибают в раннем детском возрасте.

К группе иммунодефицитов, связанных с недостаточностью Т-системы иммунитета, относится аплазия вилочковой железы (синдром Ди-Джорджи). Причиной является эмбриопатия 3—4 глоточных карманов. Чаще болеют девочки. Заболевание сочетается с гипопаратиреоидизмом, пороками развития лица, сердца и крупных сосудов. Клинически заболевание характеризуется инфекцией дыхательных и мочевыводящих путей, кандидозом, расстройствами пищеварения, гипокальциемическими судорогами. Иммунологические расстройства аналогичны тому, что наблюдается после неонатальной тимэктомии у животных. Заболевание не наследуется. Обращает на себя внимание резко повышенный уровень IgE и соответственно высокая частота анафилактических реакций на пищевые и пыльцевые аллергены у таких больных.

Среди форм первичной иммунологической недостаточности, сопровождающихся нарушением функции Т-системы лимфоцитов, согласно классификации ВОЗ (1980), выделяют так называемые переменные формы (общие и почти не классифицированные) с преимущественной недостаточностью Т-клеток. Предполагаемый уровень дефекта — ранние Т-лимфоциты или Т-хелперы. Патогенез неизвестен, иногда обнаруживаются аутоантитела к Т-клеткам.

Кроме иммунодефицитов, связанных с дефектом тимусзависимой системы, различают нарушения В-системы лимфоцитов

(различные виды гипо- и агаммаглобулинемий), а также недостаточность системы комплемента и системы фагоцитов, однако их рассмотрение не входит в задачу данной книги.

Диагностика иммунодефицитных состояний основывается на клинических наблюдениях, а также включает генеалогический анализ, исследование крови (содержание гемоглобина, эритроцитов, абсолютное количество всех форм лейкоцитов), определение уровня иммуноглобулинов разных классов по Манчини, исследование титра изогемагглютининов, а также противокклюшных и антитоксических дифтерийных антител. Необходимо определить абсолютное содержание В- и Т-лимфоцитов с помощью методов спонтанного и иммунного розеткообразования и исследовать их функциональный ответ на соответствующие митогены, что может быть выполнено только в специализированных иммунологических лабораториях. Для выявления дефекта аденозиндеаминазы и пиридиннуклеотидфосфорилазы разработаны гистохимические методы их определения в капле крови.

Лечение иммунодефицитных состояний, связанных с генетически обусловленным дефектом Т-системы лимфоцитов, и особенно комбинированных форм, представляет собой трудную задачу. Оно должно осуществляться специалистами с участием педиатра-иммунолога. Более подробно вопросы лечения изложены в справочном пособии по прикладной иммунологии [Вельтищев Ю. Е., 1984].

Недостаточность иммунитета и, следовательно, высокая частота бактериальных и вирусных инфекций требует содержания таких больных в стерильных условиях, в специальных изоляторах (гнотобиологическая изоляция). Такие изоляторы уже применяются в связи с развитием методов трансплантации органов и тканей.

Лечение инфекционных осложнений, безусловно, включает антибактериальную терапию, которая проводится длительно, в более высоких дозах, с учетом чувствительности микроорганизмов и обязательным добавлением противогрибковых препаратов. Парентеральный способ введения предпочтительнее.

В то время как компенсация дефекта В-системы возможна с помощью введения недостающих иммуноглобулинов (см. вышеуказанное пособие), компенсация дефектов Т-системы осуществляется только трансплантацией Т-лимфоцитов или вилочковой железы от донора, идентичного по антигенам главного комплекса гистосовместимости. Используются различные типы пересадок [Петров Р. В., 1982], из которых наиболее предпочтительным является метод, разработанный во II Московском медицинском институте Ю. И. Морозовым, Ю. М. Лопухиным. При этом одновременно пересаживаются два органа: комплекс вилочковая железа и грудина, взятые от мертворожденного ребенка, что обеспечивает трансплантацию всех компонентов Т-системы иммунитета и источник стволовых клеток — пред-

шественников иммунокомпетентных лимфоцитов. Эффективной является также пересадка эмбриональной вилочковой железы. У детей, в частности с синдромами Луи-Бар и Ди-Джорджи, наступает длительная ремиссия, но об окончательном исходе судить рано. Опасность при трансплантации связана с развитием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

С 1976 г. в качестве заместительной терапии начали применять трансплантат культивированного эпителия вилочковой железы, в частности при тяжелом комбинированном иммунодефицитном состоянии. Отмечено, что при этом восстанавливается и В-система, а РТПХ не развивается, так как в трансплантате отсутствуют иммунокомпетентные клетки — лимфоциты.

Использование гормонов тимуса (тимозин — фракция 5) в лечении синдромов Ди-Джорджи и Луи-Бар оказалось эффективным, но не у всех больных [Hang R., 1982].

Изучается возможность коррекции отдельных форм иммунодефицитов с помощью фактора переноса (ФП), получаемого путем лизиса лейкоцитов и последующего диализа. Наиболее благоприятные результаты — при синдроме Вискотта — Олдрича (у половины больных), однако повышается опасность новообразований у таких больных.

Введение замороженных и облученных эритроцитов в качестве источника АДА больным с дефектом данного фермента дает благоприятный эффект. Биохимическая компенсация дефекта, по-видимому, откроет новые подходы к терапии наследственных иммунодефицитов.

Фармакологическая коррекция с помощью иммуностимуляторов (левамизола, теofilлина, диуцифона, препаратов цинка) возможна, но вопрос находится в стадии изучения, хотя имеются отдельные положительные результаты [Asquith P., 1983].

Иммунопрофилактика больных с первичными иммунодефицитными состояниями возможна (только убитыми вакцинами), но часто оказывается неэффективной из-за нарушения хелперной функции Т-клеток. Разработка нового метода получения антигенов на основе комплексов полиэлектролитом, обеспечивающим Т-независимость иммунного ответа, возможно, позволит преодолеть иммунологический дефект и осуществить фенотипическую коррекцию у некоторых больных с недостаточностью Т-лимфоидной системы [Хайтов Р. М., 1984].

От первичных иммунодефицитных состояний нужно отличать вторичные. Их причины и механизмы подробно изложены в докладе экспертов ВОЗ № 630 (1980). Главная роль при этом отводится инфекционным факторам протозойной, вирусной и бактериальной природы, а также нарушениям питания. В перинатальном периоде наиболее частыми причинами вторичной иммунологической недостаточности являются врожденные инфекции, и прежде всего цитомегалия и краснуха. Спектр

иммунологических нарушений при этом может быть широким — от дефицита клеточного иммунитета с гипоплазией вилочковой железы до комбинированных расстройств, включающих расстройство синтеза антител класса G. Продукция IgM, обычно в форме мономера, чаще всего сохраняется и даже повышена. В патогенезе иммунодепрессии предполагается токсическое действие самих вирусов (репликация вирусов в лимфоцитах) и противирусных антител и иммунных комплексов.

У новорожденных с низкой массой тела и внутриутробной задержкой развития в первые месяцы жизни наблюдаются различные транзиторные формы иммунологической недостаточности, а дефекты клеточного иммунитета могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев после рождения. Имеет значение и недостаток железа в организме, а также витаминов, в частности В₁₂ и фолиевой кислоты. Потери белка в связи с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, нефротическим синдромом, болезнями печени также могут привести к иммунологической недостаточности.

Не следует забывать, что некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды при длительном применении, цитостатические препараты, салицилаты) дают иммунодепрессивный эффект.

Таким образом, вилочковая железа является одновременно и центральным органом иммунитета, и железой внутренней секреции. Взаимодействие иммунологических и гормональных механизмов регуляции сформировалось в процессе эволюции для обеспечения гомеостаза на уровне целого организма, что подчеркивается, в частности, определенным сходством структуры некоторых гормонов и фрагментов антител. В антенатальном периоде взаимодействие эндокринной и иммунологической систем осуществляется в рамках единой функциональной системы мать — плацента — плод.

Патология вилочковой железы может быть как первичной, генетически обусловленной, так и вторичной, связанной с действием вредных факторов на организм плода и новорожденного. Нарушение функции тимуса проявляется прежде всего в виде иммунологической недостаточности и частых инфекций.

В педиатрической практике уже применяются ряд препаратов, полученных из тимуса, а также синтетических, обладающих так называемым тимомиметическим эффектом, например левамизол, диуцифон. Арсенал средств, используемых в лечении вторичных иммунодефицитов, непрерывно растет, однако их назначение требует контроля иммунологического статуса ребенка, должно проводиться с большой осторожностью.

НАДПОЧЕЧНИКИ

РАЗВИТИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Надпочечники млекопитающих, включая человека, фактически состоят из двух объединенных вместе желез. Эти две составные части — корковый и мозговой слои — по своему развитию гистологически и функционально совершенно различны и происходят из разных тканей: корковое вещество образуется из целомического эпителия, мозговое вещество — из группы клеток ганглионарной пластинки. Мозговой и корковый слои, иначе называемые интратеналовой и супратеналовой тканью, объединяются лишь вторично в процессе внутриутробного развития.

Кафедрой акушерства и гинекологии ЛПМИ проведены весьма обстоятельные исследования по изучению морфологии и функции фетальных надпочечников [Петрова Н. И., Кобозева Н. В., Баласанян В. Г., 1979]. С учетом особенностей течения беременности изучены морфологическая и функциональная характеристики 202 надпочечников, полученных от 101 плода в сроки 6—42 нед.

Анатомическая характеристика надпочечников в возрастном аспекте. За период с 6 до 40 нед антенатального развития размеры надпочечников увеличиваются неравномерно: так, ширина и высота железы увеличиваются более чем в 10 раз, а толщина — всего в 2,5 раза (табл. 15).

Как видно из табл. 15, размеры левого надпочечника больше размеров правого. Это преимущество в росте и развитии левого надпочечника прослеживается в течение всего периода антенатального развития ($p < 0,05$). На рис. 122, а и 122, б графически представлены темпы роста левого и правого надпочечника в эмбриональном и фетальном периодах онтогенеза. Усиленный рост фетальных надпочечников отмечается с 12-й по 21-ю неделю; особенно быстро увеличиваются размеры (ширина и высота) с 36-й по 40-ю неделю.

На рис. 123 показаны изменение формы фетальных надпочечников в возрастном аспекте и связь с почкой. На стадии 6—8 и 9—11 нед антенатального развития надпочечники плода имеют округлую, овальную форму и приближаются к первичной или срединной почке. По своим размерам в эти сроки они

Размеры надпочечников плодов в антенатальном периоде онтогенеза при нормально протекающей беременности (в см)

Возраст плодов нед	Число наблюдений	Размеры надпочечников (M±m)					
		Правый надпочечник			Левый надпочечник		
		Ширина	Высота	Толщина	Ширина	Высота	Толщина
6-8	8	0,3±0,037	0,2±0,22	0,2±0	0,3±0,37	0,3±0,037	0,2±0
9-11	6	0,4±0	0,3±0,09	0,3±0	0,4±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04
12-14	2	0,4±0,1	0,3±0	0,3±0	0,4±0	0,4±0,1	0,3±0
15-17	2	1,0±0,2	0,6±0,2	0,4±0	1,0±0,2	0,8±0,2	0,4±0,1
18-20	1	1,7	1,3	0,4	1,7	1,4	0,4
21-23	2	1,8±0,64	1,6±0,85	0,4±0,1	2,1±0,68	1,6±0,5	0,4±0,1
24-26	2	2,0±0,68	1,5±0	0,4±0,1	2,1±0,28	1,6±0,14	0,3±0,1
27-29	1	2,0	1,5	0,3	2,5	1,5	0,4
31-32	2	2,2±0,36	1,8±0	0,4±0,1	2,1±0,14	1,7±0,14	0,3±0,1
33-35	2	2,4±0,56	1,4±0,14	0,4±0	2,7±0,42	1,7±0,42	0,4±0,1
36-38	2	2,7±0,36	1,8±0,22	0,4±0	3,5±0,42	1,6±0,22	0,4±0
39-40	2	3,5±0,22	2,5±0,1	0,5±0	3,7±0,1	2,2±0,36	0,5±0

превосходят размеры почки в 2 раза. На стадии 12—14 нед надпочечники приобретают продолговато-овальную форму,

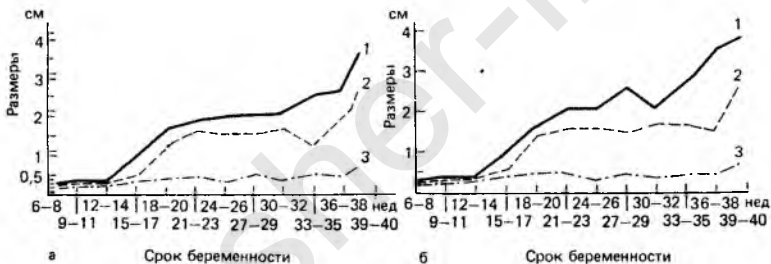


Рис. 122. Темпы роста размеров правого и левого надпочечников в возрастном аспекте.
а — правый надпочечник, б — левый надпочечник. 1 — ширина, 2 — высота, 3 — толщина.

охватывают верхний полюс почки, переходя на переднюю поверхность. На стадии 15—17 нед надпочечники плодов продолжают расти, становятся шире, увеличиваются в высоту и составляют 50 % почки. При беременности 18—20 нед резко возрастают размеры надпочечников, они становятся широкими и более укороченными и сближаются с почкой. На этом этапе они охватывают не только верхний полюс ее, но также сближаются с наружной и внутренней поверхностями. Этот возрастной период следует считать ответственным этапом анатомического формирования органа. На стадии 27—29 нед надпочечники плода продолжают увеличиваться в ширину, по форме приближаются к треугольной, намечается складчатость поверхности. В последующие стадии антенатального развития размеры

(ширина, высота) надпочечников продолжают увеличиваться, они охватывают верхний полюс окончательной почки, наружную и внутреннюю поверхности. К моменту рождения надпочечники плода составляют третью часть почки, поверхность надпочечников имеет слабовыраженную складчатость.

Гистологическая характеристика надпочечников в возрастном аспекте. Развитие коркового вещества у плода человека начинается раньше, чем мозгового, и происходит на 23—25-й день эмбриональной жизни, закладка представляет собой выпячивание эпителиальной выстилки брюшной полости по обе стороны брыжейки рядом с половыми валиками. Обращают на



Рис. 123. Изменение формы надпочечников в возрастном аспекте.

себя внимание общность эмбриональных закладок надпочечников и половых желез, сходный спектр энзимов, обеспечивающих стероидогенез, которые дали основание некоторым исследователям называть надпочечные железы половыми железами, лишенными половых клеток. Постнатально эти железы функционируют то как антагонисты, то как синергисты.

У эмбриона 9—11 мм длины клетки отделяются от целомического эпителия и мигрируют в мезенхиму между срединной почкой (вольфовым телом) и аортой. Эти клетки представляют собой первичную кору, состоящую из довольно крупных полигональных или округлых клеток с ацидофильной цитоплазмой.

Первичную кору некоторые авторы называют временной корой, зародышевой или фетальной корой, а также X-зоной. В дальнейшем она располагается кнутри от definitivoй коры, на том месте, где у взрослых особей находится сетчатая зона, отсутствующая у зародышей. Толщина фетальной зоны преобладает над остальными в течение всего антенатального периода, что косвенно свидетельствует о важной функциональной роли этого участка в осуществлении адаптивных реакций плода, в дифференциации гормонально-зависимых тканей (в частности, наружных половых органов).

Ацидофильные клетки первичной коры характеризуются более высоким содержанием РНК, ДНК, SH-групп и гликогена по сравнению с окружающей мезенхимой, что указывает на их

эпителиальное происхождение. В результате повторной пролиферации целомического эпителия группы ацидофильных клеток постепенно начинают окружаться слоем небольших базофильных клеток. Базофильные клетки быстро распространяются по поверхности первичной коры и дают начало дефинитивной (постоянной) коре.

В табл. 16 приведены данные, характеризующие средние размеры наружной и внутренней зон коры фетальных надпочечников в различные возрастные периоды.

Таблица 16

Размеры наружной и внутренней зон коры надпочечников плодов в антенатальном периоде онтогенеза при нормально протекающей беременности (мкм)

Срок беременности, нед	Число наблюдений	Наружная зона	Внутренняя зона
6—8	8	5,3±0,8	143±44,0
9—11	6	6,6±0,9	121±39,0
12—14	2	9,9±0,9	154±46,0
15—17	2	12,1±0,5	231±39,0
18—20	1	11,0	253
21—23	2	18,7±0,6	258,2±0
24—26	2	24,2±0,5	266,2±72,0
27—29	1	22,0	270,5
30—32	2	21,5±0,3	281,5±0
33—35	2	24,2±0,4	291,5±0
36—38	2	30,8±0	297,0±0
39—40	2	26,4±0,28	297,0±0

Как свидетельствуют данные табл. 16, выраженное увеличение зон коры надпочечников прослеживается до срока 24—26 нед; к этому сроку размер наружной зоны равен 24,2 мкм. На рис. 124 графически представлены данные темпа роста внутренней и наружной зон коры фетального надпочечника в возрастном аспекте. Наиболее интенсивный рост внутренней зоны происходит в сроки 9—20 нед.

За этот период размер внутренней зоны увеличивается более чем в 2 раза. Наружная зона обладает более медленными темпами роста по сравнению с внутренней зоной. Интенсивный рост ее отмечается в сроки 26—28 нед, при этом размер ее увеличивается в 4 раза по сравнению с размерами, которые плод имеет в срок 6—8 нед.

Этапы структурной дифференциации коры фетальных надпочечников. В сроки 6—11 и 12—14 нед кора левого и правого надпочечников состоит из двух зон: внутренней и наружной (рис. 125). Внутренняя зона на этой стадии развития окружена наружной зоной, представляющей собой небольшой по высоте слой мелких клеток с базофильной цитоплазмой.

Мелкие базофильные клетки наружной зоны расположены беспорядочно, содержат мало цитоплазмы, встречаются митозы. На стадии 15—17 нед в наружной зоне на границе с внутренней выделяются крупные клетки призматической или кубической формы с круглыми ядрами и розовой цитоплазмой (рис. 126). Эти клетки располагаются тяжами, перпендикулярными поверхности капсулы. Между клеточными тяжами появляется капиллярная сосудистая сеть. Данная морфологическая перестройка свидетельствует о начале дифференцировки клеток коры надпочечников по пучковому типу. Пучковая зона без четкой границы переходит во внутреннюю зону, представленную крупными ацидофильными клетками.

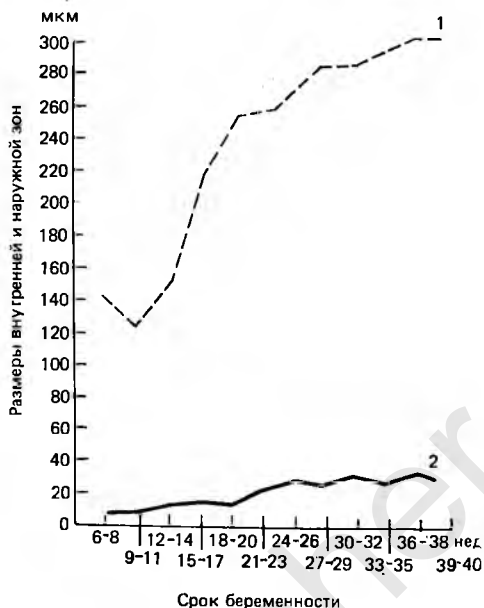


Рис. 124. Кривые роста наружной и внутренней зон коры надпочечников в возрастном аспекте.

1 — внутренняя зона, 2 — наружная зона.

Клетки внутренней зоны, как и на ранних этапах антенатального развития (6—14 нед), образуют сетевидные структуры клеточных тяжей. В этом периоде клубочковая зона отсутствует. На данном этапе параллельно дифференцировке пучковой зоны происходит интенсивный рост внутренней зоны. В сроки 18—20 и 21—23 нед кора фетальных надпочечников представлена внутренней и наружной зонами с дифференцировкой клеток по пучковому типу (рис. 127). Этот тип характеризуется увеличением размеров пучковой зоны (размер 16,5 мкм). Клубочковой зоны нет.

На стадии 24—26 нед выражено отчетливое строение по зонам. Пучковая зона продолжает расти (размер 24,2 мкм). В наружной зоне мелкие базофильные клетки, прилежащие к капсуле железы, начинают располагаться полукругом (рис. 128). В этом периоде продолжается рост и внутренней зоны. В ней выделяется два типа клеток — светлые и темные (рис. 129). Светлые клетки выделяются нежно-розовой цитоплазмой и бледным ядром. Темные клетки интенсивно окрашены, цитоплазма их плотна.

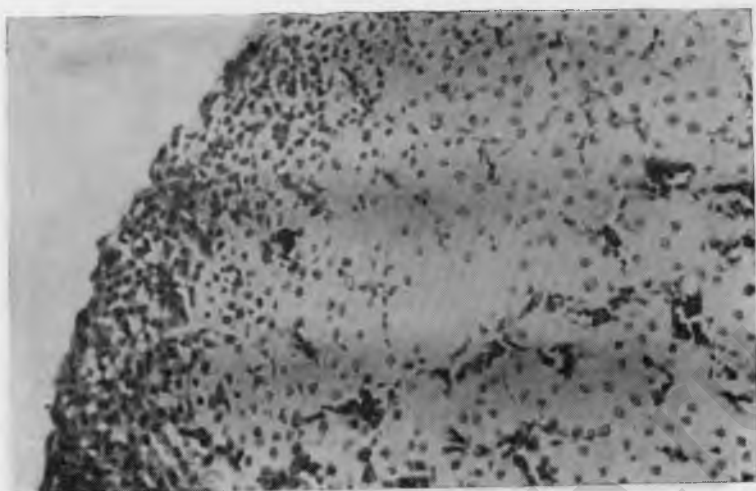


Рис. 125. Сагиттальный срез коры надпочечника 7-недельного эмбриона.

Строение по зонам (наружная и внутренняя).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

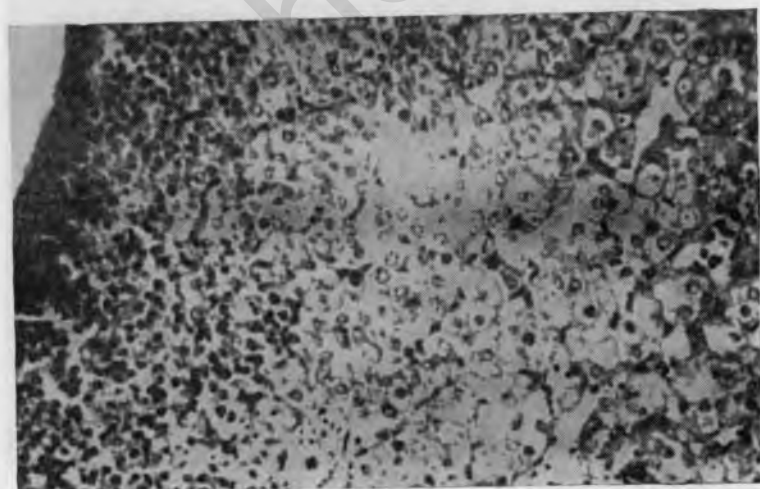


Рис. 126. Сагиттальный срез коры надпочечника 16-недельного плода.
Начало дифференцировки клеток наружной зоны по пучковому типу.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

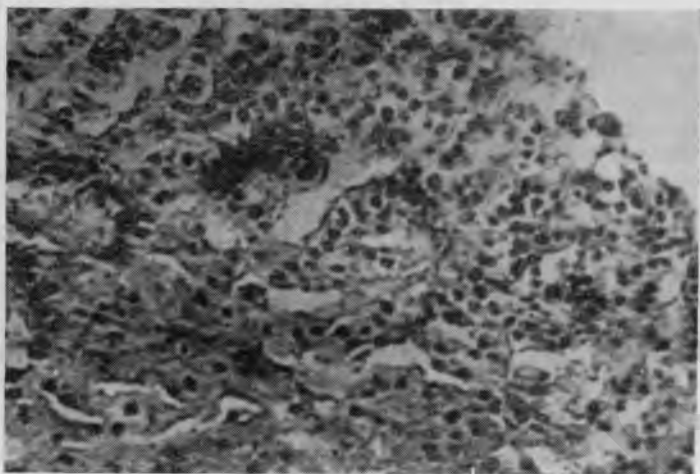


Рис. 127. Сагиттальный срез коры надпочечника 20-недельного плода.

Наружная и внутренняя зоны.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

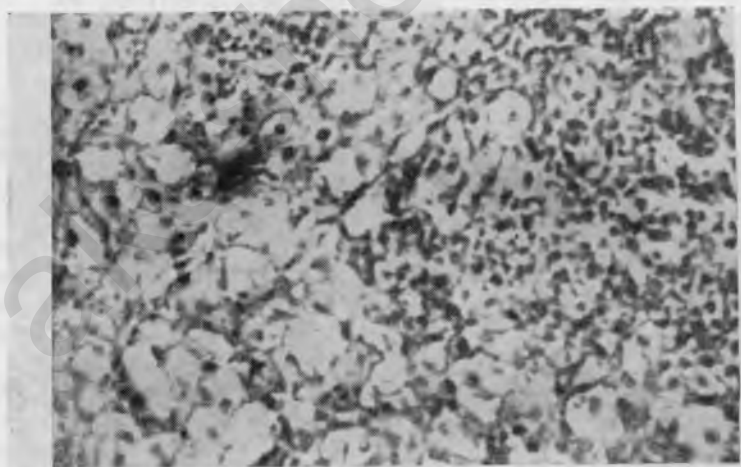


Рис. 128. Сагиттальный срез коры надпочечника 25-недельного плода.

Выражено отчетливое строение по зонам.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

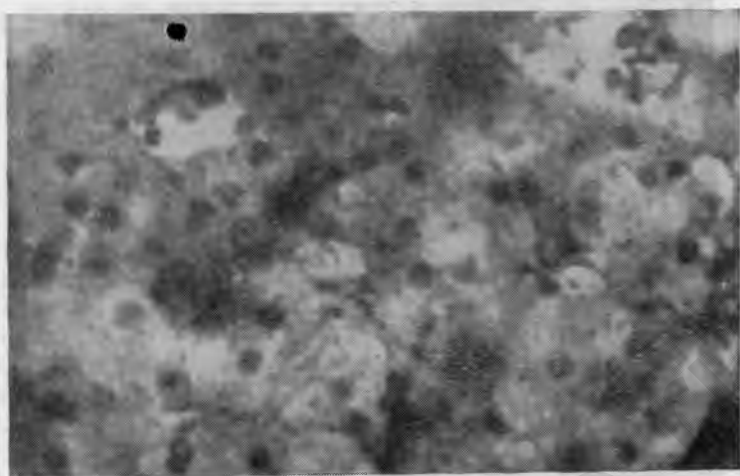


Рис. 129. Сагиттальный срез коры надпочечника 25-недельного плода.
Темные и светлые клетки внутренней зоны.
Окраска гематоксилином и эозином Ув. 200.

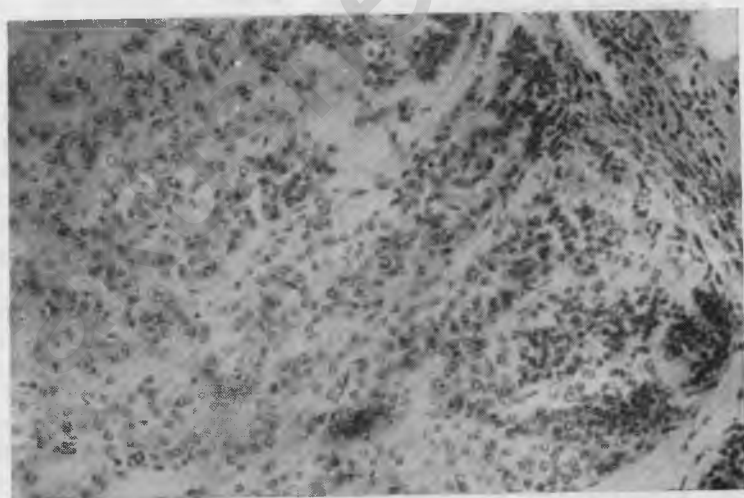


Рис. 130. Сагиттальный срез коры надпочечника 28-недельного плода.
Начало дифференцировки наружной зоны по клубочковому типу.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

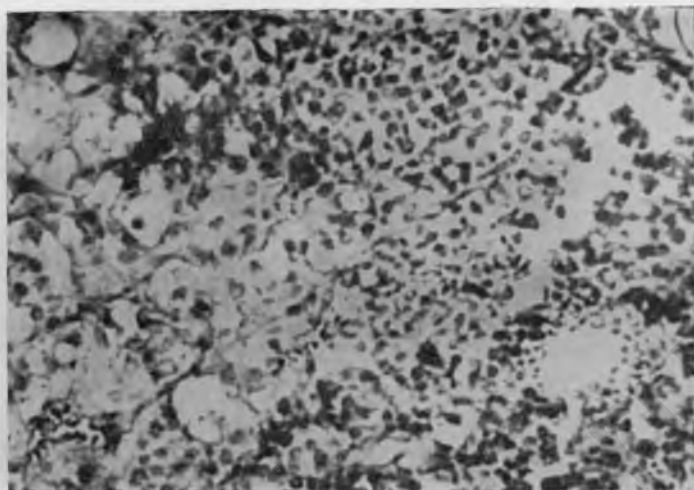


Рис. 131. Сагиттальный срез коры надпочечника 32-недельного плода.

Строение по зонам (клубочковая, пучковая, внутренняя).
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

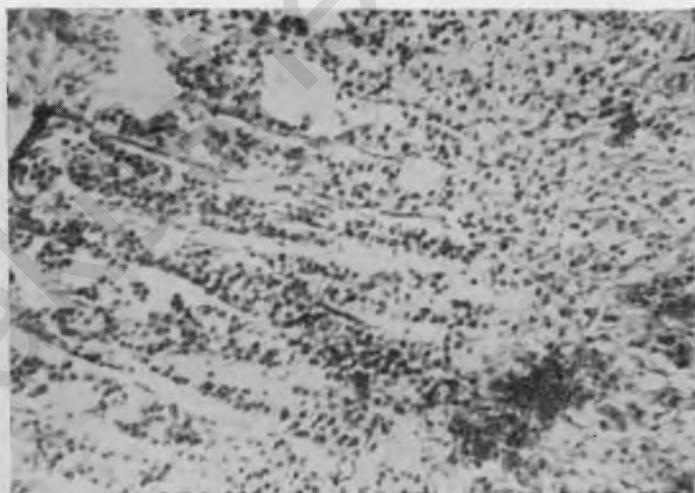


Рис. 132. Сагиттальный срез коры надпочечника 38-недельного плода.

Продолжается рост пучковой зоны.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

В сроки 27—29 нед отмечается начало дифференцировки клеток наружной зоны по клубочковому типу. Небольшие клетки округлой формы с гомогенной или зернистой цитоплазмой, прилежащие к капсуле, образуют полукруги, отдельные группы клеток располагаются в виде петель. Эти клеточные группы продолжают радиальными тяжами в пучковую зону (рис. 130). Продолжается рост внутренней зоны, ацидофильные клетки образуют тяжи, построенные по сетчатому типу. Размер пучковой зоны равен 22 мкм, клубочковой — 5,5 мкм.

На стадии 30—32 и 33—35 нед отмечен продолжающийся рост клубочковой зоны за счет образования новых клеточных петель в виде полукругов, пучковая зона уменьшена в размерах (17,6 мкм). Внутренняя зона продолжает расти; выражено полнокровие капилляров и синусов (рис. 131).

В сроки 36—38 и 39—40 нед строение коры надпочечников по зонам соответствует периоду развития 30—35 нед. Внутренняя зона представлена ацидофильными клетками, образующими сеть клеточных тяжей, заметно чередование клеток светлого и темного типов (рис. 132). На стадии 38 нед отмечается уменьшение размеров клубочковой зоны (преимущественно за счет внутренней зоны); этот процесс инволюции внутренней зоны продолжается на сроках 39—40 нед. Так, на стадии 39—40 нед размер пучковой зоны равен 22 мкм, клубочковой — 5,5 мкм.

М. П. Кравцов (1978) обращает внимание на довольно частое присутствие в корковом веществе фетальных надпочечников еще одного гистологического компонента — гигантских многоядерных клеток немезенхимного происхождения, характеризующихся высокой гормонпродуцирующей активностью и зависимостью от АКТГ.

На рис. 133 графически представлены данные темпа роста пучковой и клубочковой зоны коры фетальных надпочечников в возрастном аспекте. Как свидетельствует рис. 133, рост пучковой и клубочковой зон происходит неравномерно. Таким образом, в коре фетальных надпочечников наблюдается определенная последовательность процессов структурной дифференцировки: а) дифференцировка клеток наружной зоны по пучковому типу отмечена в 15—17 нед; б) дифференцировка клеток по клубочковому типу отмечена в 27—29 нед; в) усилен-

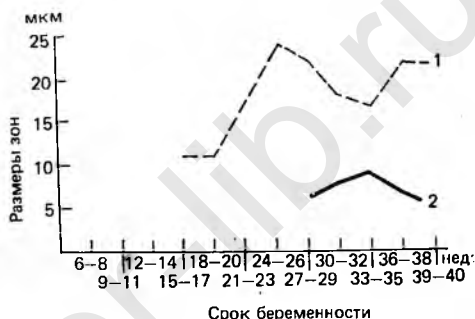


Рис. 133. Кривые роста клубочковой и пучковой зон в возрастном аспекте.
1 — пучковая зона; 2 — клубочковая зона.

ный рост пучковой зоны происходит с 18-й по 26-ю неделю. Эти периоды следует считать «критическими» для структурного формирования коры надпочечников в антенатальном онтогенезе.

Мозговой слой надпочечников, развиваясь из симпатических ганглиев, имеет нейроэктодермальное происхождение и дифференцируется из тех же эмбриональных элементов, что и симпатические постганглионарные нейроны. Клетки указанных ганглиев дифференцируются в двух направлениях: в симпатобласты (из которых формируются клетки зрелых симпатических ганглиев) и в феохромобласты, которые постепенно развиваются в характерные хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников. На сроках 6—7 нед хромаффинные клетки отделяются от ганглиев, мигрируя в область расположения кортикальных клеток, пронизывая последние шнурообразными массами. Вскоре они образуют скопление хромаффинных клеток — «хромаффинных шаров». У плода и в раннем детском возрасте вненадпочечниковые скопления хромаффинной ткани (так называемые тельца Цукеркандля) являются основной частью хромаффинной системы. У взрослых эти образования обычно небольших размеров. Хромаффинная реакция клеток появляется только в конце 4-го месяца фетального периода.

Внедрение симпатических волокон вместе с симпто- и хромаффиннобластами в мезодермальный зачаток, из которого впоследствии формируется кора надпочечников, происходит у плода на 3-м месяце внутриутробной жизни. Мозговое вещество располагается в центральной части надпочечников; масса его составляет около 20 % массы этих желез.

Следовательно, к моменту рождения кора надпочечников плода представлена наружной (дефинитивной) зоной, дифференцированной по пучковому и клубочковому типам, и внутренней (фетальной) зоной. Сетчатой зоны нет; мозговой слой к моменту рождения не выражен. Внутренняя (фетальная) зона к концу физиологически протекающей беременности составляет $\frac{3}{4}$ железы. Вскоре после рождения масса надпочечников уменьшается за счет инволюции фетальной зоны, заканчивающейся к концу 1-го года жизни. Процесс инволюции зародышевой зоны выражается исчезновением липидов, вакуолизацией цитоплазмы, карнопикнозом. Биологическую сущность процессов инволюции объясняют по-разному. Некоторые авторы процессы инволюции в коре надпочечников рассматривают как явление «регрессивной трансформации». Другие считают, что в пре-, интра- и постнатальном периодах к надпочечникам предъявляются большие требования, в результате чего наступает «перенапряжение», морфологически выражающееся клеточной деградацией. Третьи объясняют процесс инволюции выпадением влияния плацентарных гормонов в конце беременности и после родов. Согласно нашим данным, в последние 2 мес

беременности в коре фетальных надпочечников одновременно с процессами дифференцировки начинаются процессы инволюции. Именно к концу периода внутриутробного развития происходит снижение ферментативной активности коры надпочечников и накопление в цитоплазме клеток липидов — «субстратов» стероидных гормонов.

Функциональная характеристика коры надпочечников в возрастном аспекте.

На сроках 6—8 нед отмечено низкое содержание липидов в клетках внутренней зоны и отсутствие их в наружной зоне коры надпочечников.

На этом сроке выявляется четкая реакция энзимов со специфической локализацией. Так, щелочная фосфатаза выявляется в виде скопления гранул в цитоплазме вблизи клеточных мембран. Реакция отмечается в клетках, прилежащих к сосудам (рис. 134). Интенсивность реакции слабая.

Центр железистой реакции не дает. Рис. 135 иллюстрирует характер выявления кислой фосфатазы. На этой стадии (6—7 нед) отмечается скопление оранжевых гранул красителя только в цитоплазме клеток внутренней зоны в месте расположения пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи). Реакция имеет очаговый характер, охватывая отдельные группы клеток.

Неспецифическая эстераза выявляется в виде темно-синего пятна в отдельных группах клеток центральных отделов внутренней зоны. Наружная зона реакции не дает. На основании представленных данных можно сказать, что низкое содержание липидов, увеличенное содержание РНК и выраженная активность энзимов свидетельствуют о функциональной активности коры надпочечников плода на таком раннем сроке беременности (6—7 нед).

На стадии 9—11 нед отмечается повышение активности щелочной фосфатазы, о чем свидетельствуют увеличение числа активных клеток и интенсивность реакции. Однако реакция по-прежнему сосредоточена в основном в оболочках клеток и распределяется преимущественно в клетках наружной зоны и в отдельных группах периферии внутренней зоны (рис. 136). Снижается активность кислой фосфатазы; этот энзим на данном этапе содержится только в цитоплазме клеток внутренней зоны. Эстераза выявляется также в цитоплазме клеток только внутренней зоны. На этой стадии продолжают отмечаться низкое содержание липидов и высокое содержание РНК как в наружной, так и во внутренней зонах. Локализация щелочной фосфатазы в оболочках клеток, прилежащих к сосудам, говорит об усилении процесса транспорта из клеток в сосудистое русло активного секрета. Большое содержание РНК и низкое содержание липидов в цитоплазме клеток коры надпочечников являются признаками усиленного синтеза и выделения кортикостероидов.



Рис. 134. Сагиттальный срез коры надпочечника 6-недельного эмбриона.

Щелочная фосфатаза в виде скопления гранул в оболочках клеток и по ходу сосудов.

Метод азосочетания. Ув. 200.



Рис. 135. То же наблюдение, что и на рис. 134.

Кислая фосфатаза обнаруживается в цитоплазме клеток внутренней зоны, в месте расположения пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи)

Метод азосочетания. Ув. 200.



Рис. 136. Сагиттальный срез коры надпочечника 10-недельного плода.
Увеличение содержания щелочной фосфатазы в оболочках, цитоплазме.
Метод азосочетания. Ув. 200.

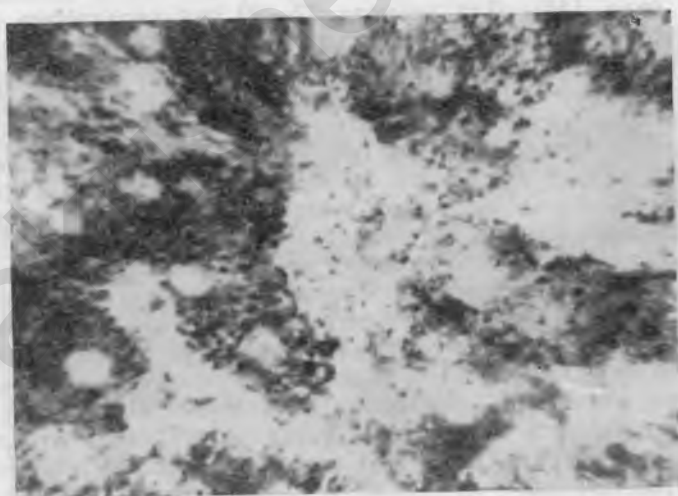


Рис. 137. Сагиттальный срез коры надпочечника 12-недельного плода.
Накопление липидов в клетках внутренней зоны.
Окраска суданом черным Б. Ув. 200.

На основании вышеизложенного, можно сказать, что этап 9—11 нед характеризуется активацией процессов транспортировки из клеток веществ, секретируемых корой надпочечников плода. Можно полагать, что этот период является периодом повышения их функциональной активности.

В период 12—14 нед фетального развития отмечается заметное снижение активности не только кислой фосфатазы, но также щелочной фосфатазы и эстеразы. Параллельно снижению активности энзимов уменьшается содержание РНК в цитоплазме клеток и происходит накопление липидов во внутренней зоне (рис. 137). На дальнейших сроках беременности снижение активности энзимов сменяется периодом полного отсутствия ферментов в период 15—23 нед (рис. 138). Этот период снижения активности ферментов совпадает с началом процессов дифференциации и выделения пучковой зоны коры надпочечников плода, как было отмечено выше. Отсутствие ферментов сопровождается резким снижением содержания РНК во всех зонах коры надпочечников и накоплением липидов в цитоплазме клеток внутренней зоны (рис. 139). Увеличение суданофильных включений в большей степени выражено в клетках внутренней зоны. В наружной зоне липиды в виде небольших гранул неравномерно распределены в цитоплазме клеток.

На стадии 24—26 нед отмечаются появление энзимов, низкое содержание РНК в наружной и внутренней зонах, появление липидов в пучковой зоне. В клетках пучковой зоны мелкие гранулы липидов диффузно распределены в цитоплазме клеток (рис. 140). Для периода 27—29 нед характерно отсутствие липидов, отсутствие ферментов во внутренней зоне и накопление их в пучковой и клубочковой, увеличение содержания РНК во всех зонах коры надпочечников плода. Липиды в виде крупных гранул заполняют почти всю цитоплазму клеток клубочковой и пучковой зон (рис. 141). Этот этап характеризуется не только снижением активности энзимов, но и дифференцировкой клеток наружной зоны по клубочковому типу, что было отмечено выше.

Результаты гистохимического исследования в период 30—35 нед обнаруживают повышение активности коры надпочечников. Характерно повышение содержания РНК в клубочковой и пучковой зонах; липиды содержатся преимущественно в наружной зоне (рис. 142). На сроках 36—40 нед вновь отмечается снижение гистоэнзимологических показателей. Щелочная фосфатаза выявляется только в оболочках сосудов и в отдельных клеточных мембранах, которые находятся в соприкосновении с сосудистой стенкой.

Кислая фосфатаза содержится только в цитоплазме клеток внутренней зоны, интенсивность реакции резко снижена. Резко снижено и содержание эстеразы, она выявляется в цитоплазме клеток центра железы (внутренняя зона) в виде пятна. В этом



Рис. 138. Сагиттальный срез коры надпочечника 22-недельного плода.

Отсутствие щелочной фосфатазы в клетках коры надпочечника.
Метод азосочетания. Ув. 140.

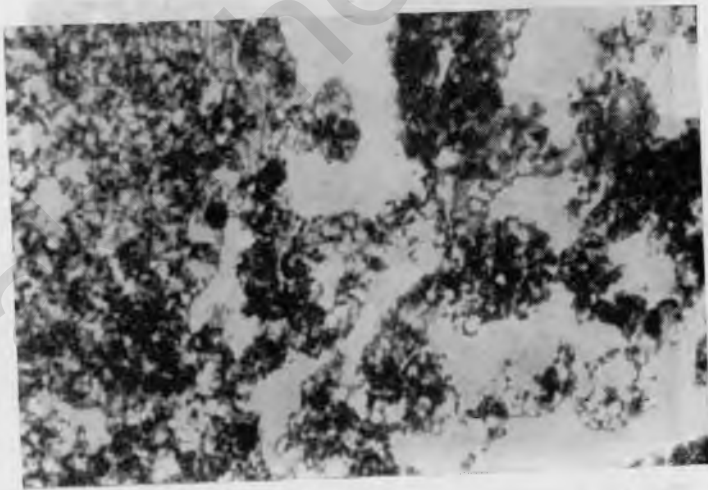


Рис. 139. То же наблюдение, что и на рис. 138.
Накопление липидов в цитоплазме клеток внутренней зоны.
Окраска суданом черным Б. Ув. 200.

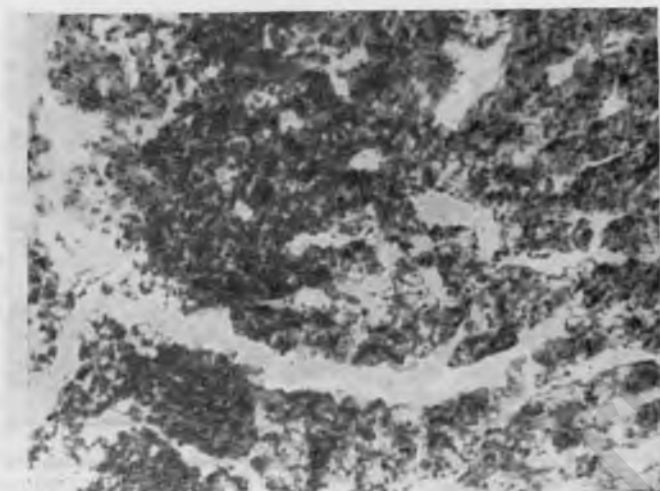


Рис. 140. Сагиттальный срез коры надпочечника 25-недельного плода.

Накопление липидов в пучковой зоне.
Окраска суданом черным Б. Ув. 140.

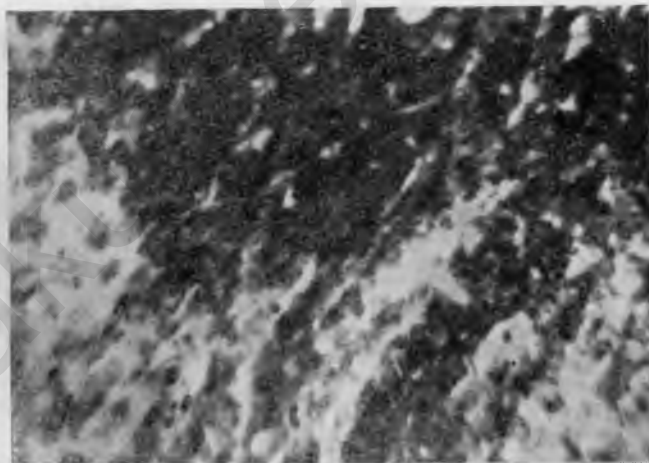


Рис. 141. Сагиттальный срез коры надпочечника 29-недельного плода.

Липиды в виде крупных гранул заполняют почти всю цитоплазму клеток пучковой и клубочковой зон.
Окраска суданом черным Б. Ув. 140.



Рис. 142. Сагиттальный срез коры надпочечника 34-недельного плода. Содержание липидов в цитоплазме клеток наружной зоны. Окраска суданом черным Б. Ув. 140.

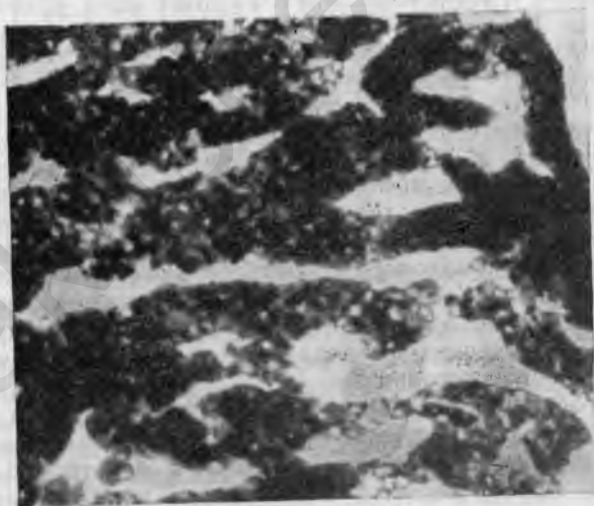


Рис. 143. Сагиттальный срез коры надпочечника 40-недельного плода. Накопление липидов в пучковой, клубочковой и внутренней зонах. Окраска суданом черным Б. Ув. 140.

периоде снижено содержание РНК по всей железе, однако происходит накопление липидов не только в клубочковой и пучковой зонах, но и в отдельных группах клеток внутренней зоны (рис. 143).

Результаты проведенной количественной оценки гистохимических реакций коры надпочечников плодов в возрастном аспекте (при физиологическом течении беременности) представлены в табл. 17.

Таблица 17

Показатели гистохимических реакций коры надпочечников плодов в возрастном аспекте при физиологическом течении беременности

Возраст плодов, нед	Число наблюдений	Активность ферментов % (M±m)			Интенсивность реакций РНК		Липиды	
		Щелочная фосфатаза	Кислая фосфатаза	Эстераза	Наружная зона	Внутренняя зона	Наружная зона	Внутренняя зона
6—8	8	1,3±0,02	17,1±6,2	2,2±0,64	4+	4+	—	+
9—11	6	3,4±1,63	16,8±2,45	2,7±0,88	3+	3+	—	+
12—14	2	1,0±0,1	3,0±0,86	1,0±0,65	3+	3+	+	+
15—17	2	—	—	—	2+	2+	2+	2+
18—20	1	—	—	—	2+	+	+	2+
21—23	2	—	—	—	+	+	+	2+
24—26	2	0,5±0,01	0,8±0,02	0,2±0,1	+	+	2+	3+
27—29	1	—	—	—	3+	3+	2+	+
30—32	2	1,0±0,0	0,6±0,02	1,2±0,86	3+	3+	2+	+
33—35	2	1,0±0,01	0,5±0,0	1,0±0,65	3+	+	2+	+
36—38	2	0,88±0,2	0,02±0,0	0,04±0,0	2+	2+	3+	2+
39—40	2	0,5±0,01	0,1±0,0	0,04±0,0	2+	2+	3+	2+
Всего	32							

Примечание. (+) — интенсивность реакций РНК.

Таким образом, к моменту рождения в коре надпочечников происходит накопление липидов, что сопровождается снижением содержания РНК и энзимов. Снижение интенсивности реакции на РНК и накопление липидов (как субстратов стероидных гормонов) в основном в клетках наружной зоны можно рассматривать как проявление чисто функциональных изменений коры надпочечников плода, приуроченных к моменту родов (стрессовому состоянию).

Таким образом, в конце внутриутробного периода в надпочечниках происходят качественные изменения, направленные на подготовку к адаптации при переходе к внеутробному существованию. Спектр энзимов в фетальном надпочечнике таков, что синтезируются преимущественно промежуточные формы стероидов, например кортизол. Высокий уровень кортикоидов необходим плоду для: 1) обеспечения стероидогенеза в плаценте; 2) участия в адаптационных реакциях как до рождения, так и после; 3) регрессии вилочковой железы; 4) накопления

гликогена в печени; 5) созревания тканей, особенно легких плода.

Интенсивность стероидогенеза у новорожденного также высока: по выработке глюкокортикоидов в пересчете на 1 м² поверхности тела новорожденный ребенок не уступает детям всех последующих возрастов [Таболин В. А. и др., 1975].

РАЗВИТИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

При помощи приведенных нами исследований выявлены значительные различия (по сравнению с нормой) в характере развития и морфологической картине коры надпочечников плодов, развивавшихся при патологическом течении беременности.

Анатомическая характеристика надпочечников плодов, развивавшихся при патологическом течении беременности. Размеры надпочечников плодов этой группы в возрастном аспекте представлены в табл. 18. Для сравнения приводятся размеры надпочечников плодов, развивавшихся в физиологических условиях (контроль). Как следует из табл. 18, средние размеры надпочечников мало отличаются от контроля, в то время как индивидуальные колебания значительны.

К моменту рождения ширина надпочечников плодов увеличивается более чем в 10 раз по сравнению с их величиной в срок 6—8 нед, высота в 8 раз, толщина — в 2 раза.

Аналогичные закономерности прослеживаются и в контроле, однако обращает на себя внимание тот факт, что размеры надпочечников плодов, развивавшихся в условиях патологического течения беременности, увеличиваются в большей степени, чем в контроле: ширина и высота правого и левого надпочечников в 2 раза превышают эти размеры надпочечников контрольной группы. В надпочечниках плодов человека, родившихся от больных матерей, зарегистрированы выраженная гиперплазия, а также увеличение массы железы и значительное уменьшение содержания липидов.

Показательны в этом отношении наблюдения, сделанные Г. М. Нордкиным [Нордкин Г. М., 1977]. У детей, родившихся от матерей страдающих гипофункцией щитовидной железы, масса надпочечников превышает таковую в норме. Увеличение железы обусловлено гиперплазией фетальной зоны коры надпочечников. В то же время дифференцировка и функциональная активность дефинитивной коры надпочечников снижена.

В течение внутриутробного периода развития (аналогично контрольной группе) изменяется форма надпочечников (округ-

Размеры надпочечников плодов в антенатальном периоде онтоге

Возраст плодов, нед	Число наблюдений	Правый надпочечник (M±m)			Левый надпочечник (M±m)		
		Ширина	Высота	Толщина	Ширина	Высота	Толщина
6-8	6	0,3±0,0	0,3±0,0	0,2±0,04	0,28±0,04	0,28±0,04	0,2±0,0
9-11	11	0,36±0,09	0,36±0,09	0,27±0,016	0,4±0,15	0,3±0,07	0,29±0,04
12-14	10	0,46±0,17	0,4±0,068	0,29±0,04	0,5±0,17	0,4±0,17	0,3±0,07
15-17	3	1,8±0,28	1,5±0,39	0,35±0,32	2±3,4	1,5±0,3	0,4±0,0
18-20	5	1,6±0,3	1,4±0,08	0,4±0,0	1,8±0,3	1,5±0,1	0,4±0,0
21-23	5	1,9±0,1	1,5±0,4	0,35±0,2	2,1±0,2	2±0,5	0,3±0,5
24-26	4	2±0,4	1,6±0,3	0,35±0,1	2,1±0,27	2,7±0,27	0,35±0,1
27-29	4	2±0,7	1,3±0,5	0,5±0,0	2,4±0,1	1,4±0,47	0,5±0,0
30-32	5	2,2±1,05	1,5±0,03	0,5±0,1	2±0,6	1,6±0,47	0,5±0,1
33-35	3	2,3±0,24	1,9±0,5	0,4±0,07	2,3±0,7	1,9±0,5	0,4±0,02
36-38	3	2,8±0,2	1,9±0,07	0,5±0,1	3±0,3	1,9±0,28	0,6±0,0
39-41	6	3,2±1,25	2,4±0,5	0,4±0,025	3,5±0,52	2,6±0,5	0,4±0,025
41-42	4	3±0,05	2,6±1	0,7±0,25	3±0,56	2,5±0,6	0,7±0,37

ло-овальная, продолговато-овальная, треугольная), появляются извилины. Так же, как и в контроле, отмечается асимметрия фетальных надпочечников: размеры левого надпочечника больше размеров правого. Особенно наглядно асимметрия надпочечников отмечена после 12—



Рис. 144. Надпочечники плода.
а — физиологическое течение, б — патологическое течение. Срок беременности 27 нед.

14 нед антенатального развития и сказалась преимущественно на размерах ширины и высоты органа. В одном наблюдении отмечено выраженное недоразвитие надпочечников, что составило 1,4 % к общему числу случаев. Данные надпочечники (рис. 144) принадлежали плоду с анэнцефалией на стадии 27—28 нед. Как показано на рис. 144, б, надпочечники такого плода резко гипопластичны, составляют третью часть надпочечника плода этого же срока контрольной группы (рис. 144, а). Размеры надпочечников в этом наблюдении соответствовали размерам надпочечников плода контрольной группы на стадии 15—17 нед (отставание в развитии на 10—12 нед). При этом была нарушена топография надпочечников: они располагались в области верхнего полюса почки и не распространялись на наружную, внутреннюю и боковые поверхности (что имело место в контроле). Представленные данные свидетельствуют о том, что при анэнцефалии резко изменяются размеры надпочечников, их форма и связь с почкой.

неза при патологически протекающей беременности (в см) ($M \pm m$)

Число наблюдений	Правый надпочечник ($M \pm m$)			Левый надпочечник ($M \pm m$)		
	Ширина	Высота	Толщина	Ширина	Высота	Толщина
8	0,3±0,037	0,2±0,022	0,2±0,0	0,3±0,037	0,3±0,37	0,2±0,0
6	0,4±0,0	0,3±0,09	0,3±0,0	0,4±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04
2	0,4±0,1	0,3±0,0	0,3±0,0	0,4±0,0	0,4±0,1	0,3±0,0
2	1±0,2	0,6±0,2	0,4±0,0	1±0,2	0,8±0,2	0,4±0,1
1	1,7±0,0	1,3±0,0	0,4±0,0	1,7±0,0	1,4±0,0	0,4±0,0
2	1,8±0,64	1,6±0,85	0,4±0,1	2,1±0,68	1,6±0,5	0,4±0,1
2	2±0,68	1,5±0	0,4±0,1	2,1±0,28	1,6±0,14	0,3±0,1
1	2,0±0,0	1,5±0,0	0,3±0,0	2,5±0,0	1,5±0,0	0,4±0,0
2	2,2±0,36	1,8±0,0	0,4±0,0	2,1±0,14	1,7±0,14	0,3±0,1
2	2,4±0,56	1,4±0,14	0,4±0,0	2,7±0,42	1,7±0,42	0,4±0,1
2	2,7±0,36	1,8±0,22	0,4±0,0	3,5±0,42	1,6±0,22	0,4±0,0
2	3,5±0,22	2,5±0,1	0,5±0,0	3,7±0,1	2,2±0,36	0,5±0,0

Столь тяжелое поражение надпочечников (см. рис. 144, б) явилось следствием крайне неблагоприятного течения беременности: с 19—20 нед — неоднократная угроза прерывания беременности, в периоды 19, 24, 26 нед — беременность осложнилась острым респираторным заболеванием (с повышением температуры тела до 38 °С), при беременности 24—26 нед — острый цистит. Такое множество повреждающих факторов и длительность их воздействия не могли не сказаться на развитии и формировании органов и систем плода, и в частности, на развитии надпочечников.

Таблица 19

Размеры наружной и внутренней зон коры надпочечников плодов в антенатальном периоде онтогенеза при патологически протекающей беременности (в мкм) ($M \pm m$)

Возраст плодов, нед	Число наблюдений	Наружная зона	Внутренняя зона	Число наблюдений	Наружная зона	Внутренняя зона
6—8	6	6,6±1,5	103±40,0	8	3,3±0,8	143±144,0
9—11	11	6,6±1,2	132±40,0	6	6,6±0,9	121±39,0
12—14	10	7,7±0,3	165±40,0	2	9,9±0,9	154±46,0
15—17	3	22,0±1,1	214±50,0	2	12,1±0,5	231±39,0
18—20	5	22,0±0,5	213,4±52,0	1	11,0	253
21—23	5	17,6±0,30	255±35,0	2	18,7±0,6	258,2±0
24—26	4	23,1±0,9	215±50,0	2	24,2±0,5	266,2±72,0
27—29	4	18,7±0,3	201,3±44,0	1	22,0	280,5
30—32	5	25,3±0,8	260,7±51,0	2	21,5±0,3	281,5±0
33—35	3	17,6±0,5	247±50,0	2	24,2±0,4	291,5±0
36—38	3	19,7±0,4	302,5±52,0	2	30,8±0	297,0±0
39—40	6	23,1±0,5	264±56,0	2	26,4±0,28	287,0±0
41—42	4	22,5±0,5	264±49,0	—	—	—

Гистологическая характеристика надпочечников в возрастном аспекте. В табл. 19 приведены данные, характеризующие средние размеры зон коры надпочечников в возрастном аспекте, при патологическом течении беременности (для сравнения приведены данные обмера надпочечников плодов контрольной группы). Как видно из табл. 19, рост наружной и внутренней

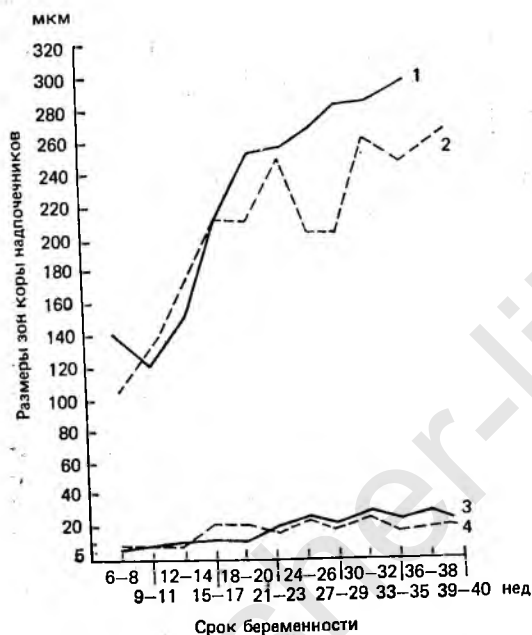


Рис. 145. Кривые роста наружной и внутренней зон фетальных надпочечников в возрастном аспекте.

1 — внутренняя зона контрольной группы; 2 — внутренняя зона обследуемой группы; 3 — наружная зона контрольной группы; 4 — наружная зона обследуемой группы.

ле достигает максимума и равен 297 мкм, а при патологическом течении беременности — 264 мкм. Что касается наружной зоны, то при патологическом течении беременности выраженное увеличение ее наблюдается на стадии 15—17 нед, в контроле — на стадии 24—26 нед (рис. 145).

К моменту рождения, однако, размер наружной зоны в контроле преобладает (26,4 мкм) над размерами наружной зоны надпочечников плодов, развивавшихся при осложненной беременности (22,5 мкм).

Этапы структурной дифференцировки коры надпочечников плодов. Результаты гистологического исследования коры надпочечников обследуемой группы в сроки 6—8 и 9—11 нед по-

зон коры надпочечников при осложненном течении беременности происходит неравномерно (рис. 145). На протяжении всего периода антенатального развития размеры наружной и внутренней зон надпочечников в контрольной группе преобладают над размерами этих зон надпочечников плодов, развивавшихся в неблагоприятных условиях.

Как это видно на рис. 145, внутренняя зона коры надпочечников плодов (обеих групп) в антенатальном периоде онтогенеза обладает более интенсивным ростом и ее размеры преобладают над размерами наружной зоны. К моменту рождения размер внутренней зоны в контро-

казывают, что в эти периоды (как и в контроле) она состоит из внутренней и наружной зон. Крупные ацидофильные клетки внутренней зоны располагаются в виде тяжей, образуя между собой синусы. Наружная зона представлена мелкими базофильными клетками, расположенными беспорядочно, однако в отличие от контроля нами отмечены участки очаговой пролиферации клеток наружной зоны. На рис. 146 показана пролиферация базофильных клеток наружной зоны. Этот случай заслуживает внимания, поскольку в наружной зоне надпочечника, помимо очаговой гиперплазии, обнаружена полость, «киста», имеющая эндотелиальную выстилку, заполненную секретом. Отмечено резко выраженное полнокровие сосудов. Есть основания полагать, что гиперпластические процессы в наружной зоне коры надпочечника (см. рис. 146) связаны с патологическим течением беременности, кратковременным действием неблагоприятного фактора (непродолжительное действие раннего токсикоза). На сроках 12—14 нед отмечено уже начало дифференцировки клеток наружной зоны по пучковому типу (на 3 нед раньше, чем в контроле).

Кроме ускорения начала процесса дифференцировки наружной зоны, в коре надпочечников отмечены также лимфоидные инфильтраты внутренней зоны (рис. 147). Появление лимфоидных инфильтратов во внутренней зоне можно рассматривать как своеобразную реакцию коры фетальных надпочечников на патологическое течение беременности.

Е. П. Смоличева в своих исследованиях также отмечала наличие лимфоидной инфильтрации в капсуле и строме надпочечников плодов и новорожденных, рассматривая ее как проявление патологического процесса, а не как особенность строения органа. Кора надпочечников на этапах 15—17 нед представлена внутренней и наружной зонами. Наружная дифференцирована по пучковому и клубочковому типам (рис. 148). Таким образом, отмечается ускорение дифференцировки наружной зоны по клубочковому типу (по сравнению с контролем на 12 нед), в контрольной группе этот процесс происходит в 27—29 нед. Во всех наблюдениях имело место патологическое течение беременности (ранний токсикоз, грипп, токсический зоб), что способствовало ускорению процессов дифференцировки по клубочковому типу.

На сроках 18—20 и 21—23 нед антенатального развития также отмечено ускорение процессов дифференцировки коры фетальных надпочечников; в отличие от контроля, кора надпочечников дифференцирована не только по пучковому типу, но содержит и клубочковую зону. И здесь, так же как и на представленных ранее сроках беременности, нельзя отрицать возможного влияния неблагоприятного течения беременности на процессы роста и дифференцировки зон коры фетальных надпочечников.

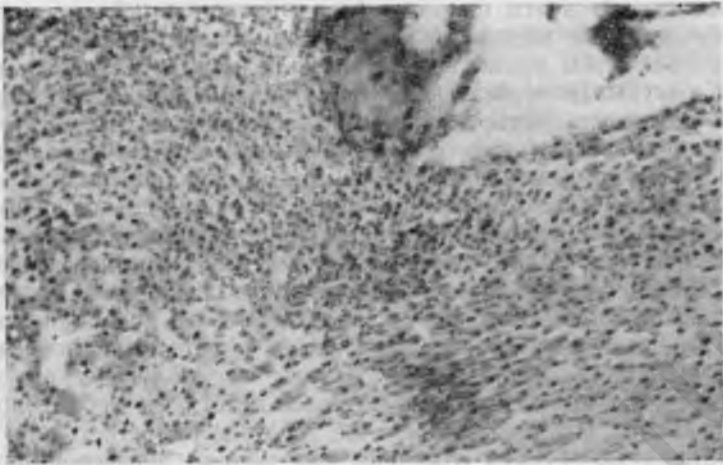


Рис. 146. Сагиттальный срез коры надпочечника 7-недельного эмбриона.

Беременность осложнилась ранним токсикозом. Проплиферация базофильных клеток наружной зоны, наличие «кисты»
Окраска гематоксилином и эозином. Ув 200

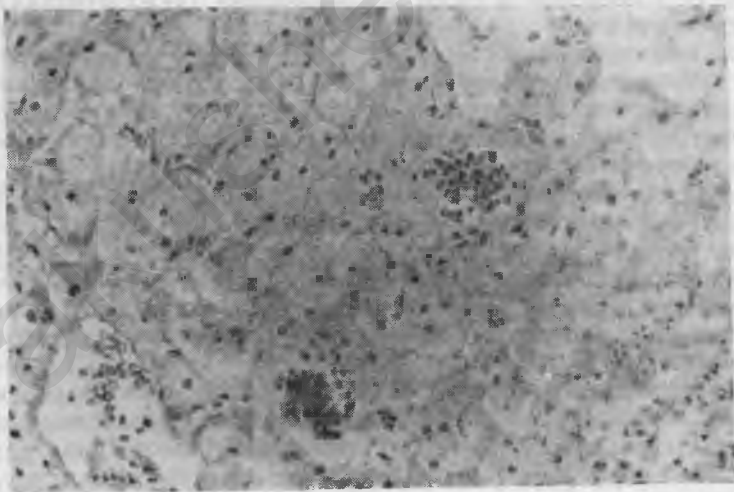


Рис. 147. Сагиттальный срез коры надпочечника 13-недельного плода.

Лимфоидные инфильтраты внутренней зоны.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Период 24—26 нед характеризуется ростом всех зон: пучковой, клубочковой, внутренней. Однако в отличие от контроля размеры зон значительно уменьшены: пучковая зона — 17,6 мкм, клубочковая — 5,5 мкм (соответственно в контроле: пучковая — 24,2 мкм; клубочковой зоны нет). Для периода 27—29 нед беременности для контрольной группы характерны начало дифференцировки клеток наружной зоны по клубочковому типу и уменьшение размеров пучковой зоны, а в период 30—32 нед происходит рост клубочковой зоны и продолжается

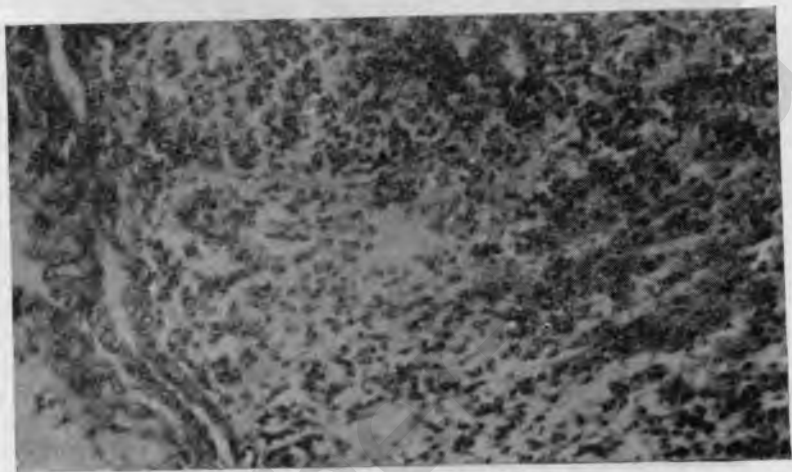


Рис. 148. Сагиттальный срез коры надпочечника 15-недельного плода. Начало дифференцировки наружной зоны по клубочковому типу. Беременность протекала на фоне токсического зоба. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 140.

уменьшение размеров пучковой (пучковая зона — 17,6—22,0 мкм; клубочковая — 5,5—7,7 мкм).

В обследуемой группе, в отличие от контрольной, в этом периоде (27—29 и 30—32 нед) отмечается рост не только клубочковой зоны, но и пучковой. Особенно интенсивным ростом и большей выраженностью отличается клубочковая зона. В ряде случаев увеличение клубочковой зоны сочеталось с участками очаговой пролиферации. Возникновение очаговой гиперплазии на этапах 27—29 и 30—32 нед можно объяснить как результат проявления свойственной этим периодам определенной цитоморфологической перестройки клубочковой зоны, возникшей внутриутробно как реакция на действие патологического фактора. Представляет большой практический интерес наблюдение, в котором вблизи капсулы железы нами была обнаружена аденома коры левого надпочечника (рис. 149) при сроке беременности 32—33 нед. В аденоматозном образовании

обращает на себя внимание строение по зонам (наружная и внутренняя), что напоминает строение коры надпочечников в сроки 6—8 нед. Здесь между клеточными тяжами хорошо выражены синусы, сосудистая сеть не сформирована, отмечается слабое развитие аргирофильной стромы. Нельзя не связать наличие аденоматозного образования коры фетального надпочечника с патологическим фоном, который имел место в данном

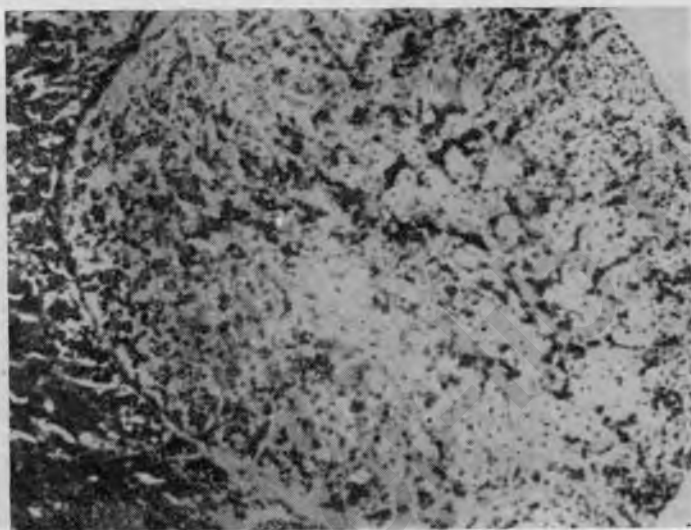


Рис. 149. Сагиттальный срез коры надпочечника 32-недельного плода.

Беременность протекала на фоне сахарного диабета. Аденома коры надпочечника.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

наблюдении. Эндокринная дискорреляция (сахарный диабет у матери) могла привести к нарушению процессов развития и формирования коры надпочечников плода.

Периоды 33—35, 36—38 и 39—40 нед объединены, поскольку имеют общие закономерности процессов дифференцировки, роста и развития зон коры надпочечников плода. Для контрольной группы этого срока развития гистологически характерны рост пучковой зоны и уменьшение размеров клубочковой зоны. Эта общая закономерность прослеживается и при изучении надпочечников плодов обследуемой группы, однако обращает на себя внимание тот факт, что в обследуемой группе размеры пучковой и особенно клубочковой зоны значительно уменьшены по сравнению с контролем. Так, размеры пучковой зоны при неблагоприятном течении беременности составляют: 14,3—16,5 — 19,8 мкм; клубочковой — 3,3—3,2—3,3 мкм; со-

ответственно в контроле: пучковой зоны — 16,5—22,0—22,0 мкм; клубочковой — 8,8—6,6—5,5 мкм.

Особенно отчетливо прослеживается уменьшение размеров пучковой и клубочковой зон в период 36—38 нед и 39—40 нед (в отличие от контрольной группы). Таким образом, действие повреждающих факторов в период 33—35, 36—38 и 39—40 нед может вызвать подавление процессов роста и развития коры надпочечников. Перенашивание беременности может обусловить уменьшение в 2 раза (и более) размеров как клубочковой, так и пучковой зоны.

На рис. 150 графически представлены данные темпа роста пучковой и клубочковой зон коры фетальных надпочечников в обследуемой группе и в контроле. Так, при патологическом течении беременности происходит нарушение процессов роста и этапов дифференцировки зон коры надпочечников. В обследуемой группе отмечается более ранняя дифференцировка наружной зоны по пучковому и клубочковому типам, а размеры этих зон являются меньшими по сравнению с контролем. В 10% наблюдений в обследуемой группе выявлены аномалии развития коры фетальных надпочечников (аденома, очаговая гиперплазия клубочковой зоны), что отсутствовало в контроле. Надо полагать, что состояние «гипоплазии» коры фетальных надпочечников проявится своеобразным «кризом» надпочечниковой недостаточности в постнатальном периоде онтогенеза. Представленные данные убедительно показывают теснейшую связь антенатального периода развития с постнатальным.

Функциональная характеристика коры надпочечников плода в возрастном аспекте. На этапе 6—8 нед при патологическом течении беременности происходит гистологическая перестройка наружной зоны коры надпочечников и возникает очаговая гиперплазия, чего нет в контрольной группе.

Однако реакция на гидролитические ферменты (щелочную фосфатазу, кислую фосфатазу, эстеразу) на данном этапе развития полностью соответствует этому периоду контроля. Содержание липидов и РНК также соответствует 6—8 нед антенатального периода развития контрольной группы. На стадии 9—11 нед в обследуемой группе отмечен резко выраженный подъем активности неспецифических ферментов за счет увели-



Рис. 150. Кривые роста пучковой и клубочковой зон фетальных надпочечников в возрастном аспекте.

1 — пучковая зона контрольной группы; 2 — пучковая зона обследуемой группы; 3 — клубочковая зона контрольной группы; 4 — клубочковая зона обследуемой группы.

чения числа активных клеток и интенсивности реакции. Щелочная фосфатаза определяется во всех зонах коры надпочечников плодов, реакция приближается к диффузной, однако в центральных отделах внутренней зоны она не определяется. Реакцию дают не только оболочки сосудов, но и цитоплазма клеток. Гранулы красителя распределены по всей цитоплазме (рис. 151).

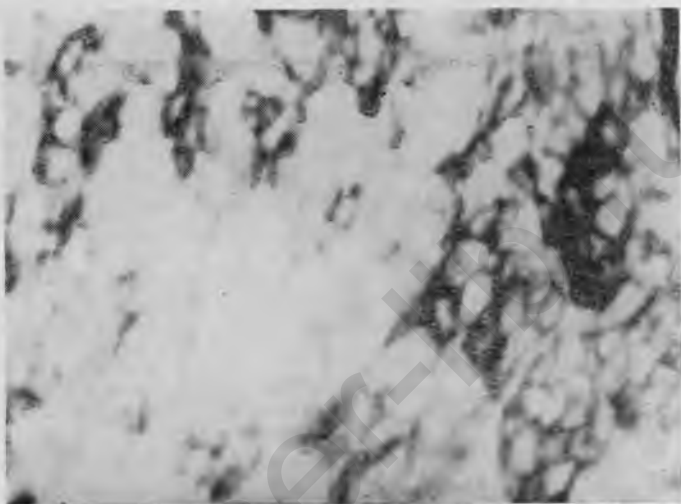


Рис. 151. Сагиттальный срез коры надпочечника 9-недельного плода.

Резкое увеличение активности щелочной фосфатазы. Во время беременности перенесен грипп.
Окраска — метод азосочетания. Ув. 200.

Увеличение активности эстеразы и кислой фосфатазы выражено в меньшей степени, чем щелочной фосфатазы, однако это увеличение, несомненно, связано с усилением интенсивности реакции и увеличением общего числа активных клеток. Кислая фосфатаза выявляется в цитоплазме клеток всех зон, гранулы красителя продолжают располагаться в околоядерной зоне — пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). В этот период липидов в коре надпочечников плода содержится мало, особенно в наружной зоне. В то же время содержание РНК цитоплазмы клеток резко увеличено, что, несомненно, свидетельствует о резком функциональном напряжении железы. Период 12—14 нед развития в обследуемой группе характеризуется началом дифференцировки наружной зоны коры надпочечников плода по пучковому типу (на 3 нед раньше, чем в контроле).

Гистологическая характеристика функционального состояния коры надпочечников плодов на этом этапе свидетельствует об общей тенденции к резкому снижению активности ферментов, уменьшению содержания РНК и низком содержании липидов. При этом локализация ферментов не меняется, а снижение активности гидролитических ферментов связано с уменьшением числа активных клеток и интенсивности реакции.

В сроки 15—23 нед обнаружена тесная связь между гистоэнзимологическими особенностями коры надпочечников и длительностью действия патологического фактора. В отличие от обследуемой группы в контроле сроки 15—23 нед фетального развития характеризуются снижением функциональной активности коры надпочечников. При этом отсутствие ферментов во всех зонах и уменьшение содержания РНК сопровождаются накоплением липидов в цитоплазме клеток внутренней зоны.

При кратковременном действии патологического фактора щелочная фосфатаза выявляется в оболочке клеток, прилежащих к сосудам, и в цитоплазме в месте расположения пластинчатого комплекса (аппарата Гольджи). Реакция сосредоточена в наружной зоне и периферических отделах внутренней зоны (рис. 152). Кислая фосфатаза и эстераза локализуются в цитоплазме клеток околоядерной зоны, причем кислая фосфатаза определяется во всех зонах коры надпочечников (рис. 153). Положительная реакция на гидролитические ферменты на данном этапе идет параллельно с увеличением содержания РНК и уменьшением липидов в клетках внутренней зоны. Липиды сосредоточены в основном в пучковой зоне, клетки клубочковой зоны липидов не содержат.

Приведенные данные говорят о том, что надпочечники плода в этом периоде способны участвовать в защитно-приспособительных реакциях организма, используя резервные возможности, которые, однако, на данном этапе ограничены. В случае развития беременности в условиях преимущественно длительной гипоксии (длительно текущий поздний токсикоз, сердечно-сосудистая патология, нарушение гормонального баланса в фетоплацентарной системе) нами отмечено резкое подавление функциональной активности надпочечников. При этом в коре надпочечников отсутствовали ферменты, цитоплазма клеток была бедна суданофильными включениями, содержание РНК находилось на очень низком уровне (рис. 154). Такое резкое подавление функциональной активности свидетельствует о выраженном снижении резервных возможностей коры надпочечника, что приводит к их быстрому истощению.

При развитии беременности на неблагоприятном фоне этапы 27—29 нед и 30—32 нед фетального периода развития характеризуются отрицательной реакцией на ферменты, резким ослаблением реакции на РНК и отсутствием липидов в клубочковой зоне. Результаты гистохимического исследования коры

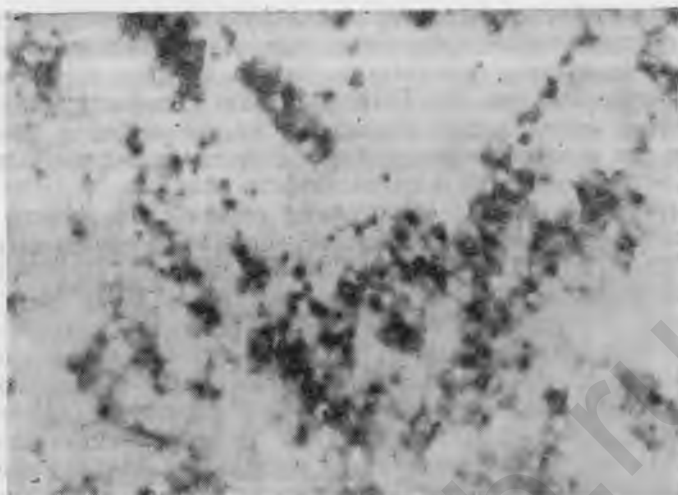


Рис. 152. Сагиттальный срез коры надпочечника 22-недельного плода.

Беременность осложнилась гриппозной инфекцией. Локализация щелочной фосфатазы в оболочках и цитоплазме клеток. Метод азосочетания. Ув. 200.

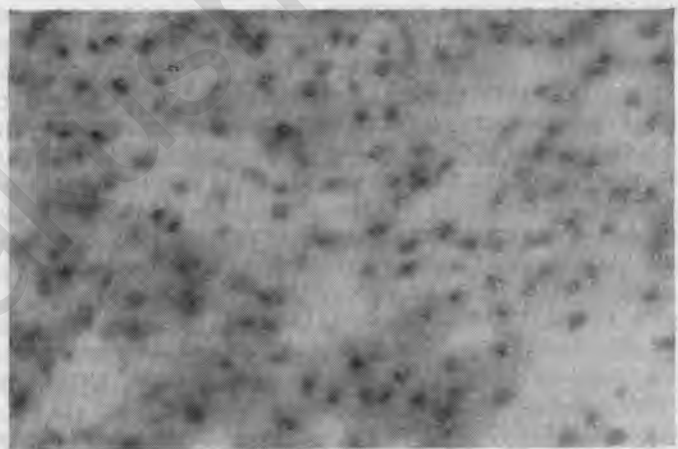


Рис. 153. То же наблюдение, что и на рис. 152.

Кислая фосфатаза цитоплазмы клеток. Метод азосочетания. Ув. 200.

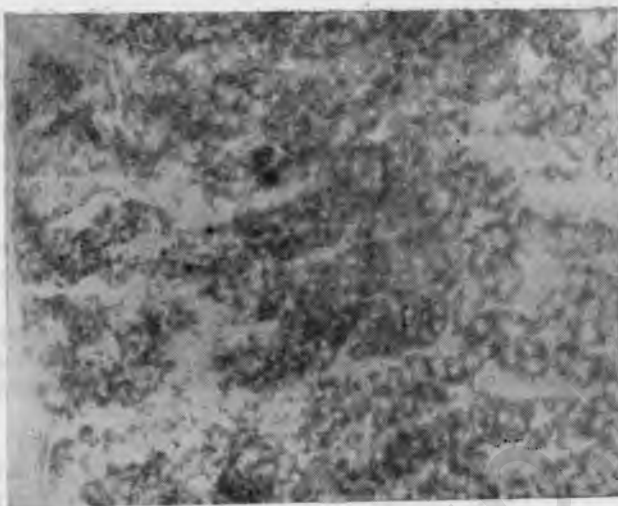


Рис. 154. Сагиттальный срез коры надпочечника 22-недельного плода. Беременность протекала на фоне сердечно-сосудистой патологии. Уменьшение содержания липидов. Окраска суданом черным Б. Ув. 140.

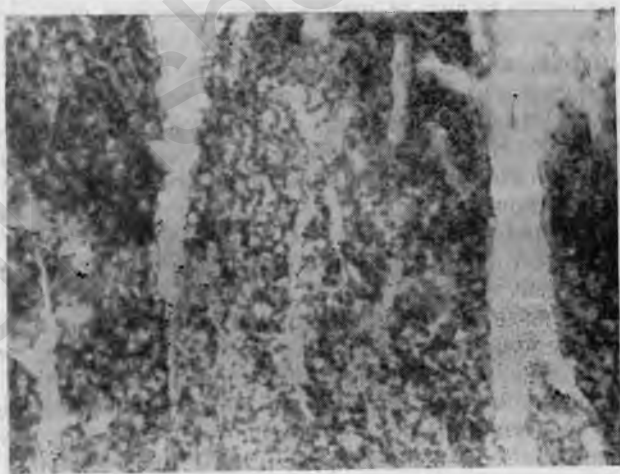


Рис. 155. Сагиттальный срез коры надпочечника 40-недельного плода. Беременность осложнилась поздним токсикозом. Уменьшение содержания липидов. Окраска суданом черным Б. Ув. 140.

надпочечников обследуемой группы в период 27—32 нед свидетельствуют о резком подавлении функции надпочечников в отличие от контроля, где в период 27—29 нед отмечаются отрицательная реакция на выявление ферментов, повышение интенсивности реакции на РНК и накопление липидов в клубочковой зоне, а на этапе 30—32 нед — слабая реакция на ферменты при наличии интенсивной реакции на РНК и накоплении липидов в клубочковой зоне.

В период 33—39 нед в отличие от контроля обращает на себя внимание состояние резко выраженного функционального напряжения железы, особенно при кратковременном действии патологического фактора (гриппозная инфекция, непродолжительный поздний токсикоз). Отмечена резко выраженная активность гидролитических ферментов, особенно щелочной фосфатазы.

Окончание внутриутробного периода (39—40 нед) обследуемой группы характеризуется резким снижением функциональной активности коры надпочечников в отличие от контрольной группы, где содержание энзимов в виде слабой реакции происходит параллельно увеличению содержания липидов во всех зонах коры надпочечника с преобладанием в клубочковой и пучковой и увеличением содержания РНК — в клетках внутренней зоны. В отличие от контроля в обследуемой группе нами отмечено не только уменьшение размеров всех зон коры надпочечника, но также обеднение коры надпочечников липидами, отрицательная реакция на ферменты. В наружной зоне липиды содержались в цитоплазме клеток в виде отдельных гранул, клетки внутренней зоны липидов не имели (рис. 155). Резкое уменьшение содержания липидов в период 39—40 нед, несомненно, говорит о функциональном истощении и снижении резервных возможностей коры надпочечников плода.

Интересны наблюдения при перенашивании беременности: анализ результатов исследования показал отсутствие ферментов в коре надпочечников при перенесенной беременности, кроме того (в отличие от периода 39—40 нед контроля), не отмечается большого накопления липидов в цитоплазме клеток клубочковой и пучковой зон.

Проведенная нами количественная оценка результатов гистохимических реакций коры надпочечников плодов обследуемой группы (в возрастном аспекте) представлена в табл. 20.

Таким образом, при патологическом течении беременности происходит нарушение функционального состояния коры надпочечников. Как показывают результаты качественной и количественной оценки гистохимических реакций при кратковременном действии патологического фактора, происходит повышение функциональной активности коры надпочечников, что приводит ее к быстрому истощению. Длительное действие патологического фактора приводит к угнетению функции коры надпочечни-

Показатели гистохимических реакций коры надпочечников плодов
в возрастном аспекте при патологическом течении беременности

Возраст плодов, нед	Число наб- люде- ний	Активность ферментов, % M±m			Интенсивность реакций РНК		Липиды	
		Щелоч- ная фосфа- таза	Кислая фосфа- таза	Эстераза	Наруж- ная зона	Внут- ренняя зона	Наруж- ная зона	Внут- ренняя зона
6—8	6	1,3±0,6	17,2±4,1	1,8±0,7	3+	4+	+	+
9—11	11	8,3±2,2	25,8±5,1	6,2±1,6	3+	4+	+	+
12—14	9	3,9±1,9	14,4±4,6	1,8±0,8	3+	3+	+	+
15—17	4	—	—	—	3+	3+	+	+
18—20	5	—	—	—	+	2+	+	2+
21—23	5	—	—	—	+	2+	+	+
24—26	4	1,8±0,7	—	—	+	2+	+	+
27—29	4	—	—	—	2+	+	—	—
30—32	4	—	—	—	2+	2+	—	—
33—35	4	6,3±2,3	6,0±2,2	0,6±0,01	3+	2+	—	—
36—38	3	0,2±0,01	0,9±0,02	0,1±0,0	2+	2+	+	—
39—40	6	—	—	—	2+	2+	+	—
41—42	4	—	—	—	2+	2+	2+	2+

ков плода. Уменьшение содержания РНК и липидов в коре надпочечников обследуемой группы по сравнению с контролем на протяжении всего периода антенатального онтогенеза говорит о снижении резервных возможностей железы при действии патологического фактора.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПЛОДА

Асимметрия — довольно распространенное явление в живой природе. Однако, несмотря на то, что основы учения об асимметрии были заложены еще в начале века, до настоящего времени этот раздел биологии и медицины остается мало изученным. Вполне естественно, что разработка данной проблемы с точки зрения асимметрии анатомической, морфологической и функциональной расширит наши представления, особенно применительно к клинике. Асимметрию подразделяют на физиологическую и патологическую. Каждый из этих видов асимметрии делится, в свою очередь, на возникшую внутриутробно и постнатальную. Рассматривая этот вопрос с генетической стороны, авторы отметили большую частоту асимметрии у девочек. В литературе можно встретить описание отдельных случаев врожденных опухолей коры надпочечника (чаще левого).

Анатомическая асимметрия. Наиболее вариабельными размерами явились ширина и высота органа. При разнице размеров больше 2 мм надпочечники считались асимметричными. Установлено, что как в контроле, так и в обследуемой группе преобладание размеров левого фетального надпочечника достоверно ($p < 0,01$).

При рассмотрении асимметрии фетальных надпочечников в возрастном аспекте выявлено, что в контроле асимметрия проявляется только после 15 нед беременности и сохраняется до рождения. До 15 нед в контрольной группе фетальные надпочечники симметричны. Что касается обследуемой группы, то только на этапе 6—8 нед фетальные надпочечники симметричны, а после 8 нед внутриутробного развития отмечается их асимметрия.

Максимальное колебание размеров (ширина, высота) в контрольной группе — 6 мм. Вероятно, эту величину следует признать физиологически допустимой при рассмотрении анатомической асимметрии. Исходя из этого, в обследуемой группе, очевидно, имела место патологическая асимметрия, так как разница ширины и высоты между правым и левым надпочечником колебалась от 7 до 10 мм. В случаях патологической асимметрии выявлены определенные гистологические особенности коры надпочечников плода. Отмечено увеличение размеров клубочковой зоны левого надпочечника с участками очаговой гиперплазии.

Гиперплазию клубочковой зоны можно рассматривать как проявление специфической тканевой реакции коры надпочечников плодов на патологическое состояние материнского организма.

Функциональная асимметрия. При оценке функционального состояния коры надпочечников плодов в контрольной группе на основании результатов гистохимических исследований было выявлено функциональное преобладание левых надпочечников над правыми ($p < 0,025$). Эта закономерность была выявлена и в обследуемой группе — левые надпочечники оказались более активными ($p < 0,025$). Представляет интерес то обстоятельство, что случаи с выраженным функциональным напряжением железы не совпадали с большими размерами надпочечников. Следует думать, что функциональные процессы опережают гиперпластические.

Связь между гипофизом и корой надпочечников в антенатальном периоде онтогенеза доказана.

Большой интерес представляет изучение взаимосвязи между аденогипофизом и надпочечниками плода в антенатальном периоде онтогенеза, поскольку доказано отсутствие влияния материнского АКТГ на надпочечники плода в связи с особенностями строения АКТГ и неспособностью материнского АКТГ проходить через плаценту. Для изучения взаимосвязи между

адногипофизом и надпочечниками плода нами на одних и тех же плодах произведено сопоставление результатов гистоэнзимологических исследований коры надпочечников и аденогипофизов при сроках 6—40 нед беременности, с учетом особенностей течения беременности. При этом отмечено, что процессы дифференцировки наружной зоны коры надпочечника по пучковому типу в контроле совпадают с появлением новых клеточных форм (оксифилов) в фетальном аденогипофизе. Можно думать, что эта закономерность биологически обусловлена, поскольку на протяжении всего периода внутриутробного развития прослеживается связь между количественными показателями содержания оксифилов в фетальном аденогипофизе и размерами пучковой зоны.

При сопоставлении гистохимических показателей функционального состояния коры надпочечников и аденогипофиза, проведенном на одних и тех же плодах, выявлен определенный параллелизм показателей гистохимических реакций в период 6—14 нед беременности. С 9—11 нед беременности отмечено повышение функциональной активности фетального аденогипофиза, и он приобретает способность осуществлять синтез АКТГ.

Существует мнение, что дифференцировка коры фетальных надпочечников происходит только под влиянием АКТГ, выделяемого гипофизом плода.

А. Dazord (1983) отмечает, что начальный этап действия АКТГ известен, однако его связь с конечным биологическим ответом надпочечников неясна. Точкой приложения АКТГ в биосинтезе стероидов является ускорение превращения холестерина в прегненолон за счет активизации синтеза белка, облегчающего перенос холестерина в митохондрии. АКТГ стимулирует также синтез холестерина, активизирует синтез как неспецифических белков в надпочечниках, так и ферментов, участвующих в стероидогенезе. Одновременно АКТГ тормозит распад белков в клетках надпочечника.

В последующие периоды антенатального развития (15—40 нед) при сопоставлении гистоэнзимологических показателей функционального состояния коры надпочечников и гипофиза плода отмечено формирование взаимоотношений по принципу обратной связи, особенно это заметно после 27 нед беременности.

Можно утверждать, что к моменту рождения система гипофиз — кора надпочечников, достигает значительной функциональной активности.

При осложненном течении беременности происходит нарушение процессов формирования коррелятивных взаимоотношений в гипофизарно-адреналовой системе плода, что может в постнатальном периоде обусловить развитие гормональных эндокринопатий.

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Надпочечник 9—11-недельного плода образует преимущественно дегидроэпиандростерон. Однако биосинтез активных кортикостероидов из эндогенных субстратов возможен лишь с 25 нед внутриутробного развития.

В течение родов ребенок получает от матери избыточное количество кортикостероидов, что ведет к подавлению активности аденогипофиза новорожденного и инволюции фетальной зоны. Следует подчеркнуть, что функциональная активность коры надпочечников новорожденных изучена крайне недостаточно. Это можно объяснить большими методическими трудностями. Известно, что в раннем постнатальном периоде происходит сложная морфологическая перестройка коры надпочечников. Внутренняя зона подвергается обратному развитию, нередко с кровоизлияниями и некрозами, одновременно происходит увеличение пучковой зоны. Работами ряда авторов доказана способность коры надпочечников новорожденных синтезировать все необходимые кортикостероиды, причем в первые дни жизни значительная часть кортикостероидов находится в свободном состоянии или в связи с сульфатами. В первые сутки жизни отмечается наибольший уровень 11-оксикортикостероидов в сыворотке крови (74,56 ммоль/л), на 4-й день жизни уровень стероидов в сыворотке крови достигает минимума (22,76 ммоль/л) и к 8-9-м суткам вновь повышается до 51,52 ммоль/л.

Важнейшей особенностью эндокринной функции коры надпочечников у новорожденных и детей первых месяцев жизни является своеобразное соотношение секреции гидрокортизона и кортикостерона. Соотношение концентраций этих стероидов в плазме крови взрослых 13:1, а у новорожденных — 1:1, что указывает на высокую долю секреции кортикостерона. Можно полагать, что надпочечники ребенка секреторируют такие стероиды, которые оказывают меньшее метаболическое влияние на белковый обмен, чем гидрокортизон.

Надпочечники доношенных детей в возрасте от 6 ч до 12 дней жизни синтезируют в среднем 3,1 мг кортизона в сутки. При пересчете на поверхность тела эта величина такая же, как и у взрослых. Метаболизм кортизона у новорожденных по сравнению со взрослыми имеет свои особенности. Так, по данным В. А. Таболина и Ю. А. Вельтищева, на 1-й неделе жизни у детей преобладает выведение свободных кортикостероидов, составляющих 26—51% общего количества гормонов. Со 2-й недели жизни нарастает экскреция стероидов, связанных с

глюкуроновой кислотой, глюкурониды составляют 53—72 % общего количества стероидов, экскреция свободных кортикостероидов снижается до 6 %, количество сульфатов стероидов равно 22—29 %.

В первые дни жизни надпочечники новорожденных на довольно сильное воздействие могут реагировать повышением секреторной активности. Учитывая, что одним из показателей состояния новорожденного в 1-ю неделю жизни является масса тела, мы проследили этот показатель в динамике параллельно с определением содержания глюкокортикоидов в сыворотке крови. В крови новорожденных при благоприятном течении беременности в 1-й день жизни содержится значительное количество 11-гидрокортикостероидов. Снижение уровня стероидных гормонов на 4—5-й день жизни совпадает с максимальным падением массы тела и равно 45,08 ммоль/л.

Повышение уровня глюкокортикоидов к 7—8-му дню жизни происходит параллельно с нарастанием массы тела новорожденного, что свидетельствует о повышении функциональной активности коры надпочечников.

Аналогичные результаты получены Л. Е. Михайловой (1982), изучавшей функциональное состояние надпочечников в раннем постнатальном периоде: в 1-й день жизни у здорового новорожденного содержание глюкокортикоида в сыворотке крови было 71,12 ммоль/л, на 3-й день наблюдалось снижение этого показателя до 38,22 ммоль/л, к 7-му дню — повышение до 53,48 ммоль/л.

Полученные нами данные не позволяют думать о первичной гипопункции коры надпочечников у здоровых новорожденных, как это отмечается некоторыми авторами. Определенная динамическая связь показателей уровня стероидных гормонов и массы тела в первые дни жизни говорит не только о состоянии напряжения систем, направленных на поддержание гомеостаза

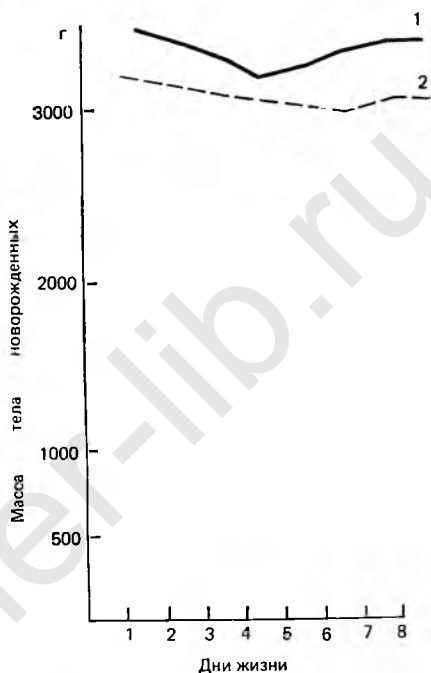


Рис. 156. Изменение массы тела новорожденных обследуемой и контрольной групп в первые дни жизни.

1 — контрольная группа; 2 — обследуемая группа.

организма новорожденных, но и о происходящей глубокой качественной перестройке органов и систем.

На рис. 156 графически представлены данные об изменении массы тела новорожденных, развивавшихся внутриутробно в неблагоприятных условиях. Для сравнения на этом рисунке представлена кривая значений массы тела новорожденных группы контроля.

Как следует из рис. 156, при нормальном течении беременности максимум падения массы тела приходится на 4-й день жизни, а к 7-му дню намечается отчетливая тенденция к нарастанию массы тела новорожденного.

При патологическом течении беременности (согласно рис. 156) динамика массы тела новорожденных представлена

Таблица 21

Содержание глюкокортикоидов в сыворотке крови новорожденных в раннем периоде новорожденности

Возраст детей, дни жизни	Содержание глюкокортикоидов (ммоль/л)	
	Обследуемая группа	Группа контроля
1	61,6	73,92
4—5	77,84	45,08
7—8	50,12	125,44

более низкими цифрами (по сравнению с контролем). Максимальное падение массы тела происходит на 6-й день жизни, и восстановление массы тела идет в более замедленном темпе, чем в контроле. В табл. 21 представлены результаты проведенных исследований содержания глюкокортикоидов в сыворотке крови новорожденных обследуемой и контрольной групп.

Как показано в табл. 21, имеются существенные различия

в содержании стероидов крови новорожденных контрольной и обследуемой групп.

У новорожденных обследуемой группы (при значительных индивидуальных колебаниях содержания стероидов в каждом случае) имеют место более низкие показатели содержания глюкокортикоидов по сравнению с контрольной группой.

При физиологическом течении беременности кривые изменения массы тела новорожденных и уровня глюкокортикоидов снижаются к 4-му дню жизни и повышаются к 7—8-му дню. При патологическом течении беременности максимальная потеря массы тела новорожденных отмечается к 6-му дню жизни и к этому же периоду отмечена отчетливая тенденция к снижению кривой содержания глюкокортикоидов. В отличие от контроля повышение кривой массы тела новорожденных обследуемой группы к 7—8-му дню жизни сопровождается снижением кривой уровня стероидов, что свидетельствует о недостаточности коры надпочечников.

Гипофизарно-адреналовая система новорожденного обладает меньшими, чем у взрослых, резервными возможностями, а потому легче истощается, особенно если развитие плода проте-

кало на неблагоприятном фоне. Напряжение стероидогенеза в надпочечниках плода наблюдается при позднем токсикозе беременных у матери, при ревматизме, при дисфункции надпочечных желез у матери; угнетение функции отмечено при активном туберкулезном процессе в легких [Таболин В. А., 1975].

Ниже приводятся два наблюдения, закончившиеся гибелью детей в 1-е сутки жизни.

Беременность протекала с явлениями угрозы прерывания беременности с 19 нед, а также на фоне артериальной гипотонии. Ребенок родился в состоянии асфиксии с оценкой по шкале Апгар 2/2. Содержание глюкокортикоидов в 1-й день жизни составило 15,68 ммоль/л. Новорожденный умер, прожив 16 ч 30 мин. Введение гидрокортизона было включено в комплекс реанимационных мероприятий только через 2 ч после рождения. На аутопсии выявлено: асфиксия в родах, внутриутробная респираторная пневмония, кровоизлияние в правый надпочечник.

Беременность осложнилась поздним токсикозом; работа женщины связана с органическими растворителями. Состояние новорожденного оценено по шкале Апгар 2/2. Содержание глюкокортикоидов в 1-й день жизни — 18,2 ммоль/л. Ребенок родился с множественными пороками развития. Погиб, прожив 2 ч 25 мин. На аутопсии: множественные пороки развития, асфиксия, жидкая кровь в сосудах, множественные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки, надпочечники полнокровны, кровоизлияния в капсулу.

В данных наблюдениях гипоксия и асфиксия протекали на фоне низких показателей содержания глюкокортикоидов в сыворотке крови новорожденных (глюкокортикоиды определялись сразу после рождения) — 15,68 ммоль/л; 18,2 ммоль/л.

Патологическое течение беременности не только оказывает влияние на формирование физиологических механизмов, участвующих в реакции адаптации к новым условиям существования, но и изменяет характер приспособительных реакций в последующем.

Защитно-приспособительные реакции новорожденного протекают с большим напряжением нейроэндокринной системы саморегуляции, приводя в ряде случаев к их истощению.

В связи с этим возникает вопрос о целесообразности включения в комплекс мероприятий по борьбе с асфиксией гидрокортизона как элемента заместительной терапии. Желательно введение в случаях необходимости гидрокортизона новорожденному в первые минуты после рождения, т. е. в период наибольшего адаптационного напряжения. Следующее наблюдение иллюстрирует это положение.

Беременность осложнилась гриппозной инфекцией в срок 28 нед. Беременная не лечилась. Роды произошли в срок, в тазовом предлежании. Ребенок родился в состоянии тяжелой асфиксии, оценка по шкале Апгар 2/4. Проводились мероприятия по борьбе с асфиксией, гидрокортизон был включен в комплекс этих мероприятий через 5 мин после рождения. В течение 4 дней состояние новорожденного оставалось тяжелым. На 5-й день постнатальной жизни состояние ребенка улучшилось, на 7-й день приблизилось к удовлетворительному. Максимальная физиологическая убыль массы тела ребенка отмечена на 4-й день жизни.

В результате проведенных нами исследований установлено, что периоды 15—17 нед и 27—29 нед беременности являются ответственными («критическими») в отношении процессов структурной дифференцировки коры надпочечников плода. В представленном наблюдении гриппозная инфекция воздействовала в один из «критических» сроков (28 нед) развития, когда в фетальных надпочечниках шли процессы структурной дифференцировки коры. Своевременное применение в данном случае гидрокортизона как элемента заместительной терапии дало положительный эффект.

Я. И. Лашене считает, что при действии неблагоприятного фактора возникает тканевая гипоксия, которая приводит к относительной надпочечниковой недостаточности. Создаются условия, при которых начинает отставать фаза синтеза гормона и мерокриновый тип секреции не в состоянии удовлетворить возросшую функциональную потребность.

Развитие беременности на неблагоприятном фоне, несомненно, ограничивает возможность «голокриновой» секреции коры надпочечников плодов. Следовательно, для первичной профилактики возможных нарушений функции надпочечников возникает необходимость проведения своевременной заместительной терапии (гидрокортизон) у новорожденных (под контролем исследования гормона в динамике) с учетом длительности действия повреждающего фактора и срока беременности, когда он действовал (учет «критических» периодов). Возникает также настоятельная необходимость дальнейшего наблюдения за функцией надпочечников детей, которые развивались в неблагоприятных условиях. Имеются данные, говорящие о снижении у них реактивности, что может быть, до известной степени, связано с недостаточной функцией надпочечников и в постнатальной жизни.

Нарушение функции надпочечников в дальнейшем обусловлено их гипо- либо гиперфункцией. Эти нарушения могут быть предопределены условиями внутриутробного развития (кратковременное или длительное действие повреждающего фактора) и возникнуть или проявиться в постнатальной жизни, обусловив соответствующую клиническую картину.

Большое практическое значение имеет своевременная диагностика нарушений функции надпочечников в постнатальный период. В настоящее время довольно широко стала применяться эхография в диагностике объемных образований надпочечников. Так, В. Н. Демидов, К. Н. Казеев, Э. Н. Базаров, Т. Ф. Авдеева (1983) применили эхографию для диагностики объемных образований надпочечников. Правильный диагноз был получен в 72 %, ложноположительный — в 16 %, ложноотрицательный — в 11 % случаев. Авторы отмечают, что в большинстве случаев удается установить локализацию, размеры и внутреннюю структуру образования. Однако имеется указание

на то, что образования, величина которых менее 3 см, представляют большие грудности для диагностики.

P. Fuller (1983) для диагностики объемных образований надпочечников применил компьютерную томографию с положительным результатом.

Исследования Е. А. Бениковой, В. Н. Демченко, Е. М. Сильванской (1983) показали, что увеличение содержания циркулирующего в крови тестостерона (в 1,6—4 раза по сравнению с нормальными колебаниями) у родителей детей с врожденными аномалиями полового развития может служить маркером гетерозиготного носительства гена врожденной вирилизирующей гиперплазии коры надпочечников.



Рис. 157. Девочка в возрасте 8 мес.

Врожденный аденогенитальный синдром (простая форма).
а — внешний вид девочки; б — вид наружных половых органов.

Ж. Нопиуг и соавт. (1983) изучали метаболизм стероидных гормонов у новорожденных девочек с дефицитом 11 β -гидроксилазы, применив высокочувствительный масс-спектрометрический метод. Применение этого метода повышает диагностические возможности по выявлению в моче 11 β -гидроксилазы. Наличие дефицита 11 β -гидроксилазы свидетельствует о врожденной надпочечниковой гиперплазии.

Начинает также развиваться диагностика внутриутробных поражений надпочечников еще до рождения плода, в частности путем изучения гормонального состава околоплодных вод.

Ниже приводится наиболее распространенная классификация заболеваний надпочечников у детей.

Дифференциально-диагностические признаки синдрома потери соли
[Скородок Л М и др., 1984]

Признак	Адреногенигальный синдром	Гипоальдостеронизм истинный	Псевдогипоальдостеронизм
Этиология	Наследственно обусловленная энзимопатия, ведущая к блоку одного из звеньев стероидосинтеза в коре надпочечников	Временная задержка созревания клубочковой зоны коры надпочечников (фетопатия) или наследственно обусловленная энзимопатия в синтезе альдостерона	Почечная энзимопатия, наследственно обусловленная и выражающаяся в снижении чувствительности почечных канальцев к действию альдостерона
Масса тела новорожденного	Крупный плод	Нормальная или меньше нормы	Нормальная
Начало заболевания	Первые недели жизни	Первые недели жизни	Первые дни жизни
Рвота, обезвоживание	Неукротимая рвота	Имеется рвота + лихорадка	Имеется рвота
Пигментация кожи	Может наблюдаться	Нет	Нет
Гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз	Имеются	Имеются	Имеются
Гипогликемия	Характерна	Нет	Нет
Эозинофилия, лимфоцитоз	Может наблюдаться	»	»
Экскреция 17-КС	Резко выражена	Норма	Норма
Экскреция 17-ОКС	Снижена или нормальна	»	»
Экскреция pregnандиола и pregnантриола	Резко повышена	»	»
Экскреция альдостерона	Может быть повышена	Значительно снижена	Очень высокая
Состояние наружных половых органов	Вирилизация наружных гениталий у девочек	Не нарушено	Не нарушено
Терапевтический эффект	Дезоксикортикостерон + солевой раствор + преднизолон	Дезоксикортикостерон + солевой раствор + преднизолон	Только солевые растворы

Классификация заболеваний надпочечников у детей

А. Заболевания коркового слоя надпочечников.

I. Гиперкортицизм:

- 1) болезнь Ищенко — Кушинга; 2) кортикостерома; 3) андростерома;
- 4) кортикоандростерома; 5) гиперальдостеронизм (синдром Конна);
- а) альдостерома, б) гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников.

II. Гипокортицизм:

- 1) острая недостаточность коры надпочечников; 2) хроническая недостаточность коры надпочечников (аддиссонова болезнь); 3) кальцификация надпочечников; 4) гипоальдостеронизм.

III. Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденный адреногенитальный синдром (рис. 157, а, б)).

Б. Заболевания мозгового слоя коры надпочечников:

- а) феохромоцитома, б) феохромобластома.

В табл. 22 представлены дифференциально-диагностические признаки различных видов наследственных энзимопатий: адреногенитального синдрома, истинного и ложного гипоальдостеронизма.

Нарушение полового развития или патологические изменения половых признаков в связи с дисфункцией коры надпочечников, сопровождающейся повышенной продукцией андрогенов, обозначается как адреногенитальный синдром. К адреногенитальному синдрому могут быть отнесены и значительно более редкие патологические формы, при которых в надпочечниках в избыточном количестве вырабатываются эстрогены.

Адреногенитальный синдром может развиваться при врожденной вирулизирующей гиперплазии коры надпочечников, адренопродуцирующих опухолях коры надпочечников — андростеромах и эстрогенпродуцирующих опухолях коры надпочечников.

Лечение новорожденных с адреногенитальным синдромом такое же, как лечение больных, страдающих острой недостаточностью надпочечников. Параллельно с гидрокортизоном (по 25 мг 2 раза в сутки) внутримышечно назначают ДОКСА (по 2,5—5 мг 2 раза в сутки). Кроме того, посредством инфузионной терапии проводят коррекцию углеводного и водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния [Маркова И. В., Шабалов Н. П., 1984].

ПРИБРЕТЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

У новорожденных очень часто (у 14 % перинатально погибших) возникает кровоизлияние в один или оба надпочечника. Предпосылками для этого, казалось бы, приобретенного заболевания служат врожденные анатомо-физиологические особенности надпочечных желез и последствия патологического воздействия осложненного течения беременности и родов, когда фетальные надпочечники активно участвуют в адаптационных реакциях.

Следует назвать следующие предпосылки:

1) величина желез (они в 6 раз больше относительно массы тела, чем у взрослых, и в 3 раза больше относительно почки, чем у взрослых);

2) обильное кровоснабжение, усиливающееся в соответствии с фазами стресса; повышенная проницаемость сосудов у новорожденных в сочетании с временной гипопротромбинемией и повышенной проницаемостью сосудов в раннем неонатальном периоде;

3) особенности топографии: расположение железы не на костном ложе, вблизи от мест прикрепления диафрагмы, а снизу непосредственно на почке;

4) «рыхлая архитектура» органа, обусловленная слабо-выраженной соединительнотканной стромой и начавшейся незадолго до родов массивной редукцией фетальной зоны коркового вещества;

5) средовые, в том числе акушерские, патологические факторы: гипертензия, длительный поздний токсикоз, сахарный диабет у матери, а также недоношенность, внутриутробная инфекция, сепсис новорожденных, тазовое расположение плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, аноксия плода [Божков Л. К., 1983; Степанов Э. А. и др., 1984]. Прослежена связь этой патологии с грубым выполнением акушерского пособия или реанимационных мероприятий.

Некоторые из перечисленных факторов сохраняются на протяжении всей жизни индивидуума, создавая предрасположение к развитию синдрома Уотерхауса — Фридериксена при интоксикации, инфекции, гипоксии.

Патологоморфологически обнаруживаются кровоизлияния различной величины, от точечных до массивных, сопровождающихся разрывом капсулы надпочечника (чаще односторонним) и пропитыванием окружающих тканей.

При тотальном двустороннем кровоизлиянии новорожденного ребенка не удается вывести из шокового состояния; исход летальный.

Субтотальное кровоизлияние протекает в трех клинических формах: шоковой (или сосудистой), респираторной (псевдопневмония) и абдоминальной.

При шоковой форме у новорожденного отмечают бледность, нитевидный пульс, тахикардия, холодные конечности, судороги, гипогликемия, гипотония, иногда возбуждение. Респираторная форма проявляется, кроме того, цианозом, тахипноэ, не соответствующим температуре тела. Вздутие живота, рвота с желчью, диарея, уремия, раздражение брюшины свидетельствуют об опухолевидной форме кровоизлияния и о возможном прободении в брюшную полость. В этих случаях пальпируется «увеличенная почка», а на рентгенограмме регистрируется ventральное смещение желудка и каудальное — кишечника и почек [Божков Л. К., 1983].

Любая из клинических форм завершается либо коматозным состоянием и гибелью, либо медленным выздоровлением.

Необширные кровоизлияния проявляются на 2—4-й день жизни, т. е. в период физиологической гипофункции надпочечников. Возникают приступы асфиксии, цианоза, появляются сонливость, адинамия, арефлексия, угнетен сосательный рефлекс.

С целью уточнения диагноза может быть произведено определение гематокритного числа в динамике, кислотно-основного состояния, ионного состава крови (гиперкалиемия, в дальнейшем сменяемая гипокалиемией), экскреции 17-КС. Нормальное или сниженное содержание ванилил-миндальной кислоты и других катехоламинов позволит отклонить диагноз (с 90 % вероятностью) нейробластомы. Дифференциация, кроме того, проводится в отношении аномалий развития мочевыделительной системы, пневмоний, кровоизлияний в другие внутренние органы.

Опухолевидный вариант кровоизлияния требует оперативно-го вмешательства экстраперитонеальным доступом. Остальные формы лечат массивным и регулярным введением глюкокортикоидов (суточная доза на 1 кг массы: гидрокортизона 10 мг, преднизолон 2—3 мг, ДОКСА 2—5 мг, сполкорта 10 мг), витаминов С и К, АТФ, кокарбоксилазы. Показаны гемотрансфузия, переливание изотонического раствора натрия хлорида и глюкозы из расчета 30 мл на 1 кг массы тела.

Прогноз зависит от обширности кровоизлияния и, если ребенок выживет, формулируется после наблюдения и проведения функциональных проб с АКГГ. Уже через несколько недель на рентгенограмме может быть обнаружена кальцификация надпочечников.

В данной главе сделана попытка расшифровки связи между патологией надпочечников и условиями внутриутробного развития организма. Уяснение этой связи в каждом конкретном случае позволит практическому врачу, совершенствуя перинатальную охрану, уточнять диагностику и осуществлять первичную профилактику эндокринных заболеваний, в том числе и заболеваний надпочечников.

ГЛАВА 8

ЯИЧНИКИ

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ ЯИЧНИКОВ ПЛОДА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

В соответствии с генетической детерминацией пола, слияние с яйцеклеткой спермия — носителя X-хромосомы приводит к формированию из зиготы зародыша женского пола. Для

формирования яичников, половых органов и всех черт женского фенотипа нет необходимости в дополнительных гуморальных, эндокринных влияниях, кроме тех, которые создает материнский организм. Так, у зародыша проявляется женский половой диморфизм даже в тех случаях, когда имеется агенезия гонад.

В процессе дифференциации яичник проходит ряд стадий: а) половые складки, б) индифферентные гонады, в) начальная половая дифференциация, г) размножение оогоний, д) период неразбединенных ооцитов, е) период первичных фолликулов, ж) дефинитивный яичник.

Период половых складок. Формирование зачатка половой железы и дальнейшие ее преобразования происходят в тесной связи с первичной почкой (мезонефрос) в срок 3—5 нед эмбрионального развития. На медиальной стороне первичной почки обособляются половые валики — будущие гонады, состоящие из утолщенного целомического эпителия и из клеток подлежащей мезенхимы, концентрирующиеся в «мезенхимное ядро».

Долгое время считалось, что целомический эпителий дает начало и половым клеткам, однако теперь большинство исследователей уверены во внегонадном происхождении половых клеток, которые вскоре переселяются в половые валики.

Первичные половые клетки (гоноциты) перемещаются из стенки желточного мешка вблизи аллантоиса в закладку половой железы отчасти гематогенным путем, отчасти путем амёбoidных движений. Половые складки продуцируют белковое вещество, которое и обеспечивает хемотаксический механизм внедрения половых клеток в закладку половой железы.

Первичные половые клетки (гоноциты) отличаются некоторыми цитохимическими особенностями (они богаты гликогеном, в них высока активность щелочной фосфатазы, в цитоплазме есть липиды), позволяющими обнаружить их на различных стадиях миграции: в кровеносных сосудах эмбриона, в мезенхиме стенки задней кишки, а затем — в ее брыжейке и, наконец, в половом валике.

Период индифферентных гонад. Обосновываясь в половой закладке, гоноциты индуцируют дальнейшие превращения мезенхимных и эпителиальных клеток, составляющих основу половой закладки. Это происходит на сроке 4—7 нед эмбрионального развития. Высокая митотическая активность клеток целомической выстилки, наблюдаемая в указанное время, приводит к погружению эпителиальных скоплений в подлежащую мезенхиму. Образовавшиеся таким образом эпителиальные тяжи содержат в своем составе и гоноциты. Последние к данному моменту успевают израсходовать свой запас гликогена; они активно пролиферируют, уменьшаются в размерах. Отличить их можно по сферической форме, наличию большого везикулярного ядра и относительно большому количеству цитоплазмы, по

меньшей эозинофилии. Для обеих стадий характерно усиленное размножение гоноцитов.

Факт временного пребывания первичных половых клеток в составе зачаткового эпителия и вторичного возвращения их (после того, как они претерпели некоторые структурные изменения) в мезенхимную основу половой железы заставляет предположить, что гоноциты получают информацию, необходимую для их последующей дифференциации в оогонии или сперматогонии. Наблюдается несколько волн пролиферации целомического эпителия.

Если плод генетически детерминирован по женскому типу, то половые клетки индуцируют дальнейшее формирование железы по овариальному типу. Вросшие в мезенхиму тяжи зачаткового эпителия (от второй волны пролиферации) разделяются разрастающейся мезенхимой на округлые клеточные группы, называемые эпителиальными, или пфлюгеровыми, тяжами и пфлюгеровыми шарами. Последние чаще называются яйценосными шарами, поскольку в составе этих образований можно идентифицировать первичные половые клетки. Таким образом, для правильного формирования половой железы необходимо присутствие половых клеток, в то же время гоноциты, оказавшись изолированными, т. е. без окружения прегранулезными эпителиальными клетками, дегенерируют.

На данной, индифферентной, стадии гистологическое исследование не позволяет отличить яичник от семенника. Однако различить их можно по появлению полового хроматина в клетках яичника вследствие инактивации второй X-хромосомы (происходящей с 16-го дня развития). Впрочем, есть и другие различия: будущий семенник на 40 % больше будущего яичника, он быстрее заселяется гоноцитами, в большей мере проявляется асимметрия.

Период начала половой дифференциации. Половая железа на сроке 7—8 нед эмбрионального развития содержит все составные части, необходимые как для будущего яичника, так и для семенника. Кортиковое и мозговое вещество вырабатывают индукторные субстанции, названные соответственно кортексином и медулларинном. Если в предшествующей стадии оба вещества уравнивают друг друга, то в данный период в полной мере проявляется антагонизм между корой и мозговым веществом гонады, диктуемый генетическими различиями и иммунологически опосредуемый через систему Н-У-антигенов [Müller U. et al., 1980]. Так, в будущем яичнике превалирует корковый индуктор: он усиливает дифференциацию половых клеток и их превращение в ооциты. Кортексин обеспечивает развитие парамезонефральных (мюллеровых) каналов и параллельно с этим сдерживает пролиферацию мозгового вещества, препятствует развитию половых закладок по мужскому типу. В противоположность этому медуллярный индуктор сдерживает про-

лиферацию коры гонады и стимулирует рост сети трубочек (*rete tubules*), а также мезонефральных (вольфовых) протоков, входящих в состав мужского полового тракта.

Период размножения ооцитов. Размножение половых клеток наблюдается во всех стадиях внутриутробной жизни начиная с гонобластной их локализации, однако в срок 8—10 нед внутриутробного развития клетки яйцевых трубок и шаров (пфлюгеровых) начинают пролиферировать с наибольшей интенсивностью. Неуклонно возрастает количество половых клеток, и параллельно увеличивается содержание атретических форм. Эпителиальные клетки яйценосных шаров содержат как мелкодисперсные ацетонустойчивые липидные включения, так и грубодисперсные, растворимые в ацетоне. В большинстве этих клеток можно обнаружить слабopоложительную реакцию на кетостероиды. В половых клетках регистрируют признаки обмена стероидов. Эти факты можно расценивать как доказательство начальной эндокринной активности женских половых желез в клетках которых наблюдается секреция по голокриновому типу.

В процессе размножения половые клетки уменьшаются в размерах, становятся неотличимыми от окружающих, и корковое вещество представляет собой однообразную клеточную массу.

Период неразъединенных ооцитов. В течение 10—20 нед внутриутробного развития все половые клетки, оставаясь в составе эпителиальных тяжей и шаров, претерпевают начальные стадии оогенеза, а именно: лептотенную и зиготенную.

Мозговое вещество яичника по-прежнему мало выражено, оно занимает небольшой участок в центре органа и переходит непосредственно в ворота (*hilus*).

Усиленная пролиферация кортикальной клеточной массы приводит к выпячиванию гонадного валика и обособлению его от первичной почки. Углубляющиеся борозды постепенно отделяют половую железу от мезонефроса с латеральной стороны и от надпочечника — с дорсомедиальной. Таким путем формируется брыжейка гонады; связь яичника со средней частью первичной почки может оставаться еще долго. Краниально расположенные канальцы регрессирующей первичной почки (вольфо-ва тела) нередко соединяются с областью сети яичника (*rete ovarii*) или располагаются рядом с яичником в виде *eroorphogon*. Каудальные отделы мезонефроса превращаются в рудиментарное анатомическое образование, называемое *ragaorphogon*, исчезающее в первое десятилетие жизни. Проток первичной почки (вольфов проток) в женском организме также подвергается обратному развитию, и лишь в единичных случаях остатки этого образования можно найти в стенке матки и влагалища в виде продольного протока придатка яичника (гартнерова хода).

Период первичных фолликулов. Развитие яичника в самый продолжительный отрезок времени (20—40 нед внутриутробного периода) обусловлено проникновением в железу соединительной ткани и сосудов из ворот яичника. Появляются лимфатические сосуды и развивается нервный аппарат яичника, однако формирование последнего заметно отстает от иннервации других органов плода.

Эпителиальные тяжи и шары постепенно разбиваются на более мелкие клеточные группы, содержащие 1—2 ооцита, окруженные венчиком цилиндрических прегранулезных (зернистых) клеток. Это первые примордиальные фолликулы, появляющиеся на границе мозгового и коркового слоев в срок 18—20 нед. Затем процесс формирования примордиальных фолликулов захватывает все более периферические зоны яичника. К моменту родов в коре почти не остается яйцевых (пфлюгеровых) шаров.

Периваскулярные соединительнотканые клетки, проникающие в кору вместе с сосудами, продолжают размножаться, становясь еще одним существенным компонентом яичника. В срок 28—30 нед соединительная ткань, достигнув поверхностного (герминативного) эпителия, образует первичную белочную оболочку.

Образование и созревание фолликулов — самый характерный процесс рассматриваемого периода. Проходит он в строгой последовательности, представленной в табл. 23.

Вслед за появлением первых примордиальных фолликулов (в 18 нед) начинается их рост (с 19 нед). Пролиферация зернистых клеток, наблюдаемая в дальнейшем, приводит к формированию многослойного окружения ооцита зернистыми клетками: с 27 нед регулярно регистрируют образование предполостных форм фолликулов. Вскоре (с 29 нед) появляются полостные, или так называемые вторичные фолликулы. Отдельные из них в срок 33 нед достигают размеров большого полостного, или зрелого, фолликула. В остальные сроки внутриутробной жизни принципиально новых преобразований в яичнике не удается обнаружить. Не наблюдается разрыва зрелых (преовуляторных) фолликулов, т. е. не происходит ни овуляции, ни образования желтого тела. Финальный процесс — атрезия.

В период неразъединенных ооцитов, а особенно в период первоначальных фолликулов, констатируют дегенеративные процессы во многих половых клетках, что выражается в слипании, фрагментации ядерного материала, в вакуолизации цитоплазмы, утолщении и дезинтеграции мембран. Селекции доминантного фолликула, регулярно происходящей в зрелом дефинитивном яичнике, у плода не происходит.

Развитие нервного аппарата яичников. Параллельно формированию сосудистой сети яичника в нем, минуя определенные этапы, формируется и нервный аппарат. Согласно данным

Созревание фолликулов в фетальных яичниках

Периоды дифференциации яичников	Сроки развития, нед	Появление новых форм фолликулов	Состояние половой клетки	Фазы оогенеза	Стадии мейоза
Половые складки	3—5	—	—	—	—
Индифферентная половая железа	4—7	—	Первичная половая клетка	Размножение	
Начало половой дифференциации	7—8	—	То же	То же	—
Размножение оогоний	8—10	—	Оогонии	»	—
Неразъединенные ооциты	10—18	Префолликулы («розетки»)	Ооцит первого порядка	Размножение, начало роста	Лептотеновая
Первичные фолликулы	18—40	Примордиальные с 18 нед	То же	Рост	Зиготеновая
		Растущие примордиальные — с 19 нед	»	»	
		Предполостные — с 27 нед	»	»	Пахитеновая
		Полостные — с 29 нед	»	»	Диплотеновая
		Большие полостные с 33 нед	»	»	
Дефинитивный яичник	—	незрелый — до puberty	»	»	
		зрелый — после puberty	—	Ооцит второго порядка	Созревание
		Овуляция	Яйцеклетка	То же	Метафаза II деления

Л. А. Леонтьук (1981), этот процесс складывается из четырех этапов.

Первый, «донервный», этап начинается в 10—12 нед с формирования яичникового сплетения из закладок чревного, яичникового и почечного ганглиев. Это сплетение дает веточки к первичной почечной связке, соединяющей половую железу с первичной почкой (вольфовым телом). Нервные волокна пока не подходят к половой закладке.

Второй, «домедиаторный», этап относится к 15—20 нед развития и характеризуется внедрением нервных волокон в ворота фетальных яичников и налаживанием афферентных связей с адвентицией экстраорганных яичниковых артерий. Нервные проводники, вошедшие в воротную часть железы, еще не содержат медиаторов.

Третий этап ограничен сроками 20—30 нед. В это время нервные проводники достигают до границы мозгового слоя с корковым. Регистрируется начало медиаторной активности; в гонадной ткани начинают обнаруживаться медиаторные энзимы — холинэстераза и моноаминоксидаза. Присутствие этих веществ — необходимое условие фолликулообразования и пролиферации соединительной ткани.

Четвертый этап (30—40 нед) характеризуется началом «нервотизации» коркового слоя и появлением медиаторов в концевых отделах эфферентного звена.

Холинэстеразная активность возникает раньше, чем появляются катехоламины. К 30 нед развития в корковом слое можно выявить адренергические и холинергические нервы, которые в срок 38—40 нед дают концевые веточки и терминальные сплетения вокруг созревающих и даже примордиальных фолликулов. Часть этих волокон связана со стенками мелких артерий, питающих корковый слой.

Таким образом, отмечается гетерохронность созревания иннервации яичника, ее связи с этапами дифференциации гонады. Даже в постнатальном периоде нервный аппарат яичников долгое время не достигает зрелости, характерной для яичника взрослой женщины.

На протяжении всего внутриутробного периода и в первое десятилетие постнатальной жизни в яичниках превалирует адренергический компонент иннервации над холинергическим. Симпатическая нервная система получает норадреналин из нервных окончаний, из хромаффинной ткани. Медиаторные вещества оказывают трофическое действие на дифференцирующуюся половую железу еще на внеорганном этапе иннервации, так как экстраорганные кровеносные сосуды окружены моноаминосодержащими терминалями, выполняющими роль сосудодвигательных нервов. При оценке этих данных следует учитывать, что они относятся к экспериментальным животным.

Незрелая и запоздавшая по сравнению с другими органами иннервация яичников служит одной из причин легкой повреждаемости их у плодов и новорожденных.

Приводим краткую морфологическую характеристику яичников доношенных плодов и новорожденных.

У доношенных плодов и новорожденных девочек яичники заметно удлинены, уплощены, относительно сужены и напоминают по форме миндалевидное тело. Женские половые железы в этот срок могут быть расположены на переднем крае круглой поясничной мышцы, на уровне мыса.

Средняя масса яичников колеблется в широких пределах: от 125 мг до 500 мг, что зависит как от индивидуальных особенностей, так и от тщательности препаровки перед взвешиванием. В отношении размеров яичников сведения столь же неоднородны (табл. 24).

Таблица 24

Размеры яичников доношенных плодов и новорожденных (в см)

Авторы	Длина	Ширина	Толщина
Н. П. Гундобин, 1906	1,9	0,6	0,25
В. Г. Вартапетова, 1963	1,2—1,6	0,3—0,6	0,2—0,3
М. Шаш и Л. Ковач, 1967	1,0—1,6	0,2—0,3	0,15—0,25
А. Андронеску, 1970	1,9	0,6	0,25
Н. В. Кобозева, Ю. А. Гуркин, 1973	2,0±0,3	0,5±0,1	0,3±0,05
М. Н. Гальстер, 1978	1,62	0,5	0,26

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЯИЧНИКОВ ПЛОДА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Если отсутствие генеративной функции фетальных яичников не вызывает сомнения, то относительно гормональной функции существуют разноречивые мнения. Применение гистохимических и гистоэнзимологических методов позволило внести ясность в этот вопрос. Оказалось, что на всех этапах внутриутробного развития прослеживается эндокринная активность яичников. Максимальная активность относится к промежутку времени от 33 до 40 нед.

Гормоноактивные клетки содержат липидные включения, характеризующиеся первичной флюоресценцией, суданофилией, ПАС-позитивностью, наличием кетогрупп. В этих же клетках обнаруживается активность неспецифических эстераз, дегидро-

геназ. Наблюдается запаздывание энзимной активности по сравнению со временем появления в клетках липидов. Энзимные методы обладают плохой воспроизводимостью результатов, в то же время «липидные» или «стероидные» реакции более стойки и постоянны, что способствует широкому применению их в лабораторной практике.

Гормонокомпетентные клетки. При изучении функциональной способности фетальных яичников выяснилось, что признаки гормональной активности постоянно обнаруживаются в клетках яйцевых (пфлюгеровых) шаров, в половых клетках, в зернистом слое (гранулезе), в текаткани, в интерстициоцитах, в эритроцитах и в блуждающих клетках.

Текаклетки образуют два варианта скопления: внутреннюю оболочку фолликулов и интерстициальную железу. Начало гормональной активности клеток теки относится к 28—30 нед внутриутробного развития, т. е. к стадии полостных фолликулов. Затем активность усиливается, достигая максимума в последний месяц внутриутробного существования. В отдельных случаях наблюдается псевдолутеинизация текаткани в яичниках зрелых плодов и новорожденных под влиянием хориального гонадотропина.

Классификация фетальных яичников по морфофункциональному принципу. Исследователи, которые предприняли попытку классифицировать яичники плодов и новорожденных, ставили в основу своих классификаций степень выраженности фолликулярного созревания и дифференциации соединительнотканной стромы.

По данным В. Г. Вартапетовой для эйпластического (нормопластического) типа характерны большое количество примордиальных фолликулов, расположенных в корковом слое, и наличие зреющих и атретических фолликулов с почти полным отсутствием эмбриональных элементов гонады. При гиперпластическом типе строения преобладают процессы созревания и кистозной атрезии большого числа фолликулов с хорошо выраженной гиперплазией интерстициальной ткани на фоне резкой гиперемии органа. Гипопластический тип характеризуется наличием в коре яичника большого числа яйцевых (пфлюгеровых) шаров; первоначальные фолликулы занимают лишь внутреннюю зону коры, отсутствуют зреющие фолликулы и текаклеточные элементы.

Упомянутая классификация позволяет лишь ориентировочно отнести яичник к одному из трех гистологических типов и не позволяет провести сравнение активности правого и левого яичников. В целях более дифференцированной оценки функциональной активности женских половых желез нами (Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А.) была предложена специальная шкала, в которой учитывается как структурная, так и функциональная зрелость гонады (табл. 25).

Шкала оценок эндокринной активности фетальных яичников
(в условных единицах)

Элементы структуры яичника	Интенсивность гистохимических реакций		
	Слабоположительная	Положительная	Резко положительная
Яйцевые (пфлюгеровы) тяжи и шары (очаги резорбции суммарно)	5	10	15
Примордиальные фолликулы (среднее количество в поле зрения):			
до 30	5	10	15
от 31 до 100	10	15	20
свыше 100	15	20	25
Первичный фолликул	1	2	3
Вторичный фолликул	3	6	9
Атретический обтурирующий фолликул, атретическое тело	5	10	15
Фолликулярная киста (кистозная атрезия)	10	15	20
Интерстициальная ткань (в виде заметных скоплений)	5	10	15
Признаки лютеинизации	5	10	15

Подсчет гистологических элементов может производиться либо в серийных срезах, либо в срединных продольных срезах яичника. Несмотря на то, что цифровые выражения овариальной активности избраны произвольно, они отражают реальные процессы и позволяют более объективно и точно улавливать асимметрию половых желез.

Под слабоположительной гистохимической реакцией подразумевают наличие в гормонокомпетентных клетках мелкодисперсных «пылевидных» суданофильных включений. Хорошо различимые суданофильные включения в цитоплазме расценивались как положительная гистохимическая реакция. Грубодисперсные суданофильные цитоплазматические включения относили к резко положительной реакции. Таким образом, предпочтение отдано признаку суданофилии, а не другим признакам функциональной активности ввиду его высокой чувствительности (о чем сказано выше).

Подобная трехступенчатая оценка активности яичников, естественно, не может соперничать с цитофотометрией в силу своей грубости, известной доли субъективности, а также невозможности учитывать концентрацию стероидов в объеме клетки и гонады. Однако ориентировочное представление составить можно. Так, в срок до 26 нед активность яичников не превышает 30 усл. ед.; в срок 27—28 нед — до 40 усл. ед.; в срок от 29 до 32 нед — не более 60 усл. ед.; в срок с 33 до 40 нед — эндо-

кринная активность достигает 100 усл. ед. Следовательно, усложнению структуры фетального яичника сопутствует прогрессирующее функциональное дифференцирование.

У нас имеется опыт применения данной шкалы для оценки гормональной активности не только фетального яичника, но и дефинитивного. Этот же подход позволил подтвердить наличие асимметрии женских половых желез.

Асимметрия фетальных яичников. На протяжении всех стадий внутриутробного развития отмечается преобладание размеров и массы правого яичника над левым. При физиологическом течении беременности максимальное отклонение яичников от билатеральной симметрии составляет 3 мм. Эту величину мы предлагаем принимать за максимально допустимую для того, чтобы асимметрия еще рассматривалась как физиологическая.

Механизм возникновения анатомической асимметрии яичников, очевидно, связан с неравномерным кровоснабжением придатков и их неодинаковой иннервацией. Не исключена и генетическая детерминированность анатомической и функциональной асимметрии: у некоторых живых существ, например у птиц, асимметрия достигает наибольшей выраженности. Гормональная активность более выражена в правом яичнике.

В работах по определению женских половых гормонов у новорожденных отмечается снижение уровня эстрогенов, в частности материнского эстрадиола и фетоплацентарного эстриола. В первые месяцы жизни содержание эндогенного эстрадиола вновь увеличивается.

На основании изучения литературных источников и собственных материалов, можно говорить о существовании по крайней мере четырех критических периодов: 5—9 нед внутриутробной жизни (заселение закладки гонадами), 28—33 нед — усиление созревания фолликулов, первые 6—24 мес жизни (участие гонад в адаптации к внеутробному существованию) и 8—10 лет — препубертатная трансформация. В названные сроки профилактика овариальных нарушений должна быть особенно тщательной.

ВРОЖДЕННЫЕ ОВАРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Синдром Шерешевского — Тернера. Типичной и хорошо изученной формой дисгенезии гонад является синдром Шерешевского — Тернера, вызванный частичной потерей генетического материала одной из половых хромосом либо отсутствием одной из них. Если сочетание 45Y0 абсолютно летально (происходит ранний выкидыш), то моносомия по X-хромосоме не сопровождается гибелью зародыша. Плоды формируются по основному, женскому, типу.

Синдром Шерешевского — Тернера складывается из отсутствия половых желез и резкого отставания внутренних половых органов; задержки соматического развития (костный возраст отстает не менее чем на 5 лет от календарного); отсутствия или запаздывания полового развития (первичная аменорея); множественных аномалий внутриутробного развития (табл. 26). Во время лапароскопии или лапаротомии на месте матки можно видеть тонкий тяж, а вместо яичников — овальный уплощенный островок, состоящий исключительно из соединительной ткани.

Таблица 26

Аномалии внутриутробного развития, наиболее часто встречаемые при синдроме Шерешевского — Тернера
(по И. Г. Дзенис и др., 1982).

Аномалия	Частота, %
Низкорослость	100
Припухлость тыльной поверхности кисти	92
Широкая грудная клетка с широкорасставленными сосками	92
Низко расположенная линия роста волос на шее	88
Низкорасположенные уши	84
Аркообразное небо («готическое»)	84
Врожденный лимфатический отек	80
Маленькая нижняя челюсть (микрогения)	80
Аномалии ногтей	80
Короткая, нередко «перепончатая» шея («шея ффинкса»)	68
Пигментные пятна на коже	65
Аномалии почек	64
Клинодактилия	48
Воронкообразная грудь	44
Укорочение пятого пальца (кисти, стопы)	36
Коарктация аорты	36

Некоторые из перечисленных аномалий хорошо различимы уже у новорожденных. Так, по данным Е. F. Davidenkova и соавт. (1978), у девочек, страдающих синдромом Шерешевского — Тернера, в период новорожденности обнаруживались лимфатический отек (38 %), избыток кожи на затылке (31 %), отставание длины тела от срока внутриутробного развития (43 %). Уточнить диагноз можно, определив половой хроматин (отрицательный).

Показательно, что при наличии второй половой хромосомы, хотя и структурно измененной, аномалии внутриутробного развития менее выражены, чем при X0.

Смешанная, «асимметричная», форма дисгенезии половых желез наблюдается при кариотипах: 46XY; 46XY (со структурными перестройками Y-хромосомы); мозаицизм 45X/46XY и др. Функционально недостаточные половые железы эмбриона не в

состоянии осуществить полную дифференцировку половых протоков по мужскому типу (снижение морфогенетической функции яичка вследствие неполноценной Y-хромосомы), у них же отмечено низкое содержание H-Y-антигена. Большинству особей со смешанной дисгенезией половых желез при рождении присваивается женский паспортный пол, поскольку наружные половые органы имеют «неопределенный» вид. Однако диагноз устанавливается нередко лишь в пубертатном периоде, когда у девушек с отрицательной реакцией на хроматин констатируется первичная аменорея, а их облик принимает вирильные черты. Во втором десятилетии жизни тестикулы (структурно и функционально неполноценные) в 20—40 % случаев малигнизируются. Последнее обстоятельство требует как можно более ранней диагностики и своевременной гонадэктомии.

«Чистая» дисгенезия половых желез. Если в генезе типичной или смешанной форм дисгенезии лежат грубые повреждения половых хромосом, то при «чистой» дисгенезии половых желез кариотипическое исследование выявляет типичный женский или мужской набор хромосом. Очевидно, имеется мутация генов, входящих в состав половых хромосом. Фенотипически это всегда девочки. При указанном синдроме нет задержки соматического развития и сопутствующих аномалий. Подозрение на «чистую» дисгенезию возникает, как правило, в пубертатном периоде в связи с отсутствием вторичных половых признаков, рудиментарным состоянием матки и наличием соединительнотканых тяжей на месте яичников.

Синдром «рефрактерных» яичников. Генный уровень поражения обуславливает и симптом рефрактерных яичников. Генетический пол всегда женский (46XX). Женские половые органы достаточно развиты, однако отсутствуют вторичные половые признаки, поскольку яичники не функционируют. Женские половые железы нормально сформированы, тем не менее в них не наблюдается созревания фолликулов. Яичники нечувствительны к гонадотропинам, уровень которых высок.

При последних двух формах дисгенезий велика роль патологических факторов внутриутробной среды (инфекция, токсикоз, соматические заболевания матери), которые проявляют пенетрантность мутантных генов.

РАЗВИТИЕ ЯИЧНИКОВ ПЛОДА В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

При осложненном течении беременности развитие плода может заметно отклониться от нормы. Наибольшая вариабельность строения яичников отмечена исследователями именно в тех слу-

чаях, когда зарегистрированы патологические условия внутриутробной среды. По нашим данным, неблагоприятные условия, создаваемые патологическим течением беременности, отрицательно отражаются на овариальной дифференциации в двух наблюдениях из трех. Отклонения овариальной дифференцировки выражались либо в задержке созревания (чаще), либо в опережении сроков созревания по сравнению с контрольной группой, причем даже при нормальной дифференцировке отмечаются некоторые особенности строения яичников: избыточная васкуляризация, преобладание соединительнотканых элементов и отсутствие растущих примордиальных фолликулов при наличии других фолликулярных форм.

Задержка созревания гонад исчисляется 2—20 нед внутриутробного развития. В них не удается обнаружить ни предполостных, ни полостных фолликулов. Текаоболочка слабо дифференцирована и почти не содержит липидных субстанций. Обращают на себя внимание избыточное распространение соединительной ткани, более выраженное развитие белочной оболочки.

Яичники этой группы плодов функционируют недостаточно, оценка гормональной активности выражается 1—60 усл. ед. (рис. 158, 159).

Весьма показательно, что неблагоприятные условия внутриутробного развития, приведшие к отставанию овариальной дифференциации, возникли под влиянием определенных обстоятельств: внутриутробной инфекции, анемии беременных, сердечно-сосудистой патологии у матери, нефропатии, угрожающего прерывания беременности эндокринной этиологии и некоторых профвредностей.

Опережение овариального созревания встречается несколько реже, чем отставание, и выражается ускоренным созреванием (на 1—8 нед ранее, чем в контрольной группе) фолликулов. Преобладает кистозная атрезия фолликулов (рис. 160). Диаметр отдельных «кистозных» полостей колеблется от 3 до 20 мм. Описаны случаи появления врожденных кист яичника у новорожденных с массой ретенционной опухоли до 200—300 г. В кистозно-измененных фолликулах гранулеза всегда дегенерирована; гормональной активностью обладает лишь текаоболочка.

Theca interna гипертрофирована и сильно васкуляризована. Текациты нередко имеют эпителиоидный вид, содержат ацетоноустойчивые грубодисперсные липидные включения, дающие первичную флюоресценцию и положительную реакцию на кетостероиды. Все перечисленное свидетельствует о лютеинизации текаклеток. В большинстве таких препаратов видны многочисленные «потoki» эпителиоидных (лютеинизированных) интерстициальных клеток, содержащих «пенистую» цитоплазму и средних размеров гиперхромное ядро.

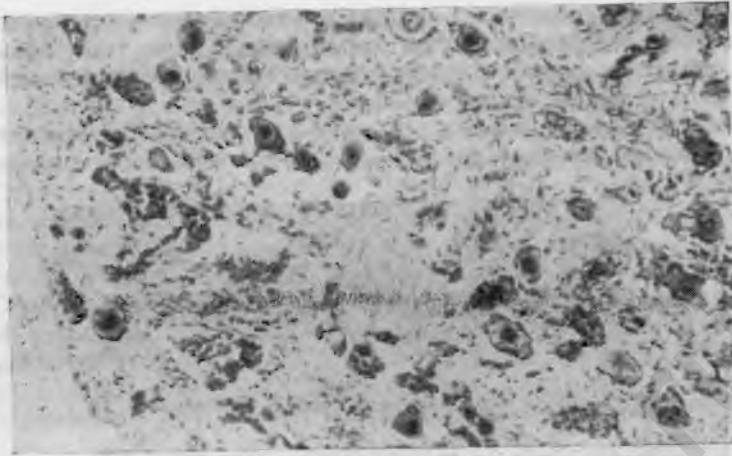


Рис. 158. Продольный срез яичника доношенного плода
Кора яичника представлена исключительно примордиальными фолликулами;
достаточно выражена соединительнотканная строма.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

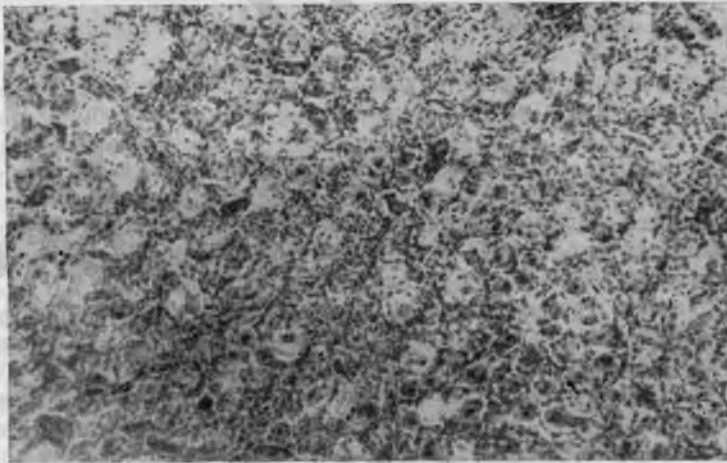


Рис. 159. Продольный срез яичника 25-недельного плода.
Дегенерация примордиальных фолликулов. Внутриутробная инфекция, поздний выкидыш.
Окраска суданом черным Б. Ув. 120.

Для всех яичников, в которых констатировано опережение процессов дифференцировки, характерно, кроме того, избыточное распространение соединительной ткани, восполняющей недостаток герминативных элементов.

При ускорении овариальной дифференциации неблагоприятные условия внутриутробного существования были связаны с

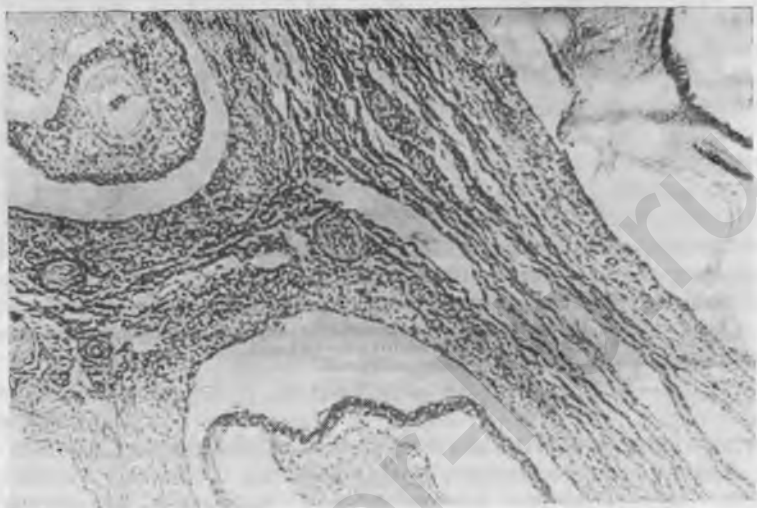


Рис. 160. Продольный срез коры яичника доношенного плода.

Кистозное превращение фолликулов. Беременность осложнилась недлительным поздним токсикозом. Окраска суданом черным Б. Ув. 120.

перенашиванием беременности, поздним токсикозом, преждевременными родами, профпатологией, внутриутробной инфекцией.

Таким образом, строгой специфичности в воздействии того или иного осложнения беременности на яичники плода не прослеживается, однако следует признать, что кратковременное воздействие любой патологии чаще сопровождается ускорением созревания яичников, а длительное — отставанием.

Формирование фетальных яичников в патологических условиях внутриутробной среды, обусловленных материнской патологией, сопровождается еще целым рядом особенностей.

Наблюдается, в частности, патологическая асимметрия половых желез. Гистологические особенности асимметричных органов заключаются в отставании (вплоть до агенезии) структурной дифференцировки одного яичника по сравнению с другим. В других случаях одна из гонад характеризовалась нормальным строением, тогда как с другой произошло кистозное перерождение. В функциональном отношении более активны

яичники правой стороны ($p < 0.01$), что согласуется с анатомической асимметрией в пользу правого яичника.

При обоих вариантах отклонения от нормального хода дифференцировки (опережении или отставании) отмечается усиленная гибель герминативных элементов, что чревато ранним «истощением» яичников в постнатальном периоде онтогенеза.

Остающиеся в единичных случаях очаги прегранулезных и зернистых клеток рассматриваются многими авторами не только как своеобразный камбий яичника, но в большей мере — как возможный источник их неоплазмы.

Обстоятельства внутриутробного существования, несомненно, накладывают отпечаток на функциональные возможности яичников и половой системы в целом, что проявляется в постнатальном периоде одним из трех функциональных вариантов: эугонадизмом, гипогонадизмом, гипергонадизмом.

СВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ ЯИЧНИКОВ С ОСОБЕННОСТЯМИ АНТЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Для подтверждения идеи о приобретении яичниками функциональных особенностей еще до рождения ребенка мы вычислили «коэффициенты риска» у 550 девочек, изучив у них антенатальный анамнез. Эти данные представлены в табл. 27 [Гуркин Ю. А., 1984].

Из таблицы видно, что антенатальные факторы оказывают более существенное влияние на функциональную характеристику яичников, чем постнатальные. В этиологии гипогонадизма некоторую роль играют соматическая патология матери и внутриутробная гипотрофия плода (рис. 161). При дисгенезии половых желез (как генетического, так и негенетического происхождения) обращают на себя внимание высокая заболеваемость матерей соматическими заболеваниями, высокая частота тазового предлежания, а также гипотрофии плода; относительно часто эти дети рождаются травмированными. Наконец, этиология гипергонадизма связана не только с соматической патологией матери, но и с ранним и поздним токсикозом беременных, перенашиванием; высок риск обнаружения гипергонадизма у крупных плодов и среди травмированных детей.

Указанное выше обуславливает необходимость тщательного анализа антенатального анамнеза у детей, обратившихся к эндокринологу, к детскому гинекологу, педиатру, а также у детей, находящихся в соответствующих стационарах. Антенатальный анамнез должен учитываться и при проведении диспансеризации девочек. Патологический антенатальный анамнез, включая наследственную патологию, следует относить к фактору риска по возникновению нарушения функции яичников у девочек.

Коэффициенты риска антенатальной патологии для развития функциональных нарушений яичников у девочек

(по Ю. А. Гуркину, 1984)

Антенатальные патологические факторы	Эугонадизм	Гипогонадизм (включая синдром Штейна — Левенталя)	Агонадизм (варианты дисгенезии гонад)	Гипергонадизм (истинный и ложный)
Соматические заболевания матери	1,26	1,85	3,00	2,4
Угрожающее прерывание беременности	1,21	1,07	1,5	1,04
Грипп, ОРВИ у матери	1,0	0,56	1,41	1,1
Внутриутробная гипотрофия плода	1,12	1,28	2,6	1,08
Ранний токсикоз беременных	1,09	1,22	1,41	1,48
Поздний токсикоз беременных	0,98	0,68	1,25	1,43
Тазовое предлежание	0,96	0,88	1,92	0,78
Перенашивание	0,79	0,88	0	1,69
Крупный плод	0,39	1,24	0,68	1,83
Травматичные роды (асфиксия, внутричерепная травма)	1,09	1,2	1,43	1,75
Сумм апостнатальных патологических факторов	0,74	1,12	1,24	0,73

В случае сочетания антенатального фактора риска с постнатальными патологическими воздействиями имеется основание для перевода девочки из группы умеренного в группу высокого риска.

Классификация овариальных расстройств. Почти ни один вид овариальной патологии не формируется исключительно постнатально, особенности внутриутробного развития либо играют решающую этиологическую роль, либо отражаются на клинической картине заболевания.

Помещенная здесь современная классификация составлена на основании данных литературы [Дзенис И. Г. и др., 1982] и опыта авторов.

I. Хромосомные овариальные синдромы.

1. Типичная форма дисгенезии гонад, синдром Шерешевского — Тернера.
2. Смешанная, асимметричная форма дисгенезии половых желез.
3. Синдром Нунан.

II. Генные овариальные синдромы.

1. Чистая семейная дисгенезия гонад (синдром Суайера).
2. Синдром рефрактерных яичников.
3. Синдром маскулинизирующих яичников (врожденный синдром Штейна — Левенталя).
4. Синдром Штейна — Левенталя (постнатальный, синдром СКЯ).

III. Наследственные моногенные заболевания, при которых репродуктивная система страдает вторично.

1. Врожденный адреногенитальный синдром.
 2. Тестикулярная феминизация.
 3. Персистенция яйцевода.
 4. Ольфакто-генитальная дисплазия (синдром Кальмана).
 5. Синдром Рокитанского — Кюстера — Майера.
 6. Синдромы Лоренса — Муна, Эдвардса и др.
 7. Синдром Вернера.
- IV. Первичная гипоплазия яичников.
1. Пауперные яичники.
 2. Синдром Прадера.
 3. Конституциональная (аутоимунная?) гипоплазия.
 4. Относительный физиологический гипогонадизм.

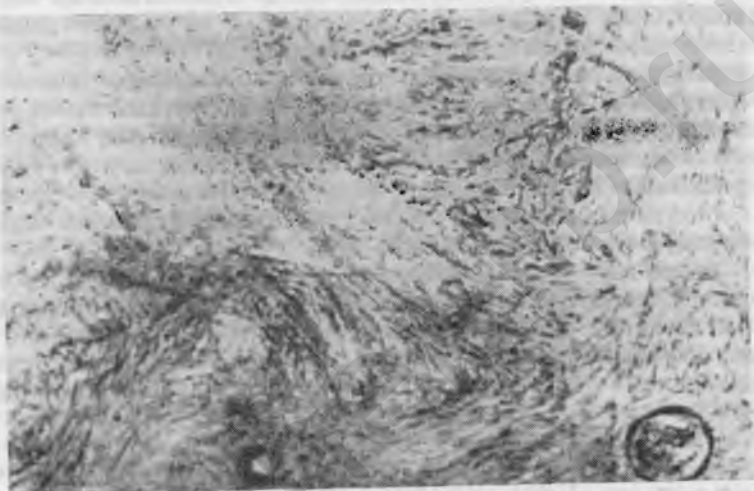


Рис. 161. Продольный срез коры яичника 8-летней девочки.

Примордиальные фолликулы почти отсутствуют. Массивное разрастание соединительной ткани. Осложненное течение антенатального периода. Окраска суданом черным Б. Ув. 120.

- V. Вторичная гипоплазия яичников.
1. Собственно овариальный вариант, включая склерокистоз яичников, т. е. фенокопию синдрома Штейна — Левенталя.
 2. Возрастной вариант.
 3. Центральный вариант (семейный пангипопитуитаризм; гиперпролактинемия, конституциональная задержка полового развития).
- VI. Гипергонадизм.
1. Центральный вариант (поликистоз яичников).
 2. Собственно овариальный вариант (конституциональный; изосексуальная гормонпродуцирующая опухоль).
 3. Особые формы (гиперчувствительность стероидных рецепторов органов-мишеней; наличие дополнительных, эктопических источников стероидогенеза).

Показательно, что в классификации отразилось реальное соотношение гипогонадизма и гипергонадизма, который встречается примерно в 5 раз реже. Направленность на гипо- или

гипергонадизм закладывается еще до рождения (особенно это касается форм, включенных в IV группу), но даже приобретенные формы гипогонадизма (группа V) тесно связаны с пренатальным, в данном понимании — с антенатальным, фоном.

Перинатологам следует помнить, что длительно существующая акушерская или соматическая патология у матери может способствовать развитию у дочери одного из вариантов гипогонадизма, а кратковременная — гипергонадизма [Гуркин Ю. А., 1984]. Длительное воздействие на организм плода патологических средовых факторов нередко приводит к необратимому снижению (на 20—50 %) в яичниках числа герминативных клеток и гиперплазии стромальных элементов, а кратковременное — к активизации фолликулярного созревания.

Функциональные особенности яичников, приобретенные на антенатальном этапе, или явная овариальная патология проявляются во втором десятилетии жизни ювенильными кровотечениями, аменореей, отставанием полового созревания, нарушением физического развития, а в третьем десятилетии — бесплодием, дисфункциональными кровотечениями, невынашиванием, слабостью родовой деятельности и др.

В связи с этим прямая задача неонатологов и педиатров — провести своевременную профилактику нарушений репродуктивной функции и обеспечить преемственность при переводе девушки в поликлинику для взрослых и женскую консультацию с составлением подробного эпикриза, включая антенатальный анамнез.

ГЛАВА 9

ЯИЧКИ

РАЗВИТИЕ ЯИЧЕК В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гистологическая характеристика яичек в возрастном аспекте. Изучение развития яичек привлекало внимание ряда авторов, однако преобладающее число исследований имело экспериментальный характер. При изучении развития яичек авторы, как правило, не учитывали особенностей течения беременности.

На кафедре акушерства и гинекологии ЛПМИ П. А. Эфендиевым (1981—1983) изучены этапы дифференциации мужских половых желез во внутриутробном периоде онтогенеза, станов-

ление их функции и влияние на эти процессы особенностей течения беременности. Изучено 204 яичка от 102 эмбрионов и плодов в сроки от 6 до 42 нед беременности. Некропсия плодов производилась в интервале времени от 10 мин до 6 ч после смерти. Материал фиксировался в 10 % нейтральном формалине либо методом замораживания. Срезы производились продольные, в срединной части органа, толщиной 5—8 мкм. Материал окрашивался гематоксилином и эозином, на щелочную и кислую фосфатазу по Гомори, на нуклеиновые кислоты по Фельгену, Браше и Эйнарсону, на глюкпротеиды — по Мак-Манусу. Помимо применения гистологического и гистохимического методов исследования, производилась морфометрия. Площадь поперечного сечения канальца определялась по формуле площади круга; площадь продольного сечения канальца вычислялась по формуле площади боковой поверхности цилиндра.

Трактовка морфологических и гистохимических данных производилась с учетом срока и особенностей течения беременности, предлежания плода (головное, тазовое) и асимметрии парного органа.

Возникновение и дальнейшее формирование мужской и женской половых систем происходит под воздействием ряда факторов: генетических (определяющих) и эпигенетических.

«Мужской ген», локализованный у человека в Y-хромосоме и детерминирующий формирование мужской гонады, определяет образование в клетках специфического «мужского» мембранного белка, названного H-Y-антиген. Этот белок, воздействуя на мембранные рецепторы клеток, составляющих недифференцированный зачаток гонады, индуцирует ее развитие по мужскому типу [Розен В. Б., 1980; Carlson B., 1983].

Образовавшиеся в результате пролиферации целомического эпителия клеточные массы погружаются в подлежащую мезенхиму, нигде при этом с ней не смешиваясь. Уже в процессе погружения эпителиальных клеточных масс можно видеть крупные, округлой формы, светлые первичные половые клетки — гоноциты. До 6 нед беременности продолжается индифферентный период развития, когда развивающаяся гонада морфологически одинакова для обоих полов и состоит из коркового и мозгового слоев, которые разделены пространством, заполненным рыхлой мезенхимальной тканью. В специфической фазе из коркового слоя образуется яичник, а из мозгового — яичко.

Образование мужской половой железы начинается несколько раньше, чем женской. На 7-й неделе внутриутробного периода гонада уже преобразуется в типичную мужскую половую железу. Предшественниками половых путей являются мезонефральные и парамезонефральные протоки эмбриона, закладывающиеся независимо от генетического пола зародыша. Эмбриональное яичко способно выделять негормональное вещество, вызывающее атрофию парамезонефральных (мюллеровых)

протоков, — так называемый антимюллеров фактор. Без антимюллерова фактора, независимо от генетического пола эмбриона, парамезонефральные протоки персистируют и формируют матку, маточные трубы и верхнюю часть влагалища под воздействием эстрогенов материнского организма. Мезонефральные протоки формируются в придатке яичка, а семявыносящий проток и семенные пузырьки — под воздействием андрогенов эмбрионального яичка.

В случае развития из индифферентной гонады мужской половой железы у зародышей на 6-й неделе развития начинается процесс образования в паренхиме яичка клеточных тяжей, состоящих из целомического эпителия и гоноцитов. Эти клеточные тяжи и являются зачатками будущих семенных канальцев.

На срок 7—8 нед беременности примитивные половые тяжи располагаются по всей площади среза семенника и состоят из двух типов клеток: клетки 1-го типа крупные, имеют округлое ядро, четко очерчены — это первичные гоноциты. Клетки 2-го типа относительно невелики, имеют плохо заметные клеточные границы, что дает повод некоторым авторам рассматривать их как симпласт.

На 9-й неделе развития происходит дифференцировка первичных гоноцитов в сперматогонии типа А, которые относятся к основному типу сперматогоний и имеют округлое ядро, в котором расположены нежнозернистый хроматин и ядрышко. Гистохимически такая клетка характеризуется наличием гликогена и выраженной перинуклеарной базофилией. На периферии клетки может располагаться небольшое количество вакуолей.

Параллельно клеткам 1-го типа развиваются клетки 2-го типа. На 9-й неделе развития количество клеток 2-го типа увеличивается и образуются симпластические структуры; они многими авторами классифицируются как незрелые клетки — sustentocytes (клетки Сертоли). Гистохимически в этих клетках можно определить гликоген, липиды и щелочную фосфатазу. В начале 3-го месяца беременности в интерстициальной ткани прослойками расположены интерстициальные клетки (Лейдига), представляющие собой на этом этапе клетки небольших размеров со слегка эозинофильной цитоплазмой, нежным хроматином ядра и базофильными гранулами около него. Эти клетки (Лейдига) 1-го типа появляются в результате дифференцировки фибробластов, и некоторые авторы рассматривают их как активный продуцент мужских половых гормонов. К концу 12-й недели развития интерстициальных клеток (Лейдига) в интерстициальной ткани семенника становится много, нередко они располагаются в виде скоплений. Гистологически в их цитоплазме обнаруживаются липиды. В этот же период времени в скоплениях интерстициальных клеток можно обнаружить клет-

ки более крупных размеров, с более эозинофильной цитоплазмой. Характерной чертой этих клеток, именуемых интерстициальными клетками 2-го типа, является наличие на периферии цитоплазмы вакуолей. Гистологически интерстициальные клетки 2-го типа характеризуются наличием ШИК-положительных гранул, выраженной реакцией на липиды и их также следует рассматривать как клетки активно продуцирующие мужской половой гормон. В конце 3-го месяца внутриутробной жизни наружные половые органы плода теряют индифферентный характер и формируются по мужскому типу, по внешнему виду уже возможно определить пол плода. Формирование мужских наружных половых органов происходит под воздействием Y-хромосомы и андрогенов, выделяемых интерстициальными клетками эмбриональных яичек.

На 13-й неделе происходит закладка предстательной железы, а несколько ранее начинают регрессировать парамезонефральные протоки (мюллеровы каналы) [Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976]. Эти данные и приведенные сведения о гистохимических реакциях подтверждают предположения об активной продукции андрогенов семенника плода в указанные сроки беременности.

Количество и размер интерстициальных клеток (Лейдига) достигают максимума у плодов 14—16-недельного возраста, когда они заполняют все пространство между канальцевыми тяжами.

В сроки 16—17 нед фетальное яичко представляет собой сочетание канальцев и межканальцевой ткани (рис. 162). Канальцы имеют четкую границу, образованную фибробластами. Между канальцами видны интерстициальные эндокриноциты клетки (Лейдига), расположенные в прослойках эмбриональной соединительной ткани. Клетки имеют овальную или полигональную форму, ядра светлые, с ядрышками. Межканальцевая структура по своей массе в несколько раз преобладает над канальцевой. В канальцах клеточные элементы находятся в разной степени зрелости. Большая по величине клетка и ядро свидетельствуют о том, что у плода в возрасте 16—17 нед в канальцах имеются сперматогонии первого порядка. Форма клетки полигональная, ядро светлое и крупное, с ядрышками и вакуолями. Четкого просвета в канальцах нет. Сперматогенный эпителий — в индифферентном состоянии и мало чем отличается от sustentоцитов (клеток Сертоли).

В сроки 20—21 нед отмечается увеличение (по сравнению с периодом 16—17 нед) количества канальцев. Для этого периода характерно также увеличение количества сперматогониев первого порядка, которые созревают как на периферии, так и в центре канальцев (рис. 163).

В период 24—25 нед в фетальных яичках отмечается дальнейшее увеличение канальцев и соответственно уменьшение

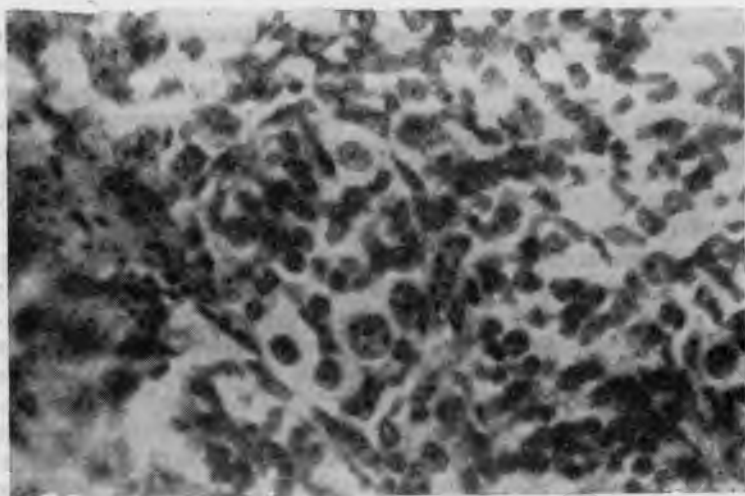


Рис. 162. Продольный срез яичка 17-недельного плода (правое).
Головное предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

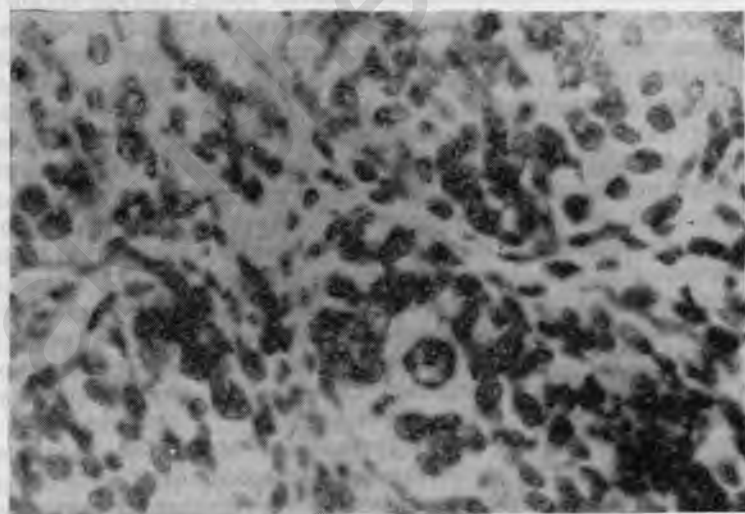


Рис. 163. Продольный срез яичка 20-недельного плода.
Головное предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

межканальцевой ткани. Однако, несмотря на уменьшение межканальцевой ткани, количество интерстициальных клеток (Лейдига) увеличивается. В канальцах более четко намечается просвет, больше сперматогоний первого порядка.

В срок 28—30 нед беременности покровный эпителий яичек плоский; минимальная толщина белочной оболочки правого яичника 42 мкм, максимальная — 384 мкм; минимальная толщина той же оболочки левого яичка 49 мкм, максимальная — 493 мкм. Указанная оболочка состоит из двух слоев: верхнего (очень тонкий, образован грубой волокнистой соединительной тканью); нижнего (образован рыхлой соединительной тканью, которая переходит в междольковую и межканальцевую рыхлую соединительную ткань). Яичко разделено на конусообразные дольки разной величины, направленные к медиальному краю органа. В дольках преобладает канальцевая ткань. Количество долек по периферии органа: в правом — 12, в левом — 10. В правом органе на площадь поперечных срезов канальцев в поле зрения приходится 55 %, а на площадь продольных срезов — 25 %. Остальную площадь занимает межканальцевая ткань. В левом органе на площадь поперечных срезов приходится 55 %, а на площадь продольных срезов — 20 %, межканальцевая ткань — 25 %. Просвета в канальцах нет. Вокруг сперматогоний на любой фазе их развития расположены sustentacitы, (поддерживающие клетки) цитоплазма которых представляет собой симпласт. На препаратах, окрашенных по МакМанусу, во всех канальцах видна базальная мембрана. В канальцах с поперечным сечением видна физиологическая регенерация, проявляющаяся в образовании поперечных базальных мембран.

Межканальцевое пространство заполнено фибробластами, сосудами, а также единичными гландулоцитами в активной фазе и в фазе инволюции (рис. 164).

В срок 32—34 нед покровный эпителий яичек плоский. Верхний грубоволокнистый слой белочной оболочки становится вдвое толще по сравнению с предыдущим сроком беременности (рис. 165). Рыхлая волокнистая ткань без разграничения переходит в междольковую и межканальцевую соединительную ткань. Минимальная толщина белочной оболочки в правом органе 94 мкм, максимальная — 640 мкм, в левом — минимальная толщина 101 мкм, максимальная — 680 мкм. Паренхима органа разделена на неравные конусообразные дольки, направленные к медиальному краю. Количество долек по периферии (латеральному краю) в правом яичке равно 16, в левом — 13.

В правом яичке на площадь поперечных срезов канальцев в поле зрения приходится 40 %, на площадь продольных срезов 48 %. В левом соответственно: 50 % и 31 %; остальную площадь составляет межканальцевая ткань. Просвета в канальцах

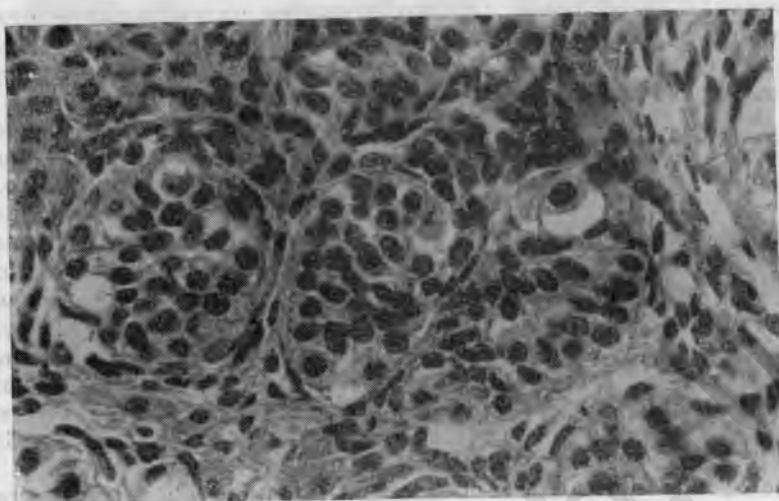


Рис. 164. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Головное предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

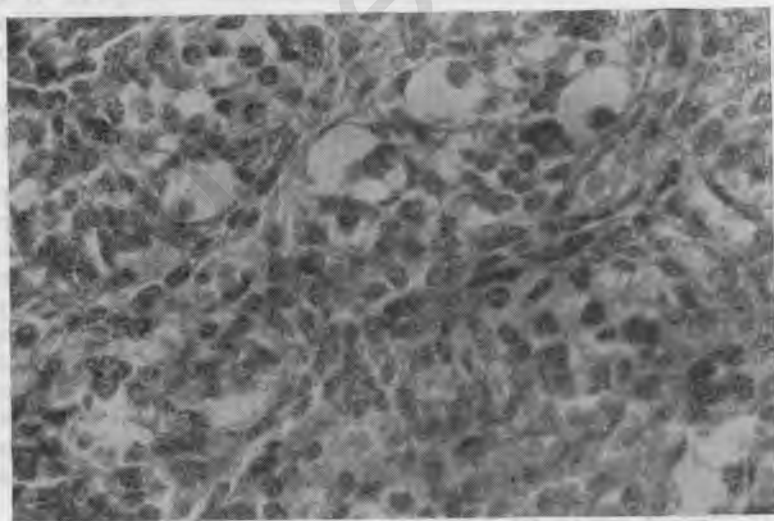


Рис. 165. Продольный срез яичка 32-недельного плода.
Головное предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

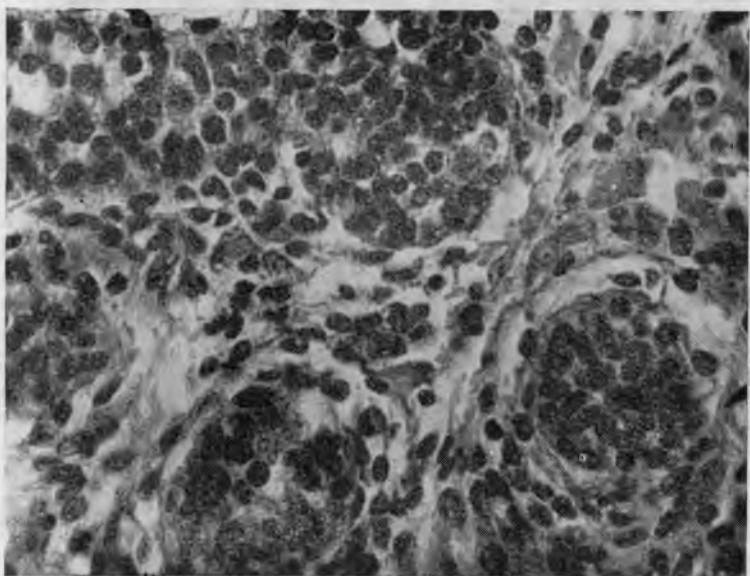


Рис. 166. Продольный срез яичка 40-недельного плода.
Головное предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

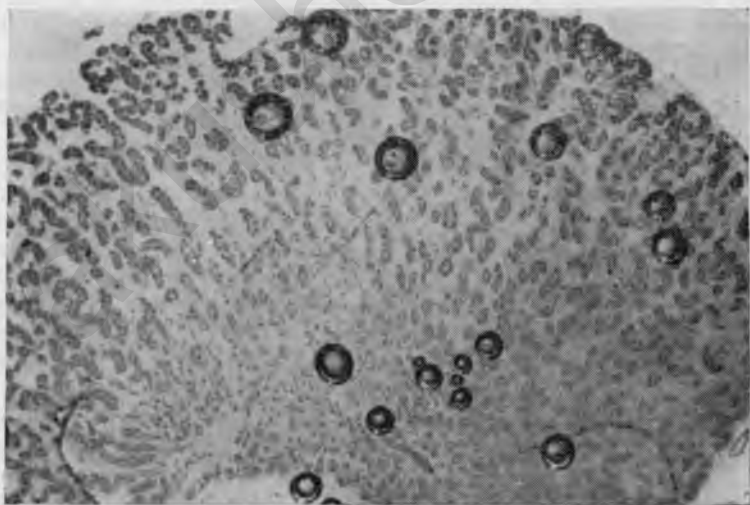


Рис. 167. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Головное предлежание. Высокая активность щелочной фосфатазы.
Окраска по Гомори. Ув. 70.

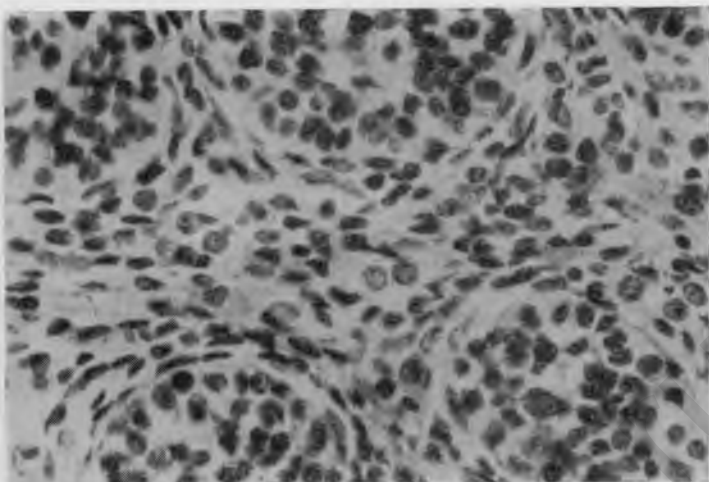


Рис. 168. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Головное предлежание. Высокое содержание нуклеиновых кислот.
Окраска по Эйнарсону. Ув. 280.

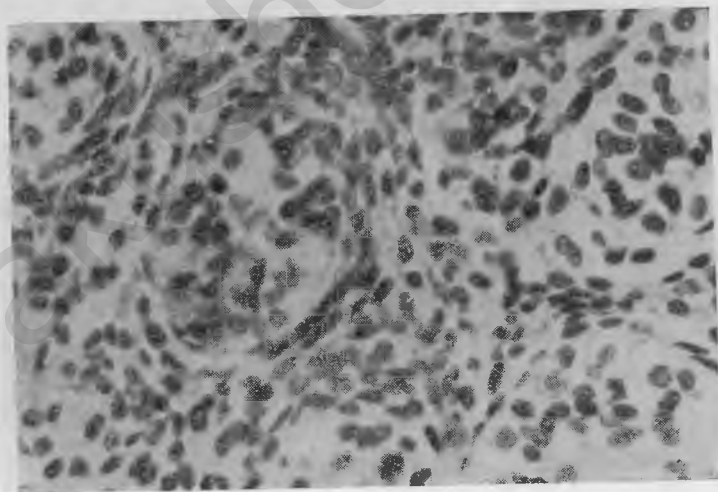


Рис. 169. Продольный срез яичка 34-недельного плода.
Головное предлежание. Высокое содержание нуклеиновых кислот.
Окраска по Эйнарсону. Ув. 280.

нет. В каждом канальце имеются 2—3 сперматогония первого порядка с сильно вакуолизированной цитоплазмой. Ядра sustentоцитов образуют каемку вокруг сперматогоний. Цитоплазма sustentоцитов представляет собой симпласт. Во всех канальцах выражена базальная мембрана и в высокой степени выражен процесс физиологической регенерации канальцев. Межканальцевое пространство заполнено фибробластами, сосудами, а также единичными эндокриноцитами в активной фазе и в фазе инволюции (рис. 165).

В срок 38—40 нед беременности покровный эпителий яичек уплощен. Белочная оболочка на три четверти состоит из грубоволокнистой ткани. Одну четверть составляет рыхлая волокнистая ткань, переходящая в междольковую и межканальцевую рыхлую соединительную ткань. В правом органе минимальная толщина белочной оболочки 175 мкм, максимальная — 740 мкм. В левом органе минимальная толщина 188 мкм, максимальная — 810 мкм. Паренхима органа разделена на неравные конусообразные дольки: в правом органе у латерального края их 28, в левом — 20.

Площадь поперечных срезов канальцев правого органа составляет 18 %, площадь продольных срезов — 76 %. Остальные 6 % приходятся на межканальцевую ткань. В левом органе соответственно: 20 %, 70 % и 10 %. В поле зрения — единичные сперматогонии первого порядка. Канальцы хорошо сформированы. Просвета в канальцах нет. В ядрах сперматогониев и sustentоцитов много хроматиновых зерен. Базальная мембрана выражена во всех канальцах. В канальцах с продольным сечением отмечается физиологическая регенерация. Межканальцевая ткань состоит из фибробластов, единичных эндокриноцитов в фазе инволюции (рис. 166).

Функциональная характеристика яичек в возрастном аспекте. При сроке беременности 28—30 нед высокая ферментативная активность щелочной и кислой фосфатаз выявлена в срезах канальцев, расположенных под белочной оболочкой у латерального края. По мере приближения к медиальному краю ферментативная активность снижается.

В местах локализации соединительной ткани, glanduloцитов, срезов протоков и сосудов ферментативная активность равна нулю (рис. 167).

Высокое содержание нуклеиновых кислот отмечается в ядрах сперматогониев, sustentоцитов, glanduloцитов и фибробластов (рис. 168). Содержание щелочной и кислой фосфатаз, а также нуклеиновых кислот в правом и левом яичках примерно одинаково.

В сроки 32—34 нед в фетальных яичках локализация и степень интенсивности ферментов нуклеиновых кислот повторяют картину периода 28—30 нед внутриутробного развития (рис. 169).

РАЗВИТИЕ ЯИЧЕК В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Среди литературных источников имеются работы по изучению морфологических и гистохимических характеристик яичек плода в антенатальном периоде онтогенеза [Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976]. Однако исследования нередко имели экспериментальный характер и проводились без должного учета условий, в которых развивался плод (физиологическое и патологическое течение беременности), и без учета возможного влияния на эти процессы подлежащей части плода (головное, тазовое).

Разноречивость имеющихся в литературе сведений можно объяснить в известной мере пренебрежением указанными обстоятельствами.

При проведении исследований на кафедре акушерства и гинекологии ЛПМИ сделана попытка восполнить этот пробел [Эфендиев П. А., 1979; Кобозева Н. В., Эфендиев П. А., 1982].

Гистологическая характеристика яичек в возрастном аспекте. В периоды 16—17 нед (при осложненном течении беременности) отмечен отек межканальцевой ткани и в местах отека — отсутствие интерстициальных клеток (Лейдига). В контроле интерстициальные клетки располагаются между канальцами в прослойках эмбриональной соединительной ткани. Кровеносные сосуды переполнены кровью, местами имеется выход форменных элементов крови в паренхиму органа. Канальцы славлены отеком и поэтому занимают меньший объем, чем в норме. Клеточные элементы канальцев находятся на разной степени дифференциации. За счет гибели клеточных элементов в канальцах создалась разреженность (рис. 170). В представленном наблюдении роды произошли в тазовом предлежании.

Имеются заметные различия в гистологической структуре яичка этого срока беременности по сравнению с контролем.

В период 20—21 нед беременности степень дифференциации клеточных структур не соответствует данному сроку беременности в контрольной группе. Имеется отставание развития в пределах 4—5 нед, что можно объяснить действием на плод повреждающих факторов.

Отмечен отек паренхимы яичка, который способствовал отслойке клеточных элементов канальцев от базальной мембраны. Клеточные структуры канальцев находятся в компрессионном состоянии, часть их разрушена (рис. 171). Отек стромы менее выражен по сравнению с отеком канальцев.

При изучении гистологической структуры яичек плодов 25—26 нед при патологическом течении беременности не обнаруже-

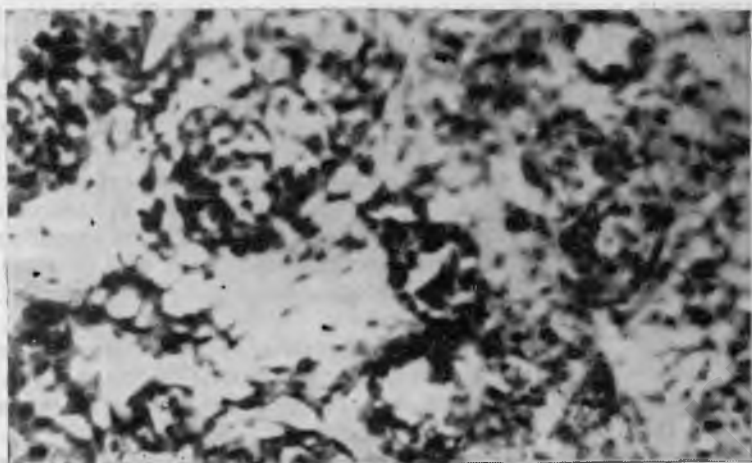


Рис. 170. Продольный срез яичка 17-недельного плода. Беременность осложнилась ранним токсикозом. Роды в тазовом предлежании. Отек и кровоизлияние в паренхиму органа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

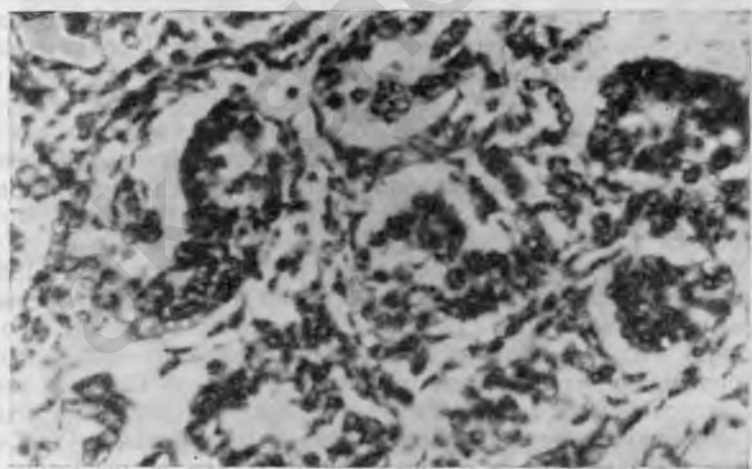


Рис. 171. Продольный срез яичка 20-недельного плода. Головное предлежание. Беременность осложнилась острой инфекцией. Отставание дифференциации клеточных структур на 4—5 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

но заметных различий по сравнению со сроком 20—21 нед, что свидетельствует о задержке развития по сравнению с контролем. В контроле на данном сроке 25—26 нед отмечается дальнейшее увеличение числа канальцев, интерстициальных клеток (Лейдига) и увеличение сперматогоний первого порядка. В этой группе (осложненное течение беременности 25—26 нед) внимание привлекло наблюдение, в котором беременность осложнилась раком шейки матки. При гистологическом исследовании препарата было обнаружено отсутствие базальной мембраны канальцев яичка. Отсутствует четкая граница между клеточными элементами. Отмечено отставание дифференциации на 8 нед (рис. 172).

В период 39—40 нед (при патологическом течении беременности) отмечен выраженный отек паренхимы, в ряде случаев имеют место кровоизлияния в паренхиму и гибель клеточных структур (рис. 173).

В данном наблюдении беременность осложнилась поздним токсикозом в сочетании с острой инфекцией.

Влияние тазового предлежания плода как повреждающего фактора.

При тазовом предлежании продолжают оставаться высокими: процент осложнений в родах (несвоевременное излитие вод 11,4—63,6 %; недостаточность сократительной деятельности матки — 12,6—50 %; выпадение пуповины и др.), перинатальная смертность (8—12 %) и перинатальная заболеваемость.

Изучение особенностей развития детей, родившихся в тазовом предлежании (в отдаленный от родов период), позволяет констатировать увеличенный процент органического поражения центральной нервной системы, отставание психического развития, нарушение ортопедического статуса и другую патологию.

В исследованиях, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии ЛПМИ, изучено, как сказывается тазовое предлежание на развитии и становлении функций фетальных органов: гипоталамуса [Рассохин А. В., 1982], продолговатого мозга [Кутушева Г. Ф., Баласаян В. Г., 1982], яичников [Гуркин Ю. А., 1982] яичек [Кобозева Н. В., Эфендиев П. А., 1982]. Значительные патологические изменения были обнаружены в фетальных яичках при тазовом предлежании плода, что и побудило нас выделить тазовое предлежание из общей группы повреждающих факторов и описать отдельно. Следует заметить, что отнесение тазового предлежания к группе повреждающих факторов имеет большое практическое значение, так как тазовое предлежание в акушерской практике встречается довольно часто, а осторожность и осведомленность в этом отношении пока весьма незначительны. Ниже приводится гистологическая характеристика яичек с учетом срока беременности, характера предлежащей части и асимметрии парного органа.

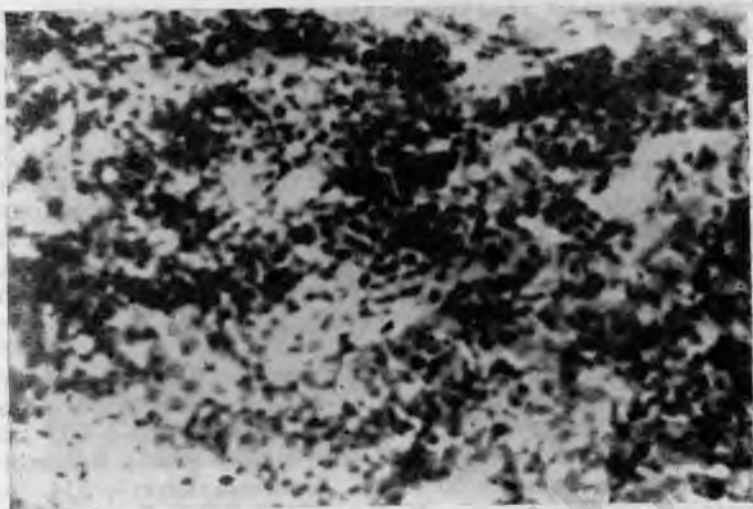


Рис. 172. Продольный срез яичка 26-недельного плода.

Головное предлежание. Беременность протекала на фоне злокачественного поражения шейки матки. Отсутствие базальной мембраны канальцев. Отставание дифференциации клеточных структур на 8 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

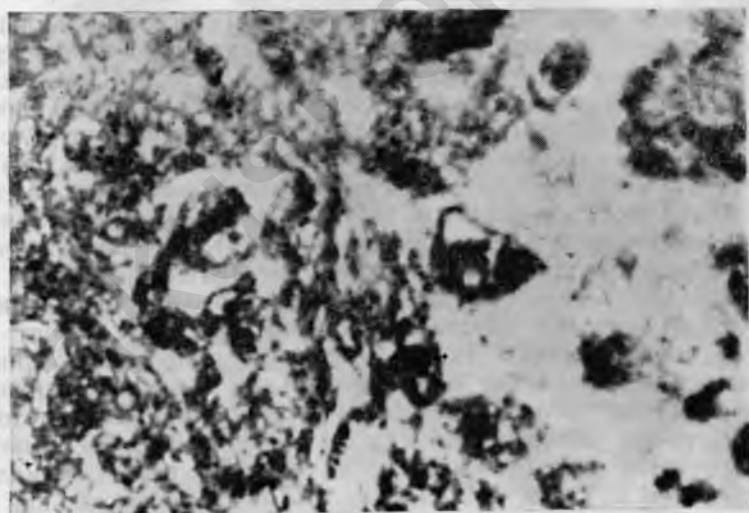


Рис. 173. Продольный срез яичка 40-недельного плода.

Беременность осложнилась поздним токсикозом в сочетании с острой инфекцией. Роды в тазовом предлежании. Выраженный отек паренхимы, кровоизлияния, гибель клеточных структур. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

Гистологическая характеристика яичек в возрастном аспекте при тазовом предлежании. Материалом для исследований послужили яички плодов в возрасте от 28 до 40 нед внутриутробного развития, контрольными были данные исследования яичек плодов (этих же сроков беременности) при головном предлежании. Плоды обеих групп развивались в условиях физиологического течения беременности, отличие было в основном в характере предлежащей части. Гибель плодов происходила интранатально или сразу после родов, как правило, вследствие острой асфиксии (выпадение пуповины, задержка последующей головки плода при тазовом предлежании, тугое обвитие пуповины и проч.), что не могло отразиться на изучаемых показателях.

В сроки 28—30 нед, при тазовом предлежании, покровный эпителий плоский. Белочная оболочка имеет в правом органе минимальную толщину 52 мкм, максимальную — 502 мкм (в контроле соответственно — 42 мкм и 384 мкм); в левом — минимальную толщину 50 мкм, максимальную — 514 мкм (в контроле соответственно: 49 мкм и 493 мкм). Белочная оболочка, которая состоит только из рыхлой соединительной ткани, содержит очаги отека. Соединительная ткань белочной оболочки переходит в междольковую и межканальцевую область без разграничений. Количество долек по периферии в правом органе равно 10 (в контроле — 12), в левом — 8 (в контроле — 10).

В правом яичке на площадь поперечных срезов канальцев в поле зрения приходится 50 %, на площадь продольных срезов — 20 % (в контроле соответственно 55 % и 25 %). Остальную площадь занимает межканальцевая ткань. В левом яичке соответственно 52 % (в контроле 55 %) и 18 % (в контроле — 20 %). Остальную площадь занимает межканальцевая ткань. Просвета в канальцах нет. Отек межканальцевой стромы вызывает компрессию канальцев и содержащихся в них клеточных элементов. Гландулоцитов меньше (рис. 174), чем в тестикулах при головном предлежании плода (см. рис. 164).

В срок беременности 32—34 нед (тазовое предлежание) покровный эпителий плоский. Белочная оболочка состоит из рыхлой соединительной ткани. Грубая, волокнистая соединительная ткань выражена в незначительной степени в верхних слоях белочной оболочки. В правом органе минимальная толщина белочной оболочки 110 мкм (в контроле 94 мкм), максимальная — 730 мкм (в контроле 640 мкм), слева — минимальная толщина 130 мкм (в контроле 101 мкм), максимальная — 796 мкм (в контроле 680 мкм). Белочная оболочка на всем протяжении отечна. Рыхлая соединительная ткань белочной оболочки без разграничений переходит в междольковую и межканальцевую ткань. Паренхима органа разделена на нервные конусообразные дольки, направленные к медиальному краю.

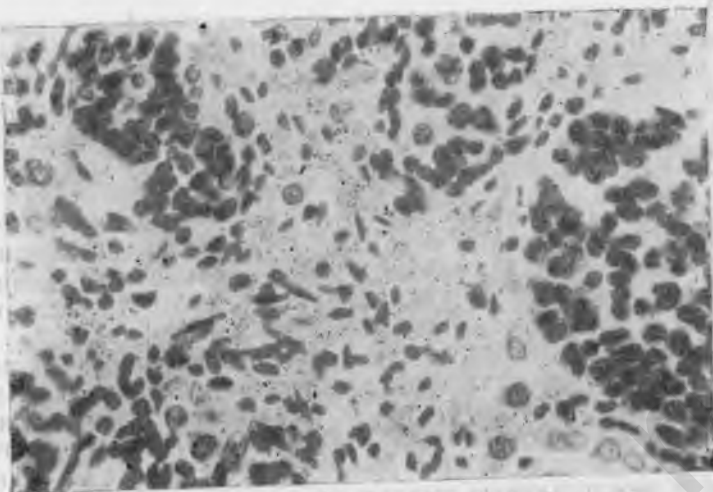


Рис. 174. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Тазовое предлежание. Отек межканальцевой соединительной ткани и базальной мембраны с компрессией канальцев.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

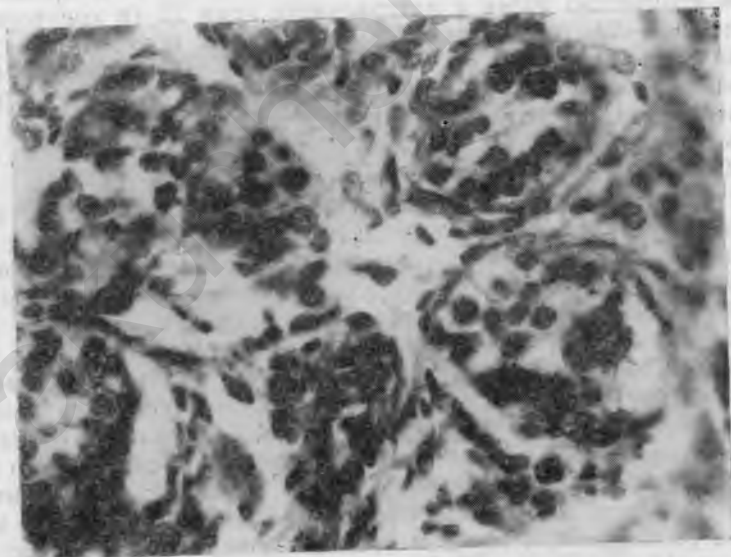


Рис. 175. Продольный срез яичка 32-недельного плода.
Тазовое предлежание. Отек межканальцевой соединительной ткани и базальной мембраны канальцев. Сперматогонии в стадии инволюции.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

В правом яичке количество долек на периферии равно 11 (в контроле — 16), в левом — 7 (в контроле — 13). Междольковые перегородки отечны. В правом яичке в поле зрения площадь поперечных срезов канальцев равна 40 % (в контроле 40 %), площадь продольных срезов — 24 % (в контроле 48 %). В левом соответственно 40 % (в контроле 50 %) и 19 % (в контроле 31 %). Остальную площадь занимает отечная межканальцевая ткань. Базальная мембрана отечна. Физиологическая регенерация слабо выражена. Отмечается гибель сперматогониев. В межканальцевой ткани встречаются единичные glanduloциты в стадии инволюции (рис. 175). Просвета в канальцах нет. Для сравнения см. рис. 165. (контроль).

В срок 38—40 нед (тазовое предлежание) покровный эпителий уплощен. Белочная оболочка состоит из двух слоев: верхний слой из грубоволокнистой соединительной ткани занимает одну треть оболочки; нижний — образован рыхлой соединительной тканью, которая без разграничения переходит в межканальцевую и междольковую рыхлую соединительную ткань. В правом органе минимальная толщина оболочки 190 мкм (в контроле 175 мкм), максимальная — 860 мкм (в контроле 740 мкм), в левом — минимальная толщина 220 мкм (в контроле 188 мкм), максимальная 940 мкм (в контроле 810 мкм). С латерального края паренхима органа разделена на конусообразные дольки, направленные к медиальному краю. В правом органе количество долек у латерального края 22 (в контроле 28), в левом — 23 (в контроле 20). Площадь поперечных срезов канальцев в правом органе равна 20 % (в контроле 18 %), площадь продольных срезов — 50 % (в контроле — 76 %). В левом органе соответственно 24 % (в контроле 20 %) и 40 % (в контроле 70 %).

Остальную площадь в обоих органах занимает резко отечная междольковая и межканальцевая ткань. Просвета в канальцах нет. Базальная мембрана отечна. В канальцах с продольным сечением можно отметить слабо выраженную физиологическую регенерацию. Межканальцевая ткань состоит из фибробластов и единичных glanduloцитов в активной фазе (рис. 176). Для сравнения см. рис. 166 (контроль).

Функциональная характеристика яичек в возрастном аспекте при тазовом предлежании. В срок 28—30 нед (при тазовом предлежании) ферментативная активность канальцев в области латерального края выражена в умеренной степени и почти полностью исчезает к медиальному краю (рис. 177). Следовательно, отмечается снижение гормональной активности яичек этого срока развития при тазовом предлежании по сравнению с гормональной активностью этого же срока развития при головном предлежании (см. рис. 167).

Можно предложить, что снижение гормональной активности является следствием отека тканей яичка. Несмотря на

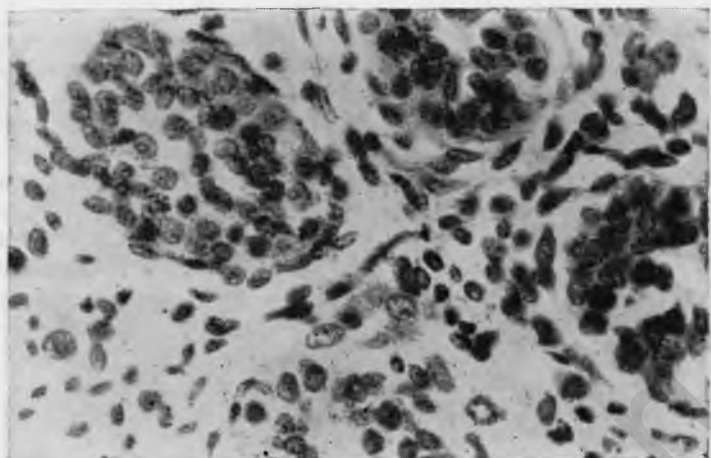


Рис. 176. Продольный срез яичка 40-недельного плода.
Отек межканальцевой соединительной ткани и базальной мембраны канальцев. Тазовое предлежание.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.

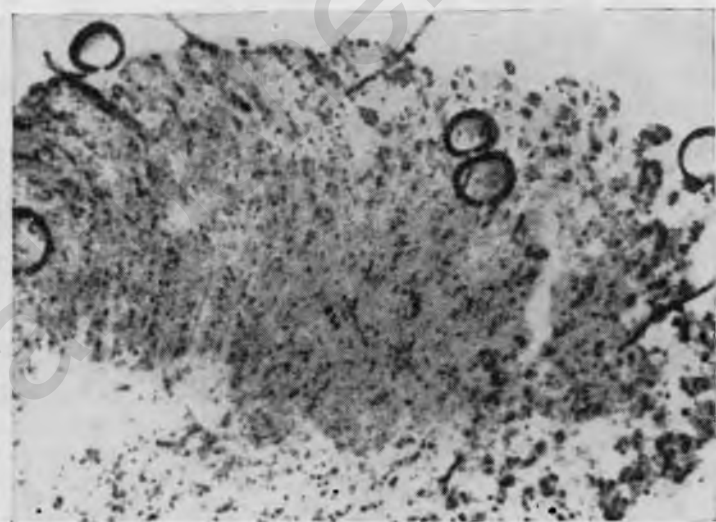


Рис. 177. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Умеренная активность щелочной фосфатазы. Тазовое предлежание.
Окраска по Гомори. Ув. 70.

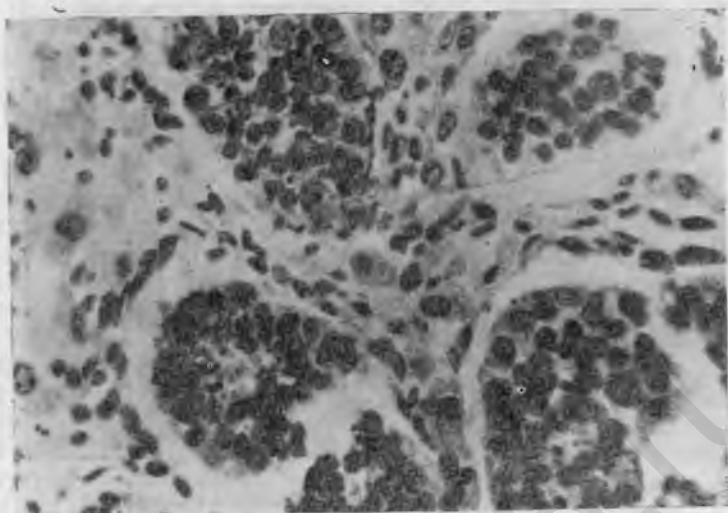


Рис. 178. Продольный срез яичка 28-недельного плода.
Высокое содержание нуклеиновых кислот в сперматогониях и sustentоци-
тах. Тазовое предлежание.
Окраска по Эйнарсону. Ув. 280.

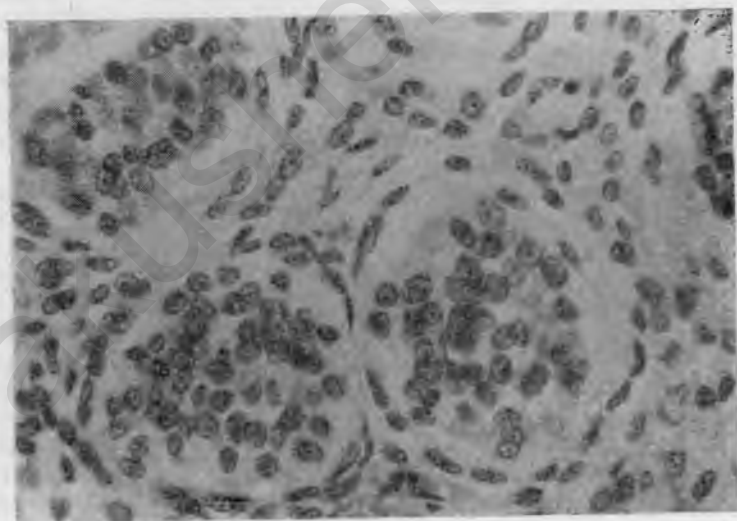


Рис. 179. Продольный срез яичка 32-недельного плода.
Низкое содержание нуклеиновых кислот в клетках органа. Тазовое пред-
лежание.
Окраска по Эйнарсону. Ув. 280.

выраженный отек межканальцевой ткани и базальной мембраны, в сперматогониях и поддерживающих клетках сохраняется на этом сроке развития высокая активность нуклеиновых кислот (рис. 178).

В срок 32—34 нед развития (при тазовом предлежании) отмечено, что в канальцах, расположенных вблизи отека, отсутствует ферментативная активность. Низкое содержание нуклеиновых кислот отмечается в канальцах с отеочной базальной

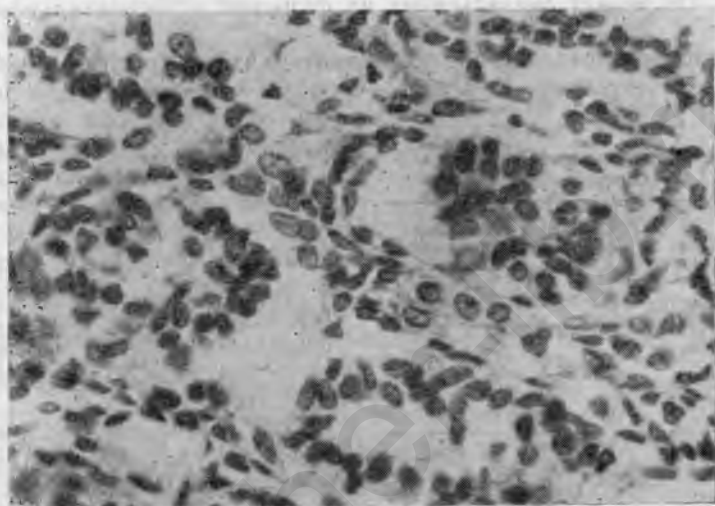


Рис. 180. Продольный срез яичка 40-недельного плода. Низкое содержание нуклеиновых кислот, гибель клеток. Тазовое предлежание. Окраска по Эйнарсону. Ув. 280.

мембраной и в канальцах, находящихся в окружении отеочной межканальцевой ткани (рис. 179). На этом же сроке развития при головном предлежании отмечена высокая ферментативная активность.

В срок беременности 38—40 нед при тазовом предлежании отмечена низкая ферментативная активность щелочной и кислот фосфатазы и низкое содержание нуклеиновых кислот, что может быть обусловлено гибелью клеток (рис. 180).

При головном предлежании на этом сроке продолжает оставаться высокой ферментативная активность яичек (см. рис. 169).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что характер предлежащей части (головное, тазовое) в той или иной степени сказывается на развитии фетальных яичек.

При тазовом предлежании по мере развития беременности нарастает отек тканей фетальных яичек, что, в свою очередь,

сказывается как на морфологическом, так и на функциональном развитии этого парного органа. Нарастающий отек приводит к снижению физиологической регенерации канальцев, к утолщению межканальцевой и междольковой соединительной ткани, к разрастанию белочной оболочки (особенно в левом яичке), гибели внутриканальцевых клеточных элементов и снижению функциональной активности органа.

Следовательно, тазовое предлежание создает предпосылки к отставанию развития яичек в антенатальном периоде онтогенеза, что может сказаться на их функции в постнатальном периоде.

Тазовое предлежание и крипторхизм. Крипторхизм (от *kruptos* — скрытый и *orchis* — яичко) — состояние, при котором одно или оба яичка не опустились в мошонку, является наиболее частой патологией половой системы у мальчиков.

Таблица 28
Число наблюдений по срокам беременности

Срок беременности, нед	Предлежание плода (число наблюдений)	
	Головное	Тазовое
28—30	10	13
32—34	12	13
38—40	13	14
Всего	35	40

Обилие теорий по вопросу о факторах, способствующих перемещению яичек, подтверждает мысль о необходимости продолжать исследование в этой области.

При изучении анатомической топографии фетальных яичек нами [Кобозева Н. В., Эфендиев П. А., 1982] было

обращено внимание на факт зависимости опускания яичек в мошонку от характера предлежащей части плода (головное или тазовое). В литературе этот вопрос не освещался. Изучены анатомическая характеристика и топография яичек 75 плодов в сроки беременности от 28 до 40 нед; 35 плодов находились в головном предлежании и составили группу контроля; 40 плодов — в тазовом предлежании. Некропсия плодов производилась в интервале времени от 10 мин до 6 ч после их гибели. Устанавливалась анатомическая топография, производились определение массы и линейные измерения яичек с последующей статистической обработкой полученных данных. Относительная ошибка не превышала 5%. В табл. 28 представлено число наблюдений по срокам беременности. Течение беременности у этих плодов было приближено к оптимальным условиям.

В табл. 29 представлена анатомическая характеристика (средние величины) яичек плодов отдельно при головном и тазовом предлежании с учетом асимметрии этого парного органа.

Как свидетельствуют данные табл. 29, величина яичек при головном предлежании плода превалирует над величиной яичек

Анатомическая характеристика яичек плодов с учетом предлежания (головное, тазовое), асимметрии и срока беременности

Срок беременности, нед	Анатомические данные	Головное		Тазовое	
		Правое	Левое	Правое	Левое
28—30	Масса, мг	139	121	110	100
	Длина, мм	9,0	8,0	7,0	6,5
	Ширина, мм	4,0	3,0	3,5	3,0
	Толщина, мм	3,0	2,5	2,0	2,0
32—34	Масса, мг	159	153	138	140
	Длина, мм	9,6	8,5	5,0	5,5
	Ширина, мм	5,7	4,3	3,5	4,0
	Толщина, мм	4,0	3,3	2,0	3,0
38—40	Масса, мг	305	270,5	280	270
	Длина, мм	14,0	12,0	13,0	11,5
	Ширина, мм	9,0	8,0	8,0	7,0
	Толщина, мм	5,5	4,5	5,0	4,0

плода при тазовом предлежании на всех изученных сроках беременности. Что касается асимметрии этого парного органа, то в группе плодов головного предлежания имеется отчетливое преобладание правого яичка над левым по всем изученным параметрам (масса органа, длина, ширина и толщина).

Преобладание правого яичка отмечено на всех изученных сроках беременности: 28—30 нед, 32—34 нед, 38—40 нед. В группе тазового предлежания нет такой четкой закономерности в части превалирования величины правого яичка над левым, как это имело место у плодов в головном предлежании, во всяком случае выявить это не удалось. Так, на сроках беременности 28—30 нед отмечается превалирование изученных величин правого яичка; на сроках 32—34 нед эта закономерность нарушается и отмечается превалированием указанных величин левого яичка, а на сроках 38—40 нед снова отмечается превалирование величины правого яичка. Следовательно, при тазовом предлежании не прослеживается той строгой закономерности в отношении преобладания величины правого яичка над левым, как это имеет место при головном предлежании плода. Полученные анатомические характеристики яичка плода при головном и тазовом предлежании продиктовали целесообразность изучения плотности яичек. Плотность яичек изучалась в динамике у плодов, развившихся в головном и тазовом предлежании, с учетом асимметрии. Плотность яичек (d) вычислялась по формуле:

$$d = \frac{M}{V}, \text{ где}$$

M — масса органа, мг;
 V — объем органа в мм³.

В табл. 30 приводятся данные плотности яичек.

Из табл. 30 видно, что плотность яичек плодов, находящихся в тазовом предлежании, выше плотности яичек плодов, находящихся в головном предлежании, на всех изученных

Таблица 30

Плотность (мг/мм³) яичек плодов с учетом предлежания (головное, тазовое), асимметрии и срока беременности

Срок беременности, нед	Головное		Тазовое	
	Правое	Левое	Правое	Левое
28—30	1,2	2,1	2,2	2,5
32—34	0,7	1,2	3,9	2,2
38—40	0,4	0,6	0,5	0,8

сроках беременности. Особенно заметна разница при беременности в 32—34 нед: плотность правого яичка при тазовом предлежании почти в 6 раз больше, чем при головном; левое — почти в 2 раза. При прогрессировании беременности разница в плотности значительно сглаживается, однако превалирование этого параметра при тазовом предлежании все же сохраняется (см. табл. 30).

В табл. 31 представлены данные о перемещении яичек в мошонку с учетом срока беременности и предлежания плода. Как свидетельствуют данные табл. 31, перемещение яичек плода из паховой области в мошонку при тазовом предлежании запаздывает по времени на 3—4 нед по сравнению с этим процессом при головном предлежании. Так, при беременности в 28—30 нед яички плода при головном предлежании находились у внутреннего отверстия пахового канала, а при тазовом они рас-

Таблица 31

Перемещение яичек в мошонку на разных сроках антенатального онтогенеза с учетом предлежания плода

Предлежание	Срок беременности, нед	Число наблюдений	Анатомическая топография яичек			
			Высоко над паховым каналом	У внутреннего отверстия пахового канала	В паховом канале	В мошонке
Головное	28—30	10	—	10	—	—
	32—34	12	—	—	12	—
	38—40	13	—	—	—	13
	Всего	35				
Тазовое	28—30	13	13	—	—	—
	32—34	13	—	13	—	—
	38—40	14	—	—	11	3
	Всего	40				

полагались высоко над паховым каналом. При беременности 32—34 нед: при головном предлежании фетальные яички находились в паховом канале, а при тазовом они располагались лишь у внутреннего отверстия пахового канала. При беременности 38—40 нед: при головном предлежании все яички были опущены в мошонку; при тазовом предлежании из 14 наблюдений лишь в 3 случаях отмечено наличие яичек в мошонке, а в 11 наблюдениях при доношенной беременности яички не опустились в мошонку и находились в паховом канале.

Следовательно, при тазовом предлежании плода создаются условия для возникновения крипторхизма. Согласно нашим данным, этому могут способствовать: во-первых, снижение функциональной активности органа, что имеет место при тазовом предлежании, и, во-вторых, изменение состояния самой тестикулярной ткани (ее уплотнение).

ОБОСНОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗМОЖНЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЯИЧЕК В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Формирование мужских наружных половых органов идет под воздействием Y-хромосомы и андрогенов, выделяемых интерстициальными клетками (Лейдига) эмбриональных яичек. Основными гормонами, продуцируемыми яичками, являются андрогены. Наиболее активный из них — тестостерон. Андрогены, выделяемые интерстициальными клетками (Лейдига), необходимы и для нисхождения яичек из брюшной полости в мошонку. При физиологическом течении беременности в 97 % случаев яички новорожденного находятся в мошонке. Средняя

Таблица 32

Изменения средних размеров яичка (в мм) в зависимости от
возраста

[Берман Н. А., 1970]

Возраст	Правое		Левое	
	Длина	Ширина	Длина	Ширина
Новорожденный	7,0	3,0	6,2	2,7
До 1 года	14,5	9,0	14,4	10,5
2—5 лет	16,3	10,5	16,2	10,5
6—10 лет	18,3	13,2	18,8	14,5
11—15 »	25,7	18,8	26,8	18,1
16—20 »	39,0	28,7	38,0	26,7

масса яичка при рождении достигает 800 мг. длина 8—10 мм, ширина — 8 мм.

В табл. 32 приводятся изменения средних размеров яичка в зависимости от возраста.

Исследования G. Verkovitz и соавт. (1983) показали, что тестостерон и его активный метаболит дегидротестостерон осуществляют влияние на клетки-мишени через специфический внутриклеточный рецептор. Изменение структуры рецептора может привести к развитию синдрома андрогенной нечувствительности, которая может быть полной и неполной. Андрогенная нечувствительность определяется по связыванию андрогенов с рецептором в культуре фибробластов кожи половых органов.

Как указывают исследования L. Zondek, T. Zondek (1984), чувствительность фетальных яичника и яичка к действию неблагоприятных факторов при беременности различна. Интерстицициты

Таблица 33

Общий фонд андрогенов в крови
[Dorfman R., 1968]

Стероид	P—R, мкг/сут	Относительное действие
Тестостерон	7000	100
Андростендион	2250	10
ДНТ	343	250
Андростанзациол	348	150
Андростендиол	960	20

(гилюсные клетки) яичника изучали у плодов и новорожденных у матерей с различными осложнениями беременности (токсикоз, сахарный диабет, кровотечение) и сравнивали с наличием интерстициальных эндокриноцитов (клеток Лейдига) при тех же осложнениях. Установлено, что среднее количество указанных клеток у плодов

мужского пола значительно больше при осложненной беременности, чем гилюсных клеток яичника. Результаты исследования свидетельствуют о том, что интерстицициты яичника и тестикулярная ткань (Лейдига) не эквивалентны, по крайней мере по ответу на гормональные стимулы. Порядок значимости основных синтезируемых яичком андрогенов следующий: тестостерон, андростендион, дегидро-эпиандростерон (ДЭА).

Яичники и надпочечники также выделяют небольшое количество тестостерона, причем ведущим андрогеном, выделяемым яичниками, является андростендион, а основным андрогеном, выделяемым корой надпочечников — дегидроэпиандростерон. В табл. 33 представлены данные о концентрации тестостерона и его метаболитов в крови.

При расчете коэффициента (P — R) продукции ряда андрогенов, участвующих в общем фонде плазматических андрогенов, отчетливо видно, что тестостерон — единственно важный циркулирующий в крови андроген (см. табл. 33) и что участие остальных в создании эффекта маскулинизации относительно небольшое.

МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

Эндокринная функция мужских половых желез проявляется прежде всего в выделении андрогенов. В организме андрогены синтезируются из холестерина или ацетата.

Через ряд промежуточных соединений и под влиянием фермента 3β -олдегидрогеназы образуется прогестерон, а затем под

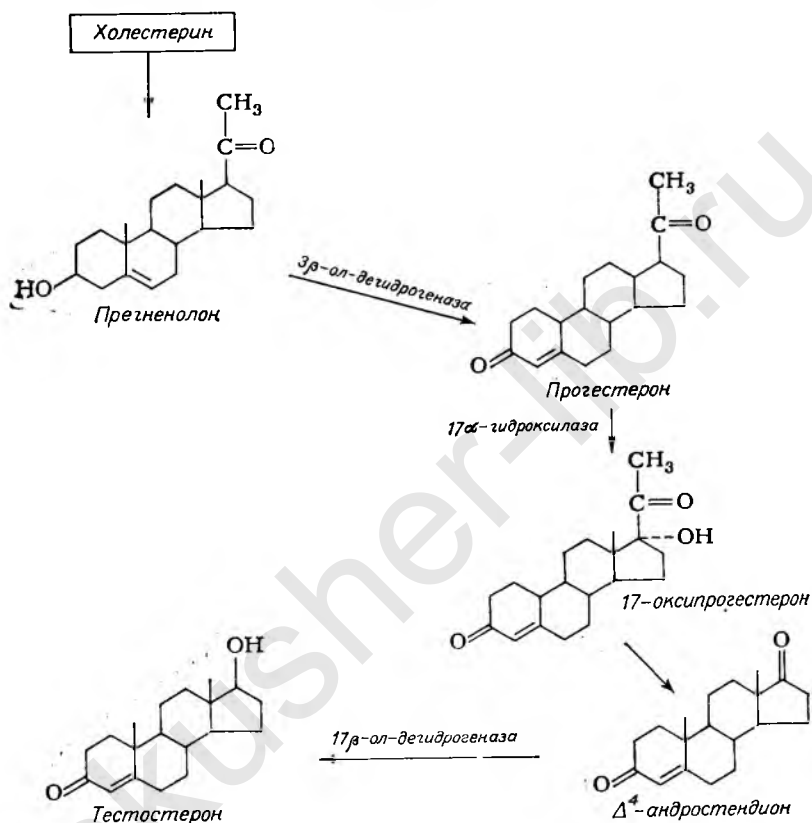


Схема 5. Биосинтез тестостерона в организме человека.

влиянием 17α -гидроксилазы — 17-оксипрогестерон, который переходит в Δ^4 -андростендион. Из него в процессе дальнейшего синтеза образуется тестостерон (схема 5). Есть еще побочные пути образования тестостерона через прегненолон и дегидроэпиандростерон и непосредственно из прогестерона через тестостерона ацетат. F. Bildingmaier и соавт. (1983) установили, что концентрация тестостерона в ткани яичек была максимальной у мальчиков в возрасте 1—3 мес (36,6 нг/г), затем постепенно снижалась и после 6 мес оказалась такой же, как

у детей препубертатного возраста, составляя в среднем 4,4 нг/г ткани. Установлено, что в среднем концентрация тестостерона в ткани яичка в 36,4 раза выше, чем в плазме. Содержание андростендиона в тканях семенников низкое, но коррелирует с содержанием тестостерона. Концентрация тестостерона в эпидидимальной ткани выше, чем в плазме, и четко коррелирует с таковой в ткани яичка, составляя в среднем 30 % от нее. Авторы приходят к заключению, что способность эпидидимиса аккумулировать андрогены в раннем детстве, видимо, необходима для его развития.

Гипоплазия яичек у плодов-анэнцефалов свидетельствует о необходимости для их нормального развития гонадотропных влияний. Если в первый критический период (7—8 нед гестации) дифференциацию яичек стимулирует хориальный гонадотропин, концентрация которого в это время резко возрастает, то во второй критический период (срок 17—20 нед) необходимо еще прямое воздействие собственных гонадотропных гормонов. В дальнейшем, после 24-й недели, гонады теряют, хотя и не полностью, чувствительность к гонадотропинам [Nieschiag E., 1979]. Одновременно происходит повышение чувствительности гипоталамуса к стероидам, которая на уровне, достигнутом к 30—34-й неделе, держится до пубертатного периода.

В раннем онтогенезе продукция тестостерона отличается неравномерностью: максимальная секреция этого гормона обнаруживается у 17—18-недельных плодов, в родах, в 1-е сутки после них и в промежутке между 30 и 90-м днями после рождения [Скородок Л. М., Савченко О. Н., 1984]. У недоношенных мальчиков последний подъем уровня тестостерона продолжается еще дольше.

У новорожденного продолжается продукция Δ^4 -андростендиона, столь характерная для фетальных яичек; довольно высока у новорожденных концентрация дегидроэпиандростерона, происхождение которого скорее адреналовое.

Сустентоциты, вырабатывавшие во внутриутробный период антимюллеров фактор, продолжают выработку идентичного полипептида, выполняющего ингибирующую роль по отношению к ФСГ; содержание ФСГ в крови новорожденных почти в 10 раз ниже, чем у взрослых мужчин.

Исследования, проведенные нами, свидетельствуют о том, что патологическое течение беременности может оказывать неблагоприятное влияние на развитие фетальных яичек, которое способно обусловить отставание в развитии органа на 4—8 нед, развитие отека органа и гибель клеточных структур.

Полученные результаты дают основание считать, что характер подлежащей части плода (головное, тазовое) сказывается в той или иной степени на развитии фетальных яичек.

Следует помнить, что при всяких вредных воздействиях на яички (как в антенатальном, так и в постнатальном периодах)

страдает прежде всего зародышевый эпителий извитых канальцев, что проявляется более или менее выраженным уменьшением количества сперматозоидов (олигоспермия) вплоть до их полного исчезновения (азооспермия). При изолированном поражении канальцев внутрисекреторная функция яичек может не пострадать.

Когда процесс распространяется и на интерстициальную ткань яичек, возникает их гормональная недостаточность.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ЯИЧЕК

Эндокринные заболевания, связанные с нарушением гормональной активности яичек, обусловлены либо повышением, либо понижением (или отсутствием) их гормональной активности. К ним могут привести различные повреждающие факторы, действующие как в анте-, так и в постнатальном периодах. Для классификации эндокринных нарушений у детей предложено много различных схем. Согласно рекомендациям М. А. Жуковского (1982), целесообразно подразделить эндокринные нарушения половых желез у мальчиков на следующие формы.

1. Гипофункция половых желез:
 - а) в связи с их инфекционным поражением, травмой и недостаточным развитием (первичный гипогонадизм).
 - б) вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных регуляций (вторичный гипогонадизм).
2. Гиперфункция половых желез:
 - а) гормонально-активные опухоли яичек;
 - б) ППР церебрального генеза.
3. Врожденные дефекты развития:
 - а) генетически обусловленные нарушения;
 - б) нарушения, связанные с неправильным эмбриогенезом.

Согласно нашим данным, особое значение следует придавать антенатальному повреждению фетальных яичек (особенно при длительном действии повреждающего фактора), так как последствия этих повреждений могут иметь необратимый характер и привести в постнатальном периоде к нарушению как инкреторной, так и сперматогенетической функций яичек.

Можно полагать, что представленная рабочая схема поможет врачам (педиатрам, эндокринологам) ориентироваться в постановке диагноза, проведении дифференциального диагноза и в ряде случаев — в установлении уровня поражений (центральные или периферические звенья), что приблизит к проведению патогенетической терапии.

Врожденные аномалии яичек слагаются из двух групп: аномалии развития (гипоплазия яичка, монорхизм, полиорхизм,

анорхизм) и аномалии положения, обобщенно именуемые, как «неопустившееся яичко» (истинный и ложный крипторхизм, эктопия яичка).

Среди аномалий развития яичек практический врач чаще всего встречается с гипоплазией, клинически выражающейся **гипогонадизмом**. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм прямо связан, как уже указывалось, с патологическим течением беременности у матери и с применением ею резерпина, гормонов, антибиотиков, особенно в I триместре беременности. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм вызван дефицитом гонадотропных гормонов гипофиза.

Если у новорожденных девочек диагноз гипогонадизма поставить практически невозможно, то у мальчиков эту патологию можно заподозрить на основании отсутствия яичек в мошонке либо резкого отклонения размеров и консистенции гонад. Мошонка недоразвита; размеры полового члена могут быть уменьшены. Лечение гипогонадизма в первые годы жизни не проводится. Таким образом, одним из симптомов гипогонадизма может быть крипторхизм.

Крипторхизм. Вообще симптом неопустившегося, задержавшегося яичка встречается часто: у 2—4 % доношенных мальчиков и у 15—33 % недоношенных. Физиологический процесс опускания гонад продолжается по крайней мере в течение первого года жизни, так что у годовалых детей ретенция яичка обнаруживается менее чем в 1 % случаев.

В зависимости от того, где, в брюшной полости или в паховом канале, задерживается половая железа, различают внутрибрюшной и паховый крипторхизм. Отмечают еще псевдокрипторхизм, связанный с повышенным рефлексом *m. cremaster* [Шахбазян Е. С., Каган С. А., Жуковский М. А., 1982]. При внутрибрюшном крипторхизме яичко может задержаться высоко в поясничной области, в подвздошной области, у внутреннего отверстия пахового канала. Это и есть эктопия яичка.

В паховом канале яичко при крипторхизме может располагаться как у внутреннего, так и у наружного отверстия канала [Жуковский М. А., 1982; Заграфски С., 1977].

Этиология заболевания до сих пор не установлена.

Общепризнаны следующие факторы: 1) гормональные причины; 2) генетические или хромосомные нарушения; 3) анатомо-механические причины.

Ряд авторов, указывая на неравномерность роста органов, считают, что паховый тяж на определенном сроке внутриутробного развития перестает расти, рубцово сморщивается, что способствует оттягиванию яичка в мошонку. В процессе окончательного перемещения яичек в мошонку имеет значение внутриутробное давление.

В свое время был подробно изучен вопрос физиологического опускания яичек: считается, что опускание яичек во время

внутриутробной жизни происходит под воздействием сокращения связки, идущей от яичка ко дну мошонки. Однако сейчас роли связок в опускании яичка придается второстепенное значение. Более существенной признается кинетика тканей в виде дифференциального роста тестикул и сопутствующих мезонефрических структур, смещающихся каудально. Выраженность описанных перемещений зависит от гормонального статуса.

Эндокринным нарушениям в возникновении крипторхизма отводится все же основная роль. На 7—8-м месяце беременности под воздействием андрогенной секреции фетальных яичек, мезенхимальная ткань направляющей связки набухает, становится более рыхлой, студенистообразной, увеличивает свой объем, что дает возможность яичку достичь дна мошонки. Согласно эндокринной теории, существует связь между опусканием яичек, продукцией хорионического гонадотропина и гонадотропинов гипофиза, а также андрогенами, продуцируемыми фетальными яичками. Для перемещения яичек из брюшной полости в мошонку необходимо действие андрогенов, выделяемых интерстициальными клетками (Лейдига) яичек плода.

По-видимому, в возникновении крипторхизма решающее значение имеет недостаток гонадотропного гормона гипофиза плода или хорионического гонадотропина, выделяемого плацентой. Возможно также первичное поражение половых желез. Механические причины во многих случаях также обусловлены гормональными нарушениями, поскольку формирование элементов пахового канала, рост семенного канатика происходят под действием гонадотропных гормонов и андрогенов фетальных яичек.

Как свидетельствуют данные литературы, нельзя также исключить и значение генетических факторов в нарушении правильного процесса перемещения яичек в мошонку, так как у людей с наличием крипторхизма в 50 % случаев отмечаются хромосомные аномалии и патологические отклонения в кариотипе.

Крипторхизм — нередкая патология; среди новорожденных он отмечается в 3,7—12 % случаев, причем у недоношенных он встречается в 7 раз чаще. Односторонний крипторхизм встречается в 3—5 раз чаще, чем двусторонний. При этом правосторонний встречается чаще левостороннего. Паховый крипторхизм встречается в 10 раз чаще, чем внутрибрюшной [Заграфски С., 1977]. В неправильно расположенных яичках происходят дистрофические процессы — дегенеративные изменения зародышевого эпителия и уменьшение сперматогониев. Экспериментально подтверждено, что сперматогенный эпителий в неопустившихся яичках нарушается в результате изменений терморегуляции, механической травмы и недостаточности кровоснабжения. Видимо, большое значение имеют эндокринные нарушения в системе гипоталамус — гипофиз — яички.

Крипторхизм служит самой частой причиной нарушений репродуктивной функции. Больные двусторонним крипторхизмом, как правило, оказываются бесплодными, однако сперматогенез нарушается значительно и при одностороннем процессе.

Считают, что андрогенная функция при крипторхизме нарушается меньше, чем сперматогенная. Однако исследования М. А. Жуковского, Т. Л. Кураева, В. С. Зеленецкой (1982) углубили представления о гормональных нарушениях у больных крипторхизмом. Установлено, что после 10 лет у всех больных крипторхизмом исходный уровень тестостерона снижен. Авторы выявили снижение гормональной функции яичек у ряда больных уже в первые годы жизни. После 10 лет частота этих нарушений нарастает, особенно значительные изменения выявлены при двустороннем и брюшном крипторхизме.

Эти данные демонстрируют большую роль неправильного положения гонад в развитии андрогенной недостаточности.

Длительная дистопия яичка чревата опасностью злокачественного перерождения. Частота малигнизации достигает 10%. Предполагают, что причинами опухолевого перерождения яичек при крипторхизме служат их недоразвитие, недостаточная дифференцированность, а также перегревание в брюшной полости.

При крипторхизме может развиваться водянка яичка, а также такое грозное осложнение этой патологии, требующее неотложного хирургического вмешательства, как перекрут яичка и ущемление его в паховом канале.

При истинном крипторхизме используются 2 метода низведения яичка в мошонку: хирургический и консервативный — применение хорионического гонадотропина и тестостерона. Относительно сроков начала хирургического лечения долгое время не было единого мнения. Теперь этот срок ограничен 1—3, реже 5 годами [Степанов Э. А. и др., 1984]. Если к оперативному вмешательству прибегают позже, то оказывается, что дегенеративные процессы в яичках уже достаточно выражены.

К назначению половых гормонов детям с крипторхизмом большинство авторов относятся отрицательно (новорожденным гормональное лечение вообще противопоказано), поскольку, подавляя активность гипоталамо-гипофизарной системы, они задерживают развитие и созревание яичек. Анатомический эффект от гормонального лечения крипторхизма колеблется в пределах 45—50%. В последнее время за рубежом появились сообщения о лечении крипторхизма рилизинг-гормоном гонадотропинов, однако эффективность этой терапии не отличается от таковой при лечении хорионическим гонадотропином и не превышает 50% случаев.

Меры первичной профилактики могут быть предусмотрены как при беременности, так и при родоразрешении. Для исправления тазового предлежания плода и перевода его в головное

во второй половине беременности (с 29—30 нед) целесообразно применение гимнастического комплекса по схеме И. И. Грищенко (1977). Указанный гимнастический комплекс в целом ряде случаев способствует переводу тазового предлежания плода в головное с последующим рождением в головном предлежании. В случае если тазовое предлежание сохранилось, должен быть избран наиболее щадящий способ родоразрешения.

Оптимальным способом родоразрешения при тазовом предлежании следует признать абдоминальное кесарево сечение (особенно при крупном плоде), выполненное в плановом порядке. Этот способ родоразрешения сохраняет адаптационные возможности плода, обеспечивает оптимальные показатели дыхательной функции крови, уровня глюкозы в крови у новорожденного и физиологическое течение раннего неонатального периода. Плановое кесарево сечение позволяет снизить не только перинатальную смертность, но и перинатальную заболеваемость, так как исключает травматизацию плода в родах в широком понимании этого слова: травматизацию стволового отдела мозга, яичек плода, гениталий плода женского пола, нарушение адаптационных механизмов, метаболических процессов и проч.

По-новому теперь следует представлять причину ряда первичных патологических состояний: первичного мужского бесплодия, первичных овариальных нарушений у девочек и др.

Беременные женщины при наличии тазового предлежания плода должны быть отнесены в группу высокого риска, а дети (обоего пола), рожденные в тазовом предлежании, должны находиться под особым наблюдением педиатрических служб.

ГЛАВА 10

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

РАЗВИТИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гистологическая характеристика островкового аппарата поджелудочной железы в возрастном аспекте. Ранние этапы развития поджелудочной железы более подробно изучены у животных. Развитие поджелудочной железы у человека начинается на 3—4-й неделе эмбриональной жизни — с момента образования так называемого панкреатического дивертикула. За-

кладка органа представлена скоплениями недифференцированных эпителиальных клеток, окруженных мезенхимой, вскоре в клеточных тяжах появляются просветы, образуется система трубочек, сообщающихся через проток с полостью кишки. По мере слияния зачатков происходит образование единой протоковой системы органа. У человека проток поджелудочной железы (вирсунгов) образуется в результате анастомоза дистальной части дорсального протока с протоком вентральной закладки, он открывается в двенадцатиперстную кишку. Ранние стадии развития органа отмечены интенсивным ростом энтодермального зачатка. Поджелудочная железа эмбриона 5—8 нед представлена системой ветвящихся в мезенхиме эпителиальных трубочек.

В вопросе о сроке дифференцировки эпителиальных клеток на экзо- и эндокринные нет единой точки зрения. Большинство авторов указывают срок 10—12 нед, как время, когда появляются первые ацинусы и панкреатические островки (Лангерганса).

Вторая половина внутриутробного развития железы знаменуется активизацией процессов морфофункционального становления внешнесекреторной паренхимы органа.

Довольно четкая дифференцировка на дольки отмечается у плодов 24—25 нед. Увеличивается количество ацинусов, одновременно становится больше цитоплазмы ацинарных клеток, усиливается ее базофилия. В цитоплазме ацинарных клеток плода 27 нед при окраске по Маллори определяются мелкие гранулы зимогена [Вашетко Р. В., 1979]. Постепенно уменьшается количество ШИК-положительного вещества. По мере дифференцировки железы гранулы зимогена становятся крупнее. Уже в начале второй половины беременности значительно возрастает число концевых отделов, имеющих форму типичных ацинусов.

Деление цитоплазмы секреторных клеток на две зоны: базальную — базофильную и апикальную — ацидофильную — отчетливо заметно уже к середине 5-го месяца беременности. Параллельно морфофункциональному становлению концевых отделов железы происходит оформление внутриорганных выводных протоков, дифференцировка их эпителия. По мере оформления долек отчетливо обнаруживается градация протоков: вставочный, внутридольковый, междольковый. К моменту рождения изменения наблюдаются и в эпителии выводных протоков. Клетки их приобретают вид кубического или цилиндрического эпителия, увеличиваются цитоплазма и ее оксифилия. У новорожденных детей в слизистой оболочке протока поджелудочной железы (вирсунгова) встречаются одиночные бокаловидные клетки.

Одновременно с формированием железы происходит развитие ее нервного аппарата и кровеносных сосудов. Нервные во-

локна в закладку железы вырастают у зародыша в начале 7-й недели. У зародыша 2 мес в вещество железы вместе с кровеносными сосудами из брюшной аорты вырастают нервные пучки, состоящие из безмякотных волокон. Железа плода 3-месячного возраста уже богата снабжена нервами.

Параллельно происходит развитие кровеносной системы. Особенно это у плодов является значительно большее количество сосудистых пучков на единицу ткани, чем у детей и взрослых. Сосудистая система поджелудочной железы может считаться сформированной к 7-му месяцу беременности.

Поджелудочная железа новорожденного отличается от железы детей старшего возраста и взрослых прежде всего хорошо развитой междольковой соединительной тканью, богатой лимфоцитоститарными элементами и фибробластами. К 5—6 мес после рождения в поджелудочной железе отмечается постепенное уменьшение соединительной ткани, значительно увеличиваются в размерах ацинусы и дольки. Из цитоплазмы клеток исчезает ШИК-положительное вещество. В течение 1-го месяца внеутробной жизни отмечается слизистая секреция клеток крупных выводных протоков. К концу 1-го года жизни соединительнотканые прослойки между дольками становятся значительно тоньше, уменьшается содержание в них клеточных элементов, увеличивается количество коллагеновых волокон.

Принято считать, что у детей воспаление поджелудочной железы встречается редко и составляет среди других заболеваний органов брюшной полости 0,46—0,6%. Р. В. Ваетко (1979) описал 5 случаев острых панкреатитов у детей 1-го года жизни с летальным исходом. На вскрытии отмечен острый гнойный панкреатит, причем в трех наблюдениях имел место гематогенный путь поражения поджелудочной железы, а в двух — явно восходящий характер. Во всех описанных наблюдениях отмечено внутриутробное заражение плода. Редкость возникновения у детей 1-го года жизни острых некрозов поджелудочной железы объясняется низкой активностью ферментов поджелудочной железы и характером ее секрета.

Следует заметить, что перенесенный воспалительный процесс поджелудочной железы может послужить фоном для развития в дальнейшем сахарного диабета.

Таким образом, к концу внутриутробного периода основные компоненты поджелудочной железы человека уже сформированы. Однако завершение процессов развития органа имеет место лишь в постнатальном периоде, что, вероятно, связано с изменением условий функционирования железы, совершенствованием нейрогуморальных механизмов регуляции [Никитин В. Н., 1975; Волкова О. В., Пекарский М. И., 1976].

Функциональная характеристика островкового аппарата поджелудочной железы в возрастном аспекте. Дифференцировка секреторных клеток, выстилающих концевые отделы, сопро-

вождается изменением их цитохимических характеристик: усилением тинкториальных свойств цитоплазмы, активным накоплением в ней гликогена, повышением содержания белков и РНК. Изменение обмена нуклеиновых кислот может расцениваться как первое проявление дифференцировки железистых элементов органа.

Проведенный цитохимический анализ показал, что секреторная зернистость ацинарных клеток плодов содержит ШИК-положительный материал, нечувствительный к действию амилазы и дающий положительную реакцию на COOH-, SH-, и SS-группы. Совокупность указанных свойств позволяет говорить о белково-слизистой природе секреторного продукта, активное выведение которого наблюдается с 18—19-й недели развития (перемещение секрета в апикальную зону клеток, их частичная дегрануляция, заполнение просветов концевых отделов и выводных протоков продуктом секреции). Выведение богатого углеводами секрета ведет к заметному обеднению ацинарных клеток гликогеном.

Секретирование поджелудочной железы по слизисто-белковому типу, сохраняющееся практически на протяжении всего периода внутриутробного развития, подтверждает условность разделения желез на чисто белковые и слизистые.

Надо полагать, что продукты секреции поджелудочной железы, по-видимому, принимают участие в регуляции пищеварения плода. Принимая во внимание данные авторов о наличии секреции в околоушной и подчелюстной железах у плодов человека, секреторную деятельность фетальной поджелудочной железы можно считать проявлением функциональной активности пищеварительного аппарата внутриутробного периода развития организма и, возможно, участия в амниотрофном (парентеральном) питании плода.

Собственное пищеварение возникает уже у 11—11¹/₂-недельного плода, а заглатываемые плодом околоплодные воды можно рассматривать как питательное вещество — своеобразное «молоко». Ферментный состав панкреатического сока плода отличается своеобразием: до 24 нед развития не выявляется активность амилазы и липазы, для синтеза которых необходимы соответствующие субстраты; трипсиноген выявляется в железе плодов массой не менее 500 г.

На ранних стадиях развития источником образования островков служат комплексы клеток протоков с ацидофильной цитоплазмой. В последнее время дискутируется вопрос о возможности трансформации дифференцированных ацинарных клеток в эндокринные как еще об одном дополнительном источнике развития островковых элементов в эмбриональном и постнатальном периодах.

В дальнейшем происходит отшнуровка островка от стенки мелкого выводного протока, увеличение его размеров. Позднее

отмечаются вращание в островки капилляров и формирование их как изолированных от экзокринной ткани образований, имеющих самостоятельную васкуляризацию. Эндокринные клетки, содержащие секреторные гранулы, начинают обнаруживаться при сроке развития $8\frac{1}{2}$ —9 нед. Вначале определяются α -клетки, затем σ -клетки, и при сроке развития $10\frac{1}{2}$ нед видны β -клетки. Появление дифференцированных эндокринных клеток совпадает с быстрым нарастанием секреции инсулина и глюкагона, которая в течение короткого времени устанавливается на уровне, свойственном стадии полной дифференциации [Carlson V., 1983].

В срок $4\frac{1}{2}$ —5 мес развития островковый аппарат представлен большим количеством островков, большинство из которых отпочковалось от стенки протока. Гистохимические реакции указывают на резкое снижение содержания гликогена в островковых клетках вплоть до его полного исчезновения, низкое содержание РНК, возрастание содержания белка. Подобная динамика может свидетельствовать об активизации процессов гранулообразования и выведения секрета.

В 17 нед констатирована высокая концентрация фетального инсулина не только в циркуляции, но и в околоплодных водах [Jezuita J. et al., 1983]. Инсулин у плода играет роль гормона роста, в то время как в материнском организме инсулин обеспечивает надлежащий уровень глюкозы и у матери, и у плода [Silman R. et al., 1977].

Вторая половина беременности характеризуется бурным развитием островкового аппарата (высокое содержание эндокринной ткани — 5,4—8 %). Островки полностью отшнуровываются от стенок протоков и приобретают характер «плащевых».

Эндокринная ткань плода 28—30 нед составляет около 4 % общей массы железы; доминируют «плащевые» островки, но отмечается уже появление островков дефинитивного типа.

В «плащевых» островках преобладают α -клетки ($\alpha : \beta = 1 : 0,73$), а в зрелых островках плода соотношение указанных элементов приближается к дефинитивному ($\alpha : \beta = 1 : 1,7$). Следовательно соотношение α - и β -клеток может служить критерием зрелости островкового аппарата.

Согласно данным О. В. Волковой и М. И. Пекарского (1976), гистофизиогенез островкового аппарата в антенатальном периоде онтогенеза качественно опережает развитие экзокринной паренхимы органа. Панкреатические островки (Лангерганса) плода являются уже активно действующей эндокринной железой, тогда как функциональное становление эндокринной ткани — процесс более длительный, завершающийся лишь в постнатальном периоде.

Свидетельством ранней гормональной активности инсулярного комплекса во внутриутробном периоде являются: а) ран-

нее появление секреторной зернистости в островковых элементах; б) наличие цинка в клетках островков начиная с самых ранних этапов развития; в) уменьшение к 14-й неделе содержания РНК в цитоплазме островковых клеток и возрастание в этот же период концентрации белка; г) периодическая грануляция островковых клеток и раннее обнаружение инсулина в ткани поджелудочной железы плода.

Следовательно, к концу физиологически протекающей беременности основные компоненты фетальной поджелудочной железы сформированы и произошло становление ее функции. Однако в постнатальном периоде происходят дальнейшие процессы завершения развития.

ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В процессе постнатального развития поджелудочной железы она подвержена значительным возрастным изменениям. Выделяются три возрастных периода: а) период роста — от 0 до 20 лет; б) период зрелости — от 25 до 49 лет; в) период старости — после 50 лет. Интенсивный рост железы фактически прекращается к 18—20 годам. В период роста масса железы увеличивается в 13 раз.

В раннем детстве наблюдаются 2 периода усиления развития железы: в 6¹/₂ мес и в 5—6 лет. К 13—15 годам жизни поджелудочная железа по массе и размерам не отличается от железы взрослого человека, затем масса и размеры органа стабилизируются до 50—60-летнего возраста, после чего наблюдается тенденция к атрофическим процессам. После рождения продолжается активное образование панкреатических островков (Лангерганса) и ацинусов, постепенно вытесняющих соединительную ткань: содержание соединительной ткани к 2¹/₂—3 мес снижается с 23 % до 14,4 %. В первые месяцы постнатального развития процесс образования панкреатических островков (Лангерганса) из эпителия мелких выводных протоков и ацинозных клеток заметно активизируется, и к 1¹/₂—2 мес жизни содержание эндокринной ткани достигает 5,8—6,1 %, постепенно снижаясь к концу 1-го года до 2,5—3 %.

Количество островков на 100 мм² ткани составляет: у новорожденных — 588, у ребенка 2 мес — 1332, 3—4 мес — 90—100, и на этом уровне оно держится до 40—50 лет жизни.

К сроку 3 мес морфологические характеристики поджелудочной железы приближаются к дефинитивным. Надо полагать, что кормление играет роль пускового механизма функционирования органа в постнатальном периоде.

Гистохимический анализ указывает на резкое увеличение содержания РНК в базальной части клеток, возрастание концентрации белка, исчезновение ШИК-положительного материала.

Из представленных данных следует, что процесс развития поджелудочной железы проходит 2 ответственных этапа: внутриутробный и постнатальный. Во внутриутробном периоде происходят формирование морфологических структур железы и становление ее функции. Что касается постнатального периода, то на него возлагается дальнейшее совершенствование морфофункциональных структур для обеспечения возможности полноценного функционирования органа в постнатальной жизни. Физиологическое течение беременности создает предпосылки для правильного и своевременного осуществления этих сложных процессов.

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инсулин представляет собой полипептид с относительной молекулярной массой 6000, состоящий из двух цепей: цепи А, содержащей 21 аминокислотный остаток, и цепи В, содержащей 30 аминокислотных остатков. Цепи инсулина соединены между собой двумя дисульфидными мостиками (между А₇ и В₇ и между А₂₀ и В₁₉). Кроме того, внутри цепи А имеется третий дисульфидный мостик (между А₆ и А₁₁).

Структурная формула инсулина была установлена F. Sanger (1959), а затем по установленной F. Sanger формуле в ряде лабораторий был синтезирован биологически активный инсулин. В СССР инсулин человека синтезирован в 1972 г. По современным представлениям, биосинтез инсулина проходит через стадию образования проинсулина — полипептида с более высокой относительной молекулярной массой (9000), чем у инсулина (6000).

Этот предшественник инсулина впервые был выделен из аденомы панкреатических островков (Лангерганса). Полагают, что роль проинсулина в биосинтезе инсулина заключается в том, что он способствует созданию трехмерной структуры инсулина.

Установлено, что проинсулин, наряду с инсулином и С-пептидом, поступает в кровь. Проинсулин дает те же метаболические эффекты, что и инсулин, но его биологическая активность значительно слабее.

Основным стимулятором биосинтеза и секреции инсулина является глюкоза. При стимуляции глюкозой в эндоплазматической сети β-клеток наблюдается накопление аморфного вещества, представляющего собой проинсулин. Проинсулин транспортируется по каналам эндоплазматической сети в пластинчатый

комплекс (аппарат Гольджи). По-видимому, здесь происходит его превращение в инсулин, здесь же образуются гранулы, которые затем переходят в цитоплазму. Гранулы представляют собой форму хранения инсулина; они располагаются в мембранных мешочках. Установлено, что инсулин в гранулах находится в кристаллическом виде и связан с цинком. Проинсулин также связывается с цинком и образует кристаллы, которые, по-видимому, находятся в гранулах наряду с кристаллами инсулина. Процесс выхода гранул из β -клетки называют эмицитозом. На биосинтез и секрецию инсулина оказывают влияние ряд веществ (лейцин, аргинин, лизин, свободные жирные кислоты и кетоновые тела), однако основным стимулятором этих процессов является глюкоза. Поступление глюкозы в β -клетки находится в прямой зависимости от ее концентрации во внеклеточном пространстве и не регулируется инсулином. Увеличение концентрации глюкозы с 2,5 до 20 ммоль/л при перфузии поджелудочной железы приводило к повышению концентрации глюкозы в островках через 1 с в 3 раза, а через 30 с — в 6 раз. β -клетки наиболее чувствительно реагируют изменением секреции инсулина на колебания концентрации глюкозы в крови в пределах от 5,5 до 8,8 ммоль/л.

Ряд гормональных и негормональных веществ оказывают влияние на биосинтез и выход инсулина из β -клеток: ацетилхолин, карбамилхолин, глюкагон, гормон роста, адренокортикотропный и тиреостимулирующий гормоны, глюкокортикоиды в присутствии глюкозы стимулируют секрецию инсулина. Адреналин, наоборот, подавляет секрецию инсулина, вызванную глюкозой, аминокислотами и жирными кислотами.

Инсулин в крови находится в свободной и связанной формах. Свободный инсулин стимулирует поглощение глюкозы нервной и мышечной тканью, реагирует с антителами, полученными к кристаллическому инсулину. Связанная форма инсулина проявляет свою активность только на жировой ткани и иммунологически неактивна.

НАРУШЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди эндокринных заболеваний у детей первое место по частоте занимает нарушение эндокринной функции поджелудочной железы — сахарный диабет [Жуковский М. А., 1982].

Сахарный диабет (*diabetes mellitus*) заболевание, в патогенезе которого обязательным фактором является абсолютный или относительный недостаток инсулина в организме, вызывающий нарушение обмена веществ и патологические изменения в различных органах и тканях [Баранов В. Г., 1983]. Термин «сахарный диабет», или «сахарное мочеизнурение», отражает

один из симптомов — глюкозурию, которая появляется далеко не на раннем этапе заболевания.

Различают следующие по патогенезу формы: 1. Эссенциальный (первичный, спонтанный) сахарный диабет, представляющий собой основную форму заболевания. 2. Сахарный диабет (вторичный), возникающий в связи с основным заболеванием (акромегалия, синдром Иценко — Кушинга, феохромоцитомы, диффузный токсический зоб, опухоль поджелудочной железы, панкреатит и др.). Ведущим является инсулинзависимый тип диабета.

Развитию сахарного диабета у детей могут способствовать: острые детские инфекции, психические и физические травмы, нарушение питания (избыточное употребление сладостей, что ведет к усилению функции инсулярного аппарата). Многие клинические наблюдения показывают, что сахарный диабет довольно часто отмечается среди членов одной семьи. Если сахарным диабетом больны оба родителя, то риск заболевания диабетом детей доходит до 100 %.

Американские авторы приводят процент вероятности развития сахарного диабета при его наличии в семье (табл. 34).

Таблица 34
Вероятность развития сахарного диабета для пробанда при наличии больных в семье

Родственники I-й степени родства, больные диабетом	Родственники II-й степени родства, больные диабетом	Максимальный риск заболевания диабетом для пробанда, %
Один из родителей	Один из пра-родителей и сибс одного из родителей	85
То же	Один из пра-родителей или сибс одного из родителей	60
»	Двоюродный сибс	40
Один из пра-родителей	—	14
Двоюродный сибс	—	9

В настоящее время сахарный диабет остается медико-санитарной проблемой для большинства стран.

Активное выявление больных сахарным диабетом в СССР показывает, что истинная заболеваемость значительно выше зарегистрированной.

Сахарный диабет может развиваться в любом возрасте (описаны случаи заболевания в возрасте 1 года и детей первых недель жизни). Отмечено, что из всех случаев заболеваний сахарным диабетом у детей около 20 % приходится на возраст до 10 лет.

Гистологическая характеристика островкового аппарата поджелудочной железы при сахарном диабете. Морфологические изменения в островках при сахарном диабете разделяют на качественные и количественные.

Качественные изменения. В первую очередь следует отметить дегрануляцию β -клеток, так как она встречается довольно часто при этой патологии. Дегрануляция β -клеток может быть следствием повышенной секреции инсулина в ответ на гиперстимуляцию или возникает вследствие снижения его биосинтеза. Чаще всего этот вид качественного изменения островкового аппарата встречается у лиц молодого возраста при наличии тяжелых форм сахарного диабета.

Гиалиноз островкового аппарата встречается также довольно часто, примерно у 41 % лиц, страдавших сахарным диабетом. Гиалинизация островков нередко сочетается с уменьшением в них числа β -клеток, а иногда и α -клеток. Одновременно с гиалинозом островков может наблюдаться отложение жира в β -клетках, однако жировая инфильтрация не является специфичной для сахарного диабета.

Фиброз островков при сахарном диабете наблюдается примерно у 23 % лиц, страдающих этим заболеванием. Степень развития фиброза различна, иногда происходит полное замещение островков фиброзной тканью.

Развитие гидропической дегенерации β -клеток происходит, как правило, при длительной гипергликемии. При этих нарушениях клетки имеют светлую «пустую» цитоплазму, где гранулы замещены вакуолями. Гидропическая дегенерация может привести к гибели β -клетки.

У лиц молодого возраста при недлительном течении заболевания описана лимфатическая иннервация островков («инсулит»). Эти изменения описаны у лиц, больных ювенильным диабетом.

Количественные изменения. У части больных не удается обнаружить качественных изменений в панкреатических островках (Лангерганса), но отмечается уменьшение количества β -клеток в поджелудочной железе. Количественные изменения более выражены у больных с ювенильным типом диабета.

Морфологические изменения при сахарном диабете находятся в прямой зависимости от длительности заболевания. У больных с острым развитием и небольшой длительностью сахарного диабета (до 8 нед) масса островковой ткани была больше, чем у больных, длительно страдавших диабетом, но меньше, чем в контрольной группе.

Следует подчеркнуть, что угрожаемыми по сахарному диабету прежде всего являются дети с отягощенной наследственностью и дети, развивавшиеся внутриутробно при патологическом течении беременности (поздний токсикоз, эндокринные

заболевания у матери и проч.). Эти дети с момента рождения должны быть определены в группу повышенного риска по сахарному диабету, особенно рожденные от матерей, больных сахарным диабетом.

Сахарный диабет и беременность. Беременность является фактором, способствующим выявлению скрытого и явного сахарного диабета. Распространенность проб диабетического типа на толерантность к глюкозе (ПТГ) у беременных составила 17,5 %, пробы «сомнительного» типа — 26,2 %. У беременных с избыточной массой тела частота диабетического типа ПТГ составила 22,7 %, а среди беременных с нормальной массой — 14,6 %.

Диагноз базируется на определении содержания сахара в крови. Наиболее распространенными методами определения сахара в крови являются методы Хагедорна — Йенсена, Сомоджи — Нельсона, глюкозо-оксидазный и ортотолуидиновый методы.

А. Roberts и соавт. (1983) у здоровых беременных женщин и у беременных, больных диабетом, определяли уровень фруктозамина как показатель гликозаминированных протеинов крови. Цель исследования заключалась в выяснении возможности использования определения уровня фруктозамина в качестве скринингового теста. У беременных, страдающих диабетом, отмечался очень высокий уровень амина, который положительно коррелировал с уровнем глюкозы в крови натощак. Авторы рекомендуют этот простой метод для выявления диабета при беременности. Следует заметить, что предложенный простой метод расширяет диагностические возможности по выявлению диабета у беременных.

При массовых обследованиях на диабет пользуются упрощенным ПТГ с определением количества сахара только натощак, через 1 и 2 ч после приема глюкозы. Величина нагрузки — в пределах, рекомендованных ВОЗ, — 50 и 100 г.

Критерии, применяемые в оценке ПТГ различными авторами, различаются, но довольно близки.

По Хегедорну — Йенсену, нормальным показателем гликемии натощак является 6,6 ммоль/л (не выше), а после приема пищи не выше 8,8 ммоль/л. По Сомоджи — Нельсону, нормальная суточная гликемия колеблется в пределах 5,5 — 7,7 ммоль/л.

Если через 2 ч после приема пищи уровень сахара в крови выше 5,5 ммоль/л, но ниже 6,6 ммоль/л, то кривая рассматривается как подозрительная в отношении сахарного диабета.

По данным экспертов ВОЗ («Сахарный диабет», 1966) придается значение уровню сахара крови только через 2 ч после приема глюкозы. При его повышении до 7,7 ммоль/л и более признается наличие у больного сахарного диабета. В. Г. Бара-

нов и соавт. (1983) диабетический характер ПТГ устанавливают на основании следующих критериев: натощак 5,5 ммоль/л, через 1 ч 9,9 ммоль/л, через 2 ч — 7,15 ммоль/л.

Приведенные данные близки к данным о распространенности преддиабета среди всего населения, которая, согласно имеющимся сведениям, составляет 15—20 %. Диабетический тип ПТГ при беременности необходимо рассматривать как проявление патологических изменений, требующих проведения лечебных мероприятий. Это положение иллюстрируют следующие данные: показано, что при обследовании через 3 мес — 6 лет после родов у 44,2 % женщин с диабетической ПТГ во время беременности этот тип кривой сохранился. Примерно у 33 % женщин, у которых при беременности отмечался диабетический тип ПТГ, в дальнейшем при наблюдении до 12 лет развивался сахарный диабет.

У больных сахарным диабетом в течение беременности отмечается изменение потребности в инсулине. В I триместре она может уменьшаться, во II и III — прогрессивно повышается, но незадолго перед родами (с 38 нед беременности) снова снижается. Снижение потребности в инсулине в конце беременности, возможно, связано с гиперинсулинизмом плода и его усиленным поглощением глюкозы из крови матери. Беременность ухудшает течение диабетической ретинопатии и диабетического гломерулосклероза. В отдельную группу выделяется впервые выявленный во время беременности «гестационный диабет».

В группу с потенциальным диабетом должны быть отнесены: а) лица, у которых оба родителя больны сахарным диабетом или болен один из родителей, но у второго есть наследственная предрасположенность к данному заболеванию; б) однойцевые близнецы, из которых один уже болен клинически явным диабетом; в) женщины, родившие детей с массой тела выше 4,5 кг или мертвого ребенка, у которого на аутопсии при отсутствии эритробластоза выявлена гиперплазия островкового аппарата поджелудочной железы.

При сахарном диабете имеют место высокая перинатальная смертность, повышенная частота пороков развития, крупная масса детей, отклонения от нормального течения периода новорожденности, что свидетельствует о значительных нарушениях внутриутробного развития. С. Tchobroutsky (1983) отмечает врожденные уродства как основную причину перинатальной смертности при наличии у матери инсулинзависимого диабета. Артериальная гипертензия, как отмечает автор (в виде осложнения беременности при диабете), встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции. Для снижения перинатальной смертности автор рекомендует консультирование женщин до зачатия и во время беременности.

W. Horton и соавт. (1983) изучали влияние экспериментального диабета на ранний эмбриогенез и показали сниже-

ние роста и запаздывание закрытия нервной трубки. Гистологическое исследование выявило: многочисленные цитоплазматические «вакуоли» в нейроэпителии, мезенхиме и эктодерме. Эти «вакуоли» представляли собой набухшие митохондрии с потерей матрикса.

Терапия больных сахарным диабетом в период беременности проводится по общим принципам, но имеет некоторые особенности. У беременных не применяются пероральные противодиабетические препараты из-за их способности проходить через плаценту.

Более широко используется лечение инсулином — он применяется при легком и даже скрытом диабете; используются главным образом пролонгированные препараты инсулина. Контроль за состоянием при сахарном диабете проводится только по уровню сахара крови. Во время беременности желательнее применение высокоочищенного свиного инсулина, так как при применении обычного инсулина может проявиться его иммуногенность. R. Mulyaganam и соавт. (1983) у 92 % из 138 беременных с сахарным диабетом, лечившихся инсулином, выявили антитела к нему. Как установили авторы, беременность не влияла на уровень антител к инсулину; уровень их повышался с использованием обычного инсулина. Переход во время беременности от обычного к высокоочищенному свиному инсулину вызывал значительное снижение уровня антител. Антитела к инсулину свободно поступали от матери к плоду. Уровни антител к инсулину коррелировали с неонатальной заболеваемостью.

За последнее время усилено внимание к лечению диабета, диетой, в частности к введению в диету растительной клетчатки. E. C. Чедия и соавт. (1982) установили, что диеты, богатые растительной клетчаткой, оказывают более благоприятное влияние на течение сахарного диабета, чем диеты с низким содержанием грубоволокнистых углеводов. При использовании рациона, содержащего 10 г и 18 г клетчатки, отмечено уменьшение суточной глюкозурии на 35,7 %, базальной гликемии на 18,2 %, уровень холестерина и β -липопротеидов в крови понизился соответственно на 5,5 % и на 7,5 %. A. A. Перелыгина и соавт. (1983) также отметили положительное влияние растительной клетчатки при лечении диабета: через 1—1½ ч после завтрака снижение уровня сахара и повышение уровня инсулина в крови.

R. Fraser и соавт. (1983) изучили влияние диеты с высоким содержанием волокнистых компонентов на концентрацию глюкозы и инсулина в плазме. С этой целью здоровым женщинам между 29-й и 35-й неделями беременности назначали диету с добавкой волокнистых компонентов (до 51,4 г/сут). Гомеостаз глюкозы не менялся, секреция инсулина значительно уменьшалась. Показатели физиологического состояния мате-

ри и плода не менялись. Сделан вывод, что наблюдаемое у европейских женщин характерное увеличение концентрации инсулина в плазме крови после приема пищи является реакцией на недостаток в пище волокнистых продуктов.

Продолжается разработка проблемы пересадки поджелудочной железы для лечения диабета. Главным вопросом при пересадке поджелудочной железы является дренирование ее экзокринной части. Нарушение эвакуации секрета может обусловить панкреатит с аутолизом трансплантата.

I. Jacobsen, E. Kemp (1982) разработали и описали методику дренирования трансплантата в мочевой пузырь, что позволило снизить число послеоперационных осложнений, особенно в сочетании с иммунодепрессивной терапией циклоспорином А вместо применявшихся ранее кортикостероидов. Как отмечают авторы, отдаленные результаты утешительны, особенно в отношении развития диабетических сосудистых осложнений.

Нередко у больных сахарным диабетом матерей рождаются здоровые дети, часто крупнее, чем в норме. Однако у части детей на 1—2-м году жизни развивается сахарный диабет. Анализ подобных наблюдений показал, что не было достаточной компенсации диабета у этих женщин при беременности, а в ряде случаев имело место не только сокращение дозы инсулина при беременности, а полный отказ от него. Последнее обстоятельство приводило к большой нагрузке на развивающийся инсулярный аппарат плода и обуславливало его быстрое истощение в постнатальном периоде.

При интерпретации уровня сахара натощак следует помнить о необычайной варибельности этих цифр, зависящей от возрастной лабильности углеводного обмена (чем младше ребенок, тем более она выражена). У недоношенных детей уровень сахара натощак колеблется в пределах 1,6—4,0 ммоль/л, у доношенных грудных детей 2,78—4,4 ммоль/л, у детей раннего возраста от 3,3 до 5,0 ммоль/л и у школьников — от 3,3 до 5,5 ммоль/л [Баранов В. Г., Стройкова А. С., 1980].

В особом внимании педиатров и эндокринологов нуждаются те новорожденные, которые внутриутробно развивались при наличии сахарного диабета у матерей. Как правило, эти новорожденные отличаются от здоровых детей. Внешний вид их напоминает больных с синдромом Иценко — Кушинга, они цианотичны, отечны, у них лунообразное лицо, короткая шея, избыточная подкожная жировая клетчатка, имеется гипертрихоз, много петехий и кровоизлияний на коже. Для таких детей характерны замедление и неполноценность процессов адаптации: вялость, гипотония и гипорефлексия, неустойчивость гемодинамики, замедленное восстановление массы тела, нарушение функции ЦНС, склонность к тяжелым респираторным расстройствам (ателектаз легких, гиалиновые мембраны) и кардиопатии. Масса тела новорожденных увеличена.

Инсулин через плаценту не проходит, но глюкоза свободно проникает из крови матери в кровь плода. Гликемия у плода всегда параллельна гликемии у матери. Инсулярный аппарат плода реагирует на стимуляцию глюкозой увеличением секреции инсулина. Гипергликемия в организме матери приводит к развитию у плода гиперплазии β -клеток, гиперинсулинемия, в свою очередь,— к усиленному образованию гликогена и жира из глюкозы. Это является причиной рождения при сахарном диабете плодов с большой массой — больше 4200 и даже больше 4500 г.

Будучи митогеном, инсулин важен для плода как стимулятор соматомединов и, следовательно, как стимулятор роста. Крупный плод, развивающийся при сахарном диабете у матери, является следствием гиперинсулинемии плода. В этой ситуации усиленно растут многие органы и ткани, особенно жировая ткань, за исключением легких и головного мозга [Brinsmead M., Liggins G., 1979]. Для новорожденных с агенезией поджелудочной железы характерна задержка роста.

Изменения, обнаруженные у детей, рожденных матерями, страдавшими сахарным диабетом, обозначаются термином «диабетическая фетопатия». Физическое развитие таких детей недостаточное. Масса тела увеличивается главным образом за счет массы жировой ткани. Гомеостаз таких детей, безусловно, нарушен в результате гипергликемии у матери и возникшего гиперинсулинизма у плода. У новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, отмечаются гипербилирубинемия, аномалии в составе сывороточных белков, врожденные уродства, уменьшение размеров головного мозга и вилочковой железы.

Успехи перинатологии привели к значительному снижению мертворождения в группе матерей, страдающих сахарным диабетом. В связи с этим участилось обнаружение аномалий внутриутробного развития у этого контингента детей. Так, M. Nitzap (1981) выделяет фокомелию, каудальную дисплазию, пороки сердца и крупных сосудов как специфическую патологию для детей от матерей, больных диабетом. Автор считает, что у 10 % матерей, страдающих диабетом, рождаются дети с аномалиями развития и еще в 7 % имеются различные патологические функциональные отклонения. Нередко отклонения в сердечно-сосудистой системе сначала ошибочно принимаются за проявления порока сердца (табл. 35).

Новорожденные с наличием «диабетической фетопатии» требуют незамедлительного проведения реанимационных мер и лечения. Реанимационные меры и лечение новорожденных от матерей, больных сахарным диабетом, подробно представлены в Методических рекомендациях Министерства здравоохранения СССР (1982). Приводим основные положения.

Реанимационные и лечебные меры: 1. Отсасывание содержимого из полости рта сразу же после рождения головки пло-

Дифференциальная диагностика состояния макросомии у новорожденных

Признак	Диабетическая эмбриопатия	Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля	Аденома гипофиза	Синдром Сотоса (церебральный гигантизм)
Внешний вид новорожденного	Лунообразное лицо, отеки. Встречается фокомелия	Ожирение, полидактилия	Чрезмерный рост, несколько длинные конечности	Мегацефалия, долихоцефалия, акромегалия
Состояние внутренних органов	Кардиомегалия, синдром дыхательной недостаточности	Дегенерация сетчатки, аномалии мочевыводящих путей, гипогонадизм	Изменений внутренних органов нет; при прогрессировании — нарушение зрения и гипогонадизм	Нарушений нет
Поражение ЦНС	Может быть	Умственная отсталость	Может быть	Неглубокое
Лабораторные данные	Гипогликемия, метаболический ацидоз. Содержание ПЛ чаще увеличено	Гормональный дисбаланс	Высокое содержание соматотропного гормона. Изменения турецкого седла	Уровень соматотропного гормона нормальный
Прогноз	Может развиться сахарный диабет	Гибель от интеркуррентных инфекций	Рост опухоли медленный. Поддается лучевой терапии	Прогрессирующее превышение показателей физического развития. Прогноз благоприятный

да и последующее очень тщательное отсасывание из трахеи (желательно под контролем ларингоскопа). 2. У незрелых новорожденных (роды через естественные родовые пути раньше 36 нед, а операция кесарева сечения раньше 37 нед) для профилактики ателектаза необходимо проводить ИВЛ (маской, аппаратом типа Ambu) даже при отсутствии асфиксии. В среднем продолжительность аппаратного дыхания составляет не менее 20—30 мин. Необходимо согревание новорожденного. 3. Для профилактики респираторных нарушений у незрелых новорожденных целесообразно введение после рождения (внутримышечно) гидрокортизона из расчета 5 мг/кг. Такое лечение способствует усиленному образованию в легких новорожденного антиателектатического фактора — сурфактанта. При тяжелом состоянии ребенка введение той же дозы гидрокорти-

зона повторяют через 8 ч, затем вплоть до 5—6-го дня жизни — по 2 раза в день, а с 5—7-го дня дозу снижают. Устранения метаболического ацидоза достигают введением в вену пуповины сразу после рождения 15—20 мл 4 % раствора натрия гидрокарбоната и 7—8 мл/кг раствора глюкозы под контролем показателей КОС. При содержании глюкозы выше 1,92 ммоль/л и удовлетворительном состоянии новорожденного можно назначать глюкозу перорально; при гипогликемии — уровень глюкозы ниже 1,65 ммоль/л — необходимо капельное введение глюкозы (внутривенно или через зонд в желудок) из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела ребенка сначала в виде 20 %, затем 10 % раствора. Введение следует продолжать, пока уровень глюкозы в крови не станет выше 2,2 ммоль/л.

Для дальнейшей нормализации обменных процессов, улучшения микроциркуляции и ликвидации тканевой гипоксии в последующие дни проводится внутривенное введение (в вену пуповины, а затем в вену головки) раствора альбумина, 10 мл/кг, или плазмы, 8—10 мл/кг массы тела ребенка, 10 % раствора глюкозы, 10 мл/кг, внутримышечное введение 8 мг/кг гидрокарбоната и кокарбоксылазы 1 раз в день в течение 4 дней. В целях предупреждения отека мозга при выраженной гипергидратации назначают лазикс, 0,1 мл/кг, внутримышечно в сочетании с 5 % раствором калия ацетата, 5 мл. Для профилактики и лечения постгипоксической энцефалопатии хороший эффект дает натрия оксипропионат (ГОМК), 50—100 мг/кг, до 2 раз в день. При симптомах раздражения ЦНС целесообразно применять внутримышечно по 0,1—0,2 мг/кг сибазона или седуксена по 2 раза в сутки или начиная со 2-го дня жизни 25 % раствор магния сульфата — 0,2 мг/кг.

Сахарный диабет у новорожденных. Если диабетическая эмбриопатия встречается сравнительно нередко, то врожденный сахарный диабет — крайне редкая патология. Дети вообще редко болеют сахарным диабетом, они составляют 2—4 % от больных всех возрастов.

Первичный диабет обусловлен генетически, наследование — полигенное. Наследственное предрасположение имеется у 11—60 % детей. Генетические дефекты реализуются либо в виде нарушения синтеза, освобождения, нейтрализации, разрушения инсулина, либо путем повышения резистентности к инсулину инсулинзависимых тканей.

Вторичный диабет встречается у новорожденных при инфекционном или дистрофическом поражении островкового аппарата поджелудочной железы (цитомегалия, токсоплазмоз, туберкулез, сифилис, муковисцидоз, изосерологический конфликт). Кроме того, поражение инсулярного аппарата может произойти под воздействием антиинсулиновых антител, проникших от матери, а также вследствие избыточной выработки но-

ворожденным гормона роста. Этиологическое значение имеет избыток глюкагона.

Диагностика истинного врожденного сахарного диабета затруднительна не только из-за большей встречаемости симптоматического сахарного диабета, или псевдодиабета новорожденных, но и вследствие частого наложения других патологических состояний эндокринной и нервной систем, в частности, внутричерепной родовой травмы, а также частого наложения септического процесса. В результате неонатолог почти всегда сталкивается с атипичными клиническими проявлениями.

При клинической оценке каждого конкретного случая следует, по мнению А. И. Мельник, В. А. Мельник (1985), учитывать следующие обстоятельства: а) ткани новорожденных насыщены рецепторами, чувствительными к инсулину, лучше по сравнению с тканями взрослого; кроме того, тканевые рецепторы в большей степени, чем во взрослом организме, обладают способностью полного специфического связывания инсулина; б) склонность к кетозу у новорожденных, страдающих сахарным диабетом, встречается чаще, чем считалось раньше; в) поступление инсулина от матери с молоком не может компенсировать истинный врожденный сахарный диабет.

У новорожденных может наблюдаться как макросомия, так и дистрофия. Первые клинические проявления заболевания нередко остаются без внимания. Между тем у ребенка можно отметить жадное сосание, беспокойство между кормлениями, опрелости и кандидамикоз, не поддающиеся терапии. Заслуживает внимания несоответствие между нетерпеливым, жадным сосанием и остановкой прибавки массы тела. Родители иногда отмечают, что пятна мочи липкие, а высохшие пеленки кажутся накрахмаленными.

Дети нуждаются в специальном уходе, поскольку они нередко рождаются преждевременно, что связано с широко распространенной тактикой досрочного родоразрешения путем родостимуляции или производства кесарева сечения. Ребенок содержится в кювезе, ему регулярно удаляют слизь из дыхательных путей, назначают ощелачивание, препараты кальция, сердечные средства. Определяют в динамике уровень глюкозы крови у матери и новорожденного. К груди прикладывают не ранее чем через 24 ч.

Диабетическую кому у новорожденного, как правило, принимают за проявление инфекции, при этом наблюдаются дегидратация, неадекватное дыхание, тяжелое общее состояние.

Своевременно начатое лечение делает прогноз благоприятным. Суточная доза инсулина не должна превышать 30 ЕД, необходим тщательный контроль за уровнем сахара крови и мочи. Ребенок находится на естественном вскармливании или на искусственном — молочными смесями [Таболин В. А., Шабалов Н. П., 1984].

Игнатюк Т. Е. и соавт. (1984) считают целесообразным, наряду с проведением теста толерантности к глюкозе у детей, родившихся у матерей с инсулинзависимым диабетом, оценивать метаболические факторы риска развития сосудистой патологии: повышен уровень гликозаминогликанов и атерогенных фракций липопротеидов (β -ЛП) с одновременным снижением содержания антиатерогенной фракции (α -ЛП). Профилактика складывается из ограничения в диете легкоусвояемых углеводов и насыщенных жирных кислот. Детям, родившимся у больных сахарным диабетом женщин, при выявлении у них латентного и манифестного диабета целесообразно проведение полного курса антиатерогенной терапии.

Неонатальный псевдодиабет. При этом заболевании наблюдаются гипергликемия и глюкозурия, чаще без кетоновых тел. Причина возникновения идиопатической транзиторной гипергликемии не ясна, предполагается влияние асфиксии в родах, инфекции, циркулирующих материнских антиинсулиновых антител и другие факторы. Заболевание обнаруживается в конце 1-й недели жизни и позже. Новорожденные гипотрофичны, бледны, в то же время у них нормальный аппетит и живое выражение лица [Бобев Д., Иванова И., 1982]. Содержание сахара в крови выше 9 ммоль/л. Показано лечение инсулином. Через 6—10 мес отмечают излечение. Этот факт помогает в дифференциации от истинного сахарного диабета.

Велика роль женской консультации в проведении первичной профилактики возможных нарушений внутриутробного развития при наличии сахарного диабета у беременных. Задачи женской консультации четко определены в Методических рекомендациях Министерства здравоохранения СССР (1982):

1. Выявление беременных со скрыто протекающими и явными формами сахарного диабета, тщательное обследование. Проведение оральноглюкозотолерантного теста (ОГТТ): прием пищи не позже 10 ч перед проведением пробы, определение содержания сахара в крови утром натощак, затем после нагрузки 50—100 г глюкозы (в зависимости от массы тела), растворенной в 250 мл воды, а затем исследование сахара через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после нагрузки. Кривая толерантности считается нормальной: натощак содержание глюкозы соответствует 5,5 ммоль/л, подъем содержания через 1 ч после нагрузки не достигает 9,9 ммоль/л, через 2 ч не превышает 7,15 ммоль/л.

2. Заблаговременная санация (желательно еще до беременности) женщин, стремящихся к материнству, которым беременность не противопоказана. Необходимо обеспечить полную нормализацию обменных процессов у больных еще до наступления беременности — это предохранит плод в критический для него период раннего эмбриогенеза от повреждающего влияния обменных нарушений матери.

3. Строгое диспансерное наблюдение акушера и эндокринолога.

4. Своевременная госпитализация.

5. Беременные с вновь выявленным («гестационным») диабетом должны быть немедленно госпитализированы в специализированное по диабету акушерское отделение для обследования и выработки необходимой дозы инсулина, проведения курса профилактического лечения, а в последующем они подлежат тщательному наблюдению у эндокринолога.

6. Амбулаторное наблюдение за беременными должно проводиться не реже 2 раз в месяц в первую половину беременности и еженедельно — во вторую половину беременности.

7. Начиная с 31—32 нед при сахарном диабете значительно увеличивается частота осложнений, нередко нарастает плацентарная недостаточность, поэтому срок 32 нед является оптимальным сроком для дородовой госпитализации.

При исходном тяжелом течении сахарного диабета, осложнившегося диабетической ретинопатией, диабетической нефропатией, ухудшение может проявиться уже в ранние сроки беременности. Однако чаще осложнения проявляются во второй половине беременности: у половины женщин возникает поздний токсикоз беременных, у трети — многоводие, примерно у 20 % — признаки самопроизвольного прерывания беременности, а также осложнения самого диабета вплоть до диабетической комы [Бодяжина В. И., 1983]. Сочетание тяжелых форм диабета с иммунизацией по резус-фактору, туберкулезом, некоторыми другими тяжелыми соматическими заболеваниями, а также наличие этого заболевания у обоих супругов является противопоказанием к донашиванию беременности и родам.

ГЛАВА 11

СВЯЗЬ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ С ПОСТНАТАЛЬНЫМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ОТ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА МАТЕРИ

Во время беременности аденогипофиз матери увеличивается вдвое за счет возникновения из хромофобных клеток так называемых клеток беременности и увеличения числа лактофоров — пролактинсекретирующих клеток. В задней доле гипофи-

за активизируются питуициты, вырабатывающие окситотические вещества. Усиленная продукция последних в норме не приводит к активизации сократительной деятельности матки, поскольку в организме беременной женщины в 40 раз возрастает концентрация окситоциназы.

Плод развивается в своеобразных эндокринологических условиях, характеризующихся перестройкой функции гипофиза и включением мощной эндокринной железы — плаценты. Так, отмечено повышение выработки у матери пролактина, гормона роста, тиреостимулирующего гормона, окситоцина и вазопрессина. В III триместре уровень гормона роста снижается; это совпадает со снижением интенсивности роста плода и объясняется нарастанием концентрации прогестерона.

Такие гипофизарные гормоны, как АКТГ, ЛГ и ФСГ, вырабатываются в уменьшенном количестве из-за нарастания содержания в крови плацентарного АКТГ, эстрогенов и хориального гонадотропина.

Поскольку в конце беременности плацентарный барьер проницаем для гормонов, даже таких высокомолекулярных, как тропные гормоны гипофиза, то при обследовании ребенка следует учитывать функциональный уровень гипофиза матери. Известно, например, что у матери с недостаточностью гипофиза рождаются дети с нарушением эндокринного статуса.

Существует и еще один аспект влияния эндокринного статуса матери на состояние плода: адаптация к внеутробному существованию. Для полноценной адаптации новорожденного необходима адекватная легочная вентиляция. Качество внешнего дыхания определяется в значительной степени зрелостью легочной ткани, способностью альвеолярного эпителия синтезировать поверхностно-активное вещество — сурфактант (состоящий преимущественно из лецитина). Синтезу сурфактанта способствуют стероидные гормоны, особенно надпочечниковые.

Поскольку фетоплацентарная недостаточность сопровождается снижением уровня стероидных гормонов, то у этих плодов нередко отмечается недостаточная дифференциация легочной ткани, ведущая сразу после рождения к развитию синдрома респираторной недостаточности (СРН). Действительно, уровень фосфолипидов (находящихся в прямой корреляции с сурфактантом) в околоплодных водах снижен при гипофизарной или надпочечниковой недостаточности у матери, при сахарном диабете, при изосерологической несовместимости, длительном позднем токсикозе беременных, недонашивании или перенашивании беременности.

Поэтому многие исследователи и клиницисты видят пути профилактики СРН новорожденного в назначении беременной женщине глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, премарин, декадрон) или в применении средств, снимающих функциональный блок с надпочечников (этимизол).

В реакцию плода на стресс включаются не только надпочечные железы, но и гонады, печень, что может неблагоприятно отразиться на специфических функциях этих органов в постнатальный период. Протектирующее, защитное влияние на внутриутробный плод экзогенных стероидов общеизвестно; они освобождают плод от необходимости дополнительно мобилизовать собственный стероидосинтез и сберегают надпочечники для адаптации к условиям постнатального существования.

АДАПТАЦИЯ К ВНЕУТРОБНОМУ СУЩЕСТВОВАНИЮ

Значительный вклад в раскрытие механизмов гормональной адаптации внесла серия исследований, выполненных в МОНИАГ.

Продолжительность ранней адаптации совпадает с ранним неонатальным периодом. В адаптации участвует вся эндокринная система, однако кортизол, гормоны щитовидной железы играют самую существенную роль. В первую фазу адаптации (нормальная продолжительность 3 ч) в крови новорожденного можно обнаружить высокую концентрацию материнских гормонов (гипофизарных и периферических), а также «плацентарных», например эстриола, кортизола, и плодовых — T_3 , T_4 , ТТГ, СТГ. Материнские гормоны проникают к плоду в заметных количествах в конце беременности и особенно в родах, когда нарушается барьерная функция плаценты. Согласно И. П. Ларичевой, В. И. Чулковой, высокий уровень в пуповинной крови эстриола ($1360,1 \pm 168$ нмоль/л), кортизола ($1241,55 \pm 132,43$ нмоль/л), СТГ ($47,5 \pm 10,33$ мМЕ/л) и других гормонов обусловлен стрессовой реакцией на роды со стороны матери и плода. Эти авторы продолжительность первой фазы определяют продолжительностью адаптационного подъема ТТГ, по своей выраженности в 5—6 раз превышающего исходные цифры; подъем начинается через 30 мин после рождения и вскоре сменяется снижением, длящимся 3 ч.

Вторая фаза адаптации, продолжающаяся с конца 1-х до исхода 3-х суток, характеризуется снижением содержания гормонов материнского происхождения и одновременным повышением плодовых гормонов — T_3 и T_4 ; адаптационный подъем совпадает с окончанием 1-х суток жизни. На протяжении 2-х и 3-х суток регистрируется снижение содержания ТТГ, T_4 , а особенно T_3 . В описываемый период соотношения гормонов столь переменны и сложны для интерпретации, что не рекомендуется в это время производить гормональную диагностику заподозренных врожденных эндокринных заболеваний.

Третья фаза адаптации охватывает 4-е, 5-е и 6-е сутки жизни. К этому времени значительно снижается содержание не

только материнских, но и плацентарных гормонов (снижение эстриола в 50 раз, кортизола — в 9 раз) и наступает относительная стабилизация всех перечисленных гормонов.

У здоровых недоношенных новорожденных глюкокортикоиды продуцируются с большей интенсивностью, чем у доношенных, особенно в первые 7—10 дней: содержание кортизола в 1-е сутки равно $1056,2 \pm 153,4$ нмоль/л, на 6-е сутки — $419,5 \pm 69,52$ нмоль/л (у доношенных на 6-е сутки — $280,71 \pm 57,93$ нмоль/л) [Саляева М. В., 1983].

Доношенные дети, рожденные от матерей с осложненным течением беременности, отличаются низкими показателями гормонов щитовидной железы; снижение более выражено при тяжелой сочетанной патологии.

Характерны также повышение содержания ТТГ и недостаточная продукция кортизола. Например, при фетоплацентарной недостаточности уровень кортизола в 1-е сутки жизни $602,0 \pm 80,08$ нмоль/л (т. е. вдвое ниже, чем в норме), на 6-е сутки — $344,0 \pm 86,3$ нмоль/л.

Таким образом, здоровые недоношенные дети 28—35-недельного гестационного возраста, гипотрофичные новорожденные, дети, страдавшие от антенатальной гипоксии, а также дети, родившиеся от матерей, страдающих соматической патологией в сочетании с другими патологическими факторами, — все они проявляют снижение адаптационных механизмов, угрожаемы по истощению или срыву последних [Бережанская С. Б. и др., 1983; Ларичева И. П., Чулкова В. И., 1983, Паллади Г. А. и др., 1978].

При оценке выраженности адаптационных реакций новорожденного следует учитывать циркадный ритм функционирования надпочечных желез новорожденного: наибольшее выведение кортикостероидов регистрируется в 16—20 ч, у более старших детей — в 6—12 ч.

В связи со сказанным выше встает вопрос о целесообразности лечения новорожденных глюкокортикоидами. В. А. Таболин и соавт. (1975) считают, что в ряде случаев гормонотерапия абсолютно показана (врожденная гиперплазия коры надпочечников, врожденная гипоплазия коры надпочечников, врожденный гипоальдостеронизм), в других — вопрос о лечении глюкокортикоидами решается индивидуально, например при транзиторной надпочечниковой недостаточности, тяжелой асфиксии новорожденного, внутричерепной травме, при тиреотоксикозе у новорожденного, врожденном гепатите, при пневмонии, склереме новорожденных, гипогликемии, гипербилирубинемии, врожденном пороке сердца, гнойно-септических заболеваниях.

У детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения, процессы адаптации идут более напряженно, уровень гормонов не нормализуется даже к 10-м суткам. Более физиологичным, щадящим для плода видом обезболивания признается

длительная перидуральная анестезия [Аксенов А. Н., Кохновер С. Г., 1983].

Гормональный криз. Одним из постоянных (частота — не менее 60 %) и легко определяемых в условиях отделения новорожденных показателей адаптационных возможностей ребенка является гормональный криз; синонимы: половой криз, генитальный криз, реакция беременности, малый пубертат, миниатюрная возмужалость, десквамативный вульвовагинит и др.

Гормональный криз — состояние, развивающееся у новорожденного в первые дни жизни и проявляющееся при хорошем общем состоянии комплексом клинических признаков, основное из которых — нагрубание молочных желез и метроррагия у девочек, и лабораторно определяемыми критериями — феномен кристаллизации слизи из носа, положительная реакция на скрытую кровь в отделяемом из влагалища, резкое снижение концентрации эстрогенов в биологических жидкостях организма.

Нагрубание молочных желез существует обычно не дольше 2 нед, достигая наибольших проявлений к 7—8-му дню. Кровотечение из матки, а иногда и кровотечение возникает на 4—5-е сутки и заканчивается к 8-м суткам. Клинически выраженная метроррагия отмечена у 8,8 % новорожденных девочек [Зубович В. К., 1978]; кровянистым выделениям предшествуют слизистые выделения из половых путей, отмечаемые с 1-го дня жизни. Это так называемые физиологические бели новорожденных (А. И. Петченко).

Внимательный неонатолог может отметить и другие клинические признаки, связанные с гормональной перестройкой: гиперпигментацию кожи околососкового кружка и мошонки, отек половых губ, гипертрофию слизистой оболочки рта, гипертрихоз, угри младенцев, выработку первородной смазки и др., — однако они непостоянны и непосредственно не относятся к симптомокомплексу гормонального криза.

Описываемое физиологическое явление следует дифференцировать от патологических проявлений, таких как мастит, врожденное изолированное телархе, саркома влагалища, сепсис, геморрагический диатез.

По данным В. К. Зубовича, исследования которого по этому вопросу до сих пор остаются самыми исчерпывающими, гормональный криз — это закономерная ответная реакция гормонально-зависимых органов на резкое изменение гормональной ситуации, в частности на лишение организма новорожденного эстрогенов, в то время как предшествующее внутриутробное развитие проходило в условиях значительного постоянного нарастания эстрогенного влияния. Кроме падения уровня эстрогенов, на выраженность гормонального криза влияют тироксин, инсулин, андрогены; их суммарное действие проявляется в активизации пролактина. Мамиллярный и эстральный типы гормонального

криза не всегда совпадают у одного и того же ребенка. Криз у девочек встречается почти в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Патологическое течение беременности и родов не увеличивает частоту гормонального криза, а лишь усугубляет некоторые проявления; например, у новорожденных, перенесших асфиксию, более выраженной бывает метроррагия, при позднем токсикозе у матери — превалирует мамиллярный тип криза. Раннее пережатие пуповины (сразу после первого крика новорожденного) способствует проявлению эстрального типа гормонального криза.

Дети с проявлениями полового криза хорошо адаптируются к внеутробному существованию, у них почти не возникает желтуха, для них характерны меньшая потеря массы тела (около 5 %) и быстрое восстановление первоначальной массы; дети активны, хорошо сосут.

Следовательно, быстрое снижение гормонального фона помогает новорожденному быстрее адаптироваться. Задача неонатолога, по мнению В. К. Зубовича, — помочь новорожденному скорее освободиться от гиперэстрогении, что, в частности, достигается ранним пережатием пуповины.

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПОЛОВУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ГИПОТАЛАМУСА

У особой мужского и женского пола гипоталамус морфологически устроен одинаково, однако у женщин функционирует и тонический, и циклический (проявляется в пубертатном периоде) центры гипоталамуса, а у мужчин — лишь тонический (аркуатная область).

Различия в функциональной дифференцировке гипоталамуса определяются в конце беременности, в родах и в первые дни после рождения. На дифференцировку ЦНС, в том числе и гипоталамуса, влияют стероидные гормоны. В эксперименте хорошо прослежено влияние на гипоталамус андрогенов, эстрогенов (особенно эстрадиола), глюкокортикоидов [Бабичев В. Н., 1981].

Развитие плода мужского пола в норме характеризуется ранним (с 5—6 нед) включением эндокринной функции яичек. Собственные андрогены появляются во все возрастающей концентрации (у 75 % беременных, у которых имеются плоды мужского пола, даже клинически проявляются признаки транзитного андрогенного влияния) и воздействуют на созревающий гипоталамус в сторону депрессии циклического центра, расположенного в преоптической области.

В связи со сказанным приобретает особую опасность гормонотерапия у новорожденных девочек (например, применение

преднизолона без достаточных показаний), а также назначение больших доз эстрогенов непосредственно перед родами или в родах, что будет способствовать попаданию этих гормонов в организм ребенка с материнским молоком.

Опасности выключения циклического центра гипоталамуса подвергаются девочки, родившиеся у матерей с гиперфункцией надпочечников, яичников (при гормонпродуцирующих опухолях, при синдроме Штейна — Левенталя), а также от женщин, подвергавшихся лечению глюкокортикоидами (например, при бронхиальной астме).

В настоящее время пересмотрена концепция об определяющей роли андрогенов в половой дифференцировке гипоталамуса. Оказалось, что такой неподвергающийся метаболизму андроген, как дегидротестостерон, не в состоянии вызвать маскулинизацию гипоталамуса. Более мощный маскулинизирующий эффект дает эстрадиол. Андрогены способны оказать организующее действие на гипоталамус лишь тогда, когда подвергнутся ароматизации в эстрадиол. Это происходит в мозге плода или новорожденного и в других тканях.

Следовательно, имеются два пути профилактики выключения циклического центра гипоталамуса у девочек: а) не допускать попадания в организм плода или новорожденного экзогенных стероидов; б) в случае неизбежности попадания — назначать антиэстрогенные препараты (например, сигетин) или ингибиторы ароматазы. Второй путь пока еще недостаточно разработан.

Практически важно осветить еще один вопрос: почему в условиях колоссального роста концентрации эстрогенов, характерного для беременности, не проявляется маскулинизирующее действие этих эстрогенов на плод женского пола? Объясняется это действием эстрогенсвязывающих белков α -фетопроpteидов, которые обладают повышенным сродством к эстрадиолу и меньшим — к тестостерону. В результате у плода мужского пола несвязанные андрогены легко проникают в головной мозг, в котором претерпевают ароматизацию в эстрадиол, а последний воздействует на эстрогенные рецепторы гипоталамуса.

Можно предположить, что при нарушении белкового обмена у беременной женщины (например, при позднем токсикозе, при неполноценном питании и др.) механизм нейтрализации активных фракций эстрогенов нарушается, что может повредить формированию плода женского пола.

Профилактика андрогенизации гипоталамуса может быть достигнута (пока в эксперименте) введением метаболитов эстрогенов, названных катехолэстрогенами. Они, связываясь с эстрогенными рецепторами гипоталамуса плода, проявляют себя как антиэстрогены, препятствуя перестройке центра регуляции гонадотропной функцией гипофиза по мужскому типу [Бабичев В. Н., 1984].

СУММАРНЫЙ ЭФФЕКТ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Длина плода — один из самых информативных показателей благополучия внутриутробного развития. Этот показатель генетически детерминирован: у крупных родителей рождаются, как правило, крупные дети, у низкорослых — дети с низкими показателями роста, если же один из родителей крупный, то ребенок рождается либо со средними, либо с низкими показателями. На длине новорожденного сказывается и соматическое состояние матери, особенности ее эндокринной системы, характер питания, производственные и социальные факторы. Все они создают и поддерживают внутриутробную среду. Гормональная активность фетоплацентарного комплекса также накладывает отпечаток на физические параметры новорожденного. И, наконец, в меньшей степени длина плода зависит от эндокринного статуса его самого.

Опытный неонатолог, осматривая новорожденного, может оценить степень оптимальности внутриутробной среды, которая окружала данного ребенка, предположить, какие гормоны поступали от матери к плоду или с грудным молоком к новорожденному.

На рис. 181 представлен новорожденный мальчик с синдромом Стерджа — Вебера. У матери сахарный диабет обнаружен не был. Патоморфологически у ребенка подтверждены пневмония, цитомегалия, гемангиома основания мозга. В данном случае можно предположить аутосомно-доминантный тип наследования.

Патологические условия внутриутробной среды, если и не вызывают врожденного эндокринного заболевания, то снижают резервные возможности эндокринной системы ребенка. Эти особенности расцениваются как конституциональные, но при предъявлении к организму повышенных требований (пубертатный



Рис. 181. Синдром Стерджа — Вебера у новорожденного мальчика с массой 7300 г (кесарево сечение); шестипалость, на коже головы — *naevus flammeus*.

Ребенок умер от пневмонии в возрасте 2 мес (наблюдение из акушерско-гинекологической клиники ЛПМИ).

период, беременность, роды) может обнаружиться явная патология. Например, в период молочных зубов (1—7 лет жизни) впервые обнаруживаются гипофизарный нанизм, микседема, ожирение, заболевания надпочечников, сахарный диабет. В пубертатном периоде, в предпубертатной фазе, впервые обнаруживается изолированная недостаточность тропных гормонов аденогипофиза, а в пубертатной фазе — недостаточность половых желез, максимально выявляются сахарный диабет и заболевания щитовидной железы.

В течение всей постнатальной жизни эндокринные нарушения, возникшие антенатально, будут сказываться в виде отклонений или серьезных нарушений эндокринного звена гомеостаза и связанных с ним нервных и иммунологических звеньев.

Среди первоочередных задач, стоящих перед специалистами по перинатальной эндокринологии, есть задачи исследовательского, клинического и организационного плана. Патогенез некоторых эндокринопатий нуждается в уточнении, в частности генетические механизмы и иммунологические процессы. Перспективным представляется углубление возможностей в отношении антенатальной (по околоплодным водам) и неонатальной диагностики не только эндокринных заболеваний, но и конституциональных вариантов эндокринного статуса.

Остается потребность в апробированных лечебно-профилактических схемах применения веществ гормональной и негормональной природы, которые можно было бы применять до рождения при условии надежного адекватного контроля.

В ближайшие годы продолжатся формирование и дальнейшее развитие научно-практических центров перинатологии, будет продолжена подготовка перинатологических кадров. Не менее важно повысить осведомленность участковых педиатров в вопросах перинатальной эндокринологии, поскольку именно в детской поликлинике впервые диагностируется эндокринопатия. На подобную ориентировку педиатров нацелена данная книга.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Акмаев И. Г.* Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. — М.: Медицина, 1979. — 44 с.
- Аксенов А. Н., Кохновер С. Г.* Особенности гормональной адаптации у новорожденных после кесарева сечения при применении различных видов обезболивания. — В кн.: Радиоиммунологическая диагностика фето-плацентарной недостаточности и гормональной адаптации новорожденных: Сборник научных трудов МОНИИАГ. М., 1983, с. 87—93.
- Алешин Б. В., Яковцова А. Ф., Губина Г. И.* Морфологическая оценка функционирования аденогипофиза и эпифиза крупного плода. — В кн.: Эндокринология: Республ. межвед. сборник. М., 1983, вып. 13, с. 23—27.
- Анохин П. К.* Основы теории системогенеза. — В кн.: Пути снижения перинатальной смертности. М., 1964, с. 30—35.
- Бабичев В. Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. — М.: Медицина, 1984. — 240 с.
- Баграмян Э. Р., Колодько В. Г., Афонина Л. И., Афанасьева В. М.* Характеристика соотношения стероидных и белковых гормонов фетоплацентарного комплекса при нормальной беременности. — В кн.: Актуальные проблемы перинатологии: Сб. научн. трудов ВНИЦ ОЗМР МЗ СССР. М., 1982, с. 77—86.
- Баранов В. Г., Стройкова А. С.* Сахарный диабет у детей. — Л.: Медицина, 1980. — 160 с.
- Бархатова Т. П., Какулия М. А., Баграмян Э. Р.* Взаимоотношения тиреоидных гормонов в системе мать — плод при гипотиреозе матери. — В кн.: Актуальные проблемы перинатологии: Сб. научн. трудов ВНИЦ ОЗИР МЗ СССР. М., 1982, с. 87—94.
- Беникова Е. А., Демченко В. Н., Сильванская Е. М.* Выявление гетерозиготного носительства гена врожденной вирилизующей гиперплазии коры надпочечников по уровню тестостерона крови. — Пробл. эндокринолог., 1983, № 3, с. 24—27.
- Бобев Д., Иванова И.* Болезни новорожденного. Изд. 3-е. — София: Медицина и физкультура, 1982. — 294 с.
- Бодяжина В. И.* Акушерская помощь в женской консультации. — М.: Медицина, 1983. — 192 с.
- Божков Л. К.* Физиология и патология недоношенного ребенка. — Минск: Беларусь, 1983. — 351 с.
- Буценко С. Д., Степанковская Г. К., Фогел П. И.* Недонашивание и перенашивание беременности. — Киев: Здоров'я, 1982. — 180 с.
- Василейский С. С.* Трофобластическая система транспорта иммуноглобулинов. — Акуш. и гин., 1981, № 3, с. 3—6.
- Василейский С. С.* Актуальные проблемы молекулярной иммунологии перинатального периода. — Акуш. и гин., 1983, № 5, с. 6—10.
- Васильева З. Ф., Шабалин В. Н.* Иммунологические основы акушерской патологии. — М.: Медицина, 1984. — 190 с.
- Вашетко Р. В.* Некоторые вопросы возрастной морфологии и патологии поджелудочной железы человека. — В кн.: Клинико-морфологические параллели становления эндокринной и половой систем женщины. Л., 1979, с. 39—42.
- Вельтищев Ю. Е.* Иммунодефицитные состояния. — В кн.: Прикладная иммунология. Киев, 1984, с. 320.

- Вихрева О. В.** О новом пути регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. — Пробл. эндокринолог., 1983, № 1, с. 46—50.
- Волкова О. В., Пекарский М. И.** Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976. — 414 с.
- Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н.** Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
- Голубева И. В.** Гермафродитизм (клиника, диагностика, лечение). — М.: Медицина, 1980. — 160 с.
- Грязнова И. М., Второва В. Г.** Сахарный диабет и беременность. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.
- Гуркин Ю. А.** Антенатальный анамнез в диагностике гинекологических заболеваний у девочек. — В кн.: Актуальные вопросы диагностики, лечения аномалий полового развития и гинекологических заболеваний у девочек. М., 1981, с. 60—63
- Гуркин Ю. А.** Функциональная активность яичников у девочек, родившихся в тазовом предлежании. — В кн.: Тазовое предлежание плода (клинико-морфологические параллели). Л., 1982, с. 47—53.
- Демидов В. Н., Казеев К. Н., Базаров Э. Н., Авдеева Т. Ф.** Эхография в диагностике объемных образований надпочечников. — Сов. мед., 1983, № 4, с. 21—25.
- Дзенис И. Г., Кузнецова М. Н., Антипина Н. Н., Богданова Е. А.** Клинический спектр типичной формы дисгенезии гонад. — Акуш. и гин., 1982, № 2, с. 37—40.
- Дмитров Д. Я.** Хориальный гонадотропин человека. — М.: Медицина, 1979. — 168 с.
- Жуковский М. А.** Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1982. — 448 с.
- Заграфски С.** Эндокринная хирургия. — София: Медицина и физкультура, 1977. — 460 с.
- Зубович В. К.** Гормональный криз новорожденных. — Минск, Беларусь, 1978. — 112 с.
- Кемилева З.** Вилочковая железа. — М.: Медицина, 1984. — 253 с.
- Кобозева Н. В.** Тазовое предлежание в современном акушерстве. — В кн.: Тазовое предлежание плода (клинико-морфологические параллели). Л., 1982, с. 5—10.
- Кобозева Н. В., Баласанян В. Г., Сакаева Т. А.** Становление морфофункциональных взаимоотношений между аденогипофизом, щитовидной железой, корой надпочечников и яичниками у эмбрионов и плодов женского пола в антенатальном периоде онтогенеза с учетом особенностей течения беременности. — В кн.: Клинико-морфологические параллели становления эндокринной и половой систем женщины. Л., 1979, с. 5—19.
- Кобозева Н. В., Кузнецова М. Н., Гуркин Ю. А.** Гинекология детей и подростков: Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1981. — 275 с.
- Кобозева Н. В., Эфендиев П. А.** Крипторхизм при тазовом предлежании плода. — В кн.: Тазовое предлежание плода: Труды ЛПМИ. Л., 1982, с. 42—47.
- Кобозева Н. В., Рассохин А. В.** Становление регулирующих звеньев половой системы в антенатальном онтогенезе. — В кн.: Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков. М., 1982, с. 48—49.
- Константинова М. С.** Гипофиз. Морфология. — В кн.: Физиология эндокринной системы. Л., 1979, с. 43—53.
- Котов Г. А., Ярчук Н. И., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г.** Коррекция тималином иммунодефицитного состояния у детей с врожденным синдромом первой и второй жаберных дуг. — Педиатрия, 1983, № 5, с. 54—55.
- Кривошеев О. Г., Набатчикова Н. А., Исаченков В. А.** Иммунохимический метод определения биосинтеза гипофизарных гормонов. Влияние либернинов и цАМФ на биосинтез лютеинизирующего гормона, пролактина и гормона роста гипофиза крыс. — Вопр. мед. химии, 1983, № 6, с. 45—50.
- Кузнецова М. Н.** Прогнозирование генеративной функции и профилактика бесплодия у больных с гинекологическими заболеваниями в период детства и полового созревания. — В кн.: Физиология и патология периода полового созревания. М., 1980, с. 126—130.

- Кулаков В. И., Черная В. В.** Фето-плацентарная недостаточность и ее радиоиммунологическая диагностика. — В кн.: Радиоиммунологическая диагностика фето-плацентарной недостаточности и гормональной адаптации новорожденных: Сборник научных трудов МОНИИАГ. М., 1983, с. 5—11.
- Кульбах О. С.** Клеточный состав различных структурных зон подвздошных и брыжеечных лимфатических узлов у крыс при беременности. — Арх. анат., 1984, № 4, с. 39—45.
- Кулерт А. Ф.** Эпителий экто- и эндоцервикса в онтогенезе. — Акуш. и гин., 1981, № 6, с. 18—21.
- Курбанов Т. Г., Алиев М. Г., Абдуллаев А. Р. и др.** Нейроэндокринная регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и возможности коррекции ее нарушений при тимомегалии у детей. — Педиатрия, 1984, № 2, с. 13—16.
- Ларичева И. П., Чулкова В. И.** Состояние гормональной адаптации новорожденных по данным радиоиммунологических исследований. — В кн.: Радиоиммунологическая диагностика фето-плацентарной недостаточности и гормональной адаптации новорожденных: Сборник научных трудов МОНИИАГ. М., 1983, с. 48—56.
- Ленни В. Г.** Транзиторный гипотиреоз у новорожденных, родившихся от матерей с фето-плацентарной недостаточностью. — В кн.: Радиоиммунологическая диагностика фето-плацентарной недостаточности и гормональной адаптации новорожденных: Сборник научных трудов МОНИИАГ. М., 1983, с. 62—67.
- Леонтьев Л. А.** Функциональная морфология нервного аппарата яичников в онтогенезе. — Минск: Наука и техника, 1977. — 140 с.
- Маркова И. В., Шабалов Н. П.** Клиническая фармакология новорожденных. — Л.: Медицина, 1984. — 288 с.
- Михайлова Л. Е.** Особенности течения острой фазы адаптации и раннего неонатального периода у новорожденных, родившихся в тазовом предлежании. — В кн.: Тазовое предлежание плода (клинико-морфологические параллели). Л., 1982, с. 74—87.
- Петров Р. В.** Иммунология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
- Поленов А. Л.** Общий принцип гипоталамической нейроэндокринной регуляции защитно-приспособительных реакций организма. — В кн.: Эндокринные системы организма и токсические факторы внешней среды. Л., 1980, с. 272—285.
- Рассохин А. В.** Состояние гипоталамо-гипофизарной системы новорожденных при нарушении половой дифференцировки. — В кн.: Актуальные вопросы диагностики, лечения аномалий полового развития и гинекологических заболеваний у девочек. М., 1981, с. 36—38.
- Рассохин А. В., Ишптахтин Ю. И.** Функциональная активность нейрогипофиза при тазовом предлежании плода. — В кн.: Тазовое предлежание плода (клинико-морфологические параллели). Л., 1982, с. 19—26.
- Розен В. Б.** Основы эндокринологии. — М.: Высшая школа, 1980. — 344 с.
- Савельева Г. М., Серов В. Н., Старостина Т. А.** Акушерский стационар. — М.: Медицина, 1984. — 208 с.
- Савченко О. Н., Степанова Н. А.** Плацента. — В кн.: Физиология эндокринной системы: Руководство по физиологии. Л., 1979, гл. 11, с. 396—413.
- Скородок Л. М., Савченко О. Н.** Нарушения полового развития у мальчиков. — М.: Медицина, 1984. — 240 с.
- Степанов Э. А., Красовская Т. В., Кобзева Т. Н. и др.** Хирургические заболевания. — В кн.: Справочник неонатолога/Под ред. В. А. Таболина, Н. П. Шабалова. Л., 1984, с. 241—262.
- Таболин В. А., Лукина Л. И.** Эндокринные дисфункции у новорожденных детей в период адаптации. — Педиатрия, 1984, № 4, с. 59—61.
- Тимошенко Л. В., Травянку Т. Д., Гланц М. Р.** Акушерская эндокринология. — Киев: Здоров'я, 1981. — 277 с.
- Хайтов Р. М.** Синтетические полимеры и их комплексы с антигенами, усиливающие Т-В-кооперацию и обеспечивающие Т-независимость. — В кн.: Иммунологические аспекты биологии развития. М., 1984, с. 15—26.

- Чернуха Е. А.* Беременность и роды при тазовых предлежаниях. — Акуш. и гин., 1980, № 4, с. 52—56.
- Чернуха Е. А., Новикова З. В., Николаева Е. И.* Опыт ведения беременности и родов при тазовом предлежании. — Акуш. и гин., 1980, № 7, с. 45—46.
- Шабалов Н. П.* Аномалии конституции. — В кн.: А. Ф. Тур, О. Ф. Тарасов и Н. П. Шабалов. Детские болезни. М., 1985, с. 102—117.
- Экспериментальный сахарный диабет.* Роль в клинической диабетологии/Под ред. В. Г. Баранова. — Л.: Наука, 1983. — 237 с.
- (Althoff H.) *Альтхофф Х.* Синдром внезапной смерти у детей грудного и раннего возраста. — М.: Медицина, 1983. — 144 с.
- Berkovitz G. D., Brown T. K., Migeon C. J.* Androgen receptors. — Clin. Endocrinol., 1983, v. 12, N 1, p. 155—173.
- Bildingmajer F., Dörr H. G., Eisenmenger W. et al.* Testosterone and androstenedione concentrations in human testis and epididymis during the first two years of life. — J. Clin. Endocrinol., 1983, v. 57, N 2, p. 311—315.
- (Blunk W.) *Блунк В.* Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1981. — 304 с.
- Eorg G., Sportouch M.* Le syndrome d'extinction précoce des ovaires. — J. Gynec. Obstet. Biol. Repr., 1983, v. 12, N 7, p. 747—750.
- Cuadros J. L., Jurado M., Salatierra V.* Placenta en el parto prematuro: Criterios para el diagnostico histologico de insuficiencia placentaria. — Rev. esp. Obstet. Ginec., 1983, v. 42, N 279, p. 94—101.
- Czernichow P., Schlumberger M., Pomaredo R., Fragu P.* Plasma thyroglobulin measurements help determine the type of thyroid defect in congenital hypothyroidism. — J. Clin. Endocrinol., 1983, v. 56, N 2, p. 242—245.
- David L., Chatelain P., Sassolas G., et al.* Etude de la liberation de somathormone plamatique induite par la somatocrinine: premier essais clinique chez l'enfnat. Resultats préliminaires. — Ann. Endocrinol., 1983, t. 44, N 3, p. 158—158.
- Dazord A.* Mecanisme d'action de l'ACTH. — Ann. Endocrinol., 1983, t. 44, N 1, p. 15—28.
- Demura R., Odagiri E., Yoshimura M. et al.* Placental secretion of prolactin. ACTH and immunoreactive β -endorphin during pregnancy. — Acta endocrinol. (Kbh.), 1982, v. 100, N 1, p. 114—119.
- Drury M. I., Stronge J. M.* Diabetes mellitus and pregnancy. — Rec. adv. obstet. and gynaec., Bonnae, 1982, N 14, p. 95—111.
- (*Endocrinology and Metabolism*). Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ./Под ред. Ф. Фелига, Дж. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена. — Медицина, 1985. — 520 с.
- Frandsen N. E., Jacobson I. A., Kemp E.* Transplantation of the pancreas. — Rev. Dan. Med. Bull., 1982, N 4, p. 200—205.
- Frank B. H., Chance R. E.* Two routes for producing human insulin utilizing recombinat DNA technology. — Münch. med. Wschr., 1983, Bd. 125, Sondernummer Suppl. I, S. 14—20.
- Fraser R. B., Ford F. A., Milner R. D. G.* A controlled trial of a high dietary fibre intake in pregnancy. Effects on plasma glucose and insulin levels. — Diabetologia, 1983, v. 21, N 3, p. 238—241.
- Friedrich F., Bernaschek G., Bieglmayer C.* Betamethasontest zur Diagnose der Plazentainsuffizienz. — Wien, klin. Wschr., 1983, Bd. 95, N 3, S. 78—81.
- Fuller P. J., Pettingrew I. G., Pike I. W., Stockigt J. R.* An adrenal adenoma causing virilization of mother and infant. — Clin. Endocrinol., 1983, v. 18, N 2, p. 143—153.
- Fuschs A.-R., Fuschs F.* Endocrinology of human parturition. A review. — Brit. J. Obstet. Gynec., 1984, v. 91, N 10, p. 948—967.
- Grimes H. G., Brooks M. H.* Pregnancy in Sheehan's Syndrome. — Obstet. Gynec. Surv., 1980, v. 35, N 8, p. 481—488.
- Gupta M K., Salazar R., Schumacker O. P.* A solid phase radioimmunoassay for the measurement of free thyroxine. A new screening test for thyroid function? — Am. J. Clin. Paht., 1983, v. 79, N 3, p. 334—340.

- Honour J. W., Anderson J. M., Shacleton C. H. L.* Difficulties in the diagnosis of congenital adrenal Hyperplasia in early infancy: The 11- β -hydroxylase defect. — *Acta endocrinol.* (Kbh), 1983, v. 103, N 1, p. 101—109.
- Horton W. A., Howard C. P., Grunt J. A.* Skeletal changes following growth hormone treatment in a child with combined hypopituitarism and a skeletal dysplasia. — *Acta endocrinol.*, 1983, v. 103, N 3, p. 302—308.
- Horton W. E., Sadler T. W.* Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. Alterations in morphogenesis produced by the Ketone body, β -hydroxybutyrate. — *Diabetes*, 1983, v. 32, N 7, p. 610—616.
- Khan-Dawood F. S., Fawod M. Y.* Oxytocin content of human fetal pituitary glands. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1984, v. 148, N 4, p. 420—423.
- Kimura S.* The significance of fetal bioreactive oxytocin secretion and its role in the instigation and maintenance of labour. — *Acta Obstet. Gynec. Jap.*, 1983, v. 35, N 9, p. 1617—1626.
- Lazarus J. H., John R., Ginsber J. et al.* Transient neonatal hyperthyroidism: A serum abnormality due to transplacentally acquired antibody to thyroid stimulating hormone. — *Brit. Med. J.*, 1983, v. 286, N 6365, p. 592—594.
- McCann S. M.* Luteinizing hormone-releasing hormone: Past, present and future. — In: *Reproduction and Fertility*. New York, 1983, p. 111—125.
- (Miler J.) *Милер И.* Иммуитет человеческого плода и новорожденного. — Прага: Авиценум, 1983. — 228 с.
- Mylvaganam R., Stowers J. M., Steli J. M. et al.* Insulin immunogenicity in pregnancy: Maternal and fetal studies. — *Diabetologia*, 1984, v. 24, N 1, p. 19—25.
- Nathanielsz P. W.* Role of the Fetus in Initiation and Successful Completion of Labor. — In: *Reviews in Perinatal Medicine*, v. 3/ed. by E. M. Scarpelli a. E. V. Cosmi. N' Y., 1979, p. 281—301.
- Nitzan M.* Diabetes Mellitus. — In: *Genetic Diseases in Pregnancy. Maternal effects and fetal outcome*. N. Y., 1981, p. 339—365.
- Pevet P.* Is 5-methoxytryptamine a pineal hormone? — *Psychoneuroendocrinology*, 1983, v. 8, N 1, p. 61—74.
- Popmihailova H., Venera R.* Xeroscintigraphy of thyroid gland in 56 patients submitted to thyroidectomy. — *Endocrinologie*, 1983, v. 21, N 1, p. 51—54.
- Puukka R., Puukka M., Knip M. et al.* Erythrocyte insulin binding in normal infants, children and adults. — *Hormone Res.*, 1983, v. 17, N 4, p. 185—196.
- Reiter R. J.* The pineal gland: An intermediary between the environment and the endocrine system. — *Psychoneuroendocrinology*, 1983, v. 8, N 1, p. 31—40.
- Roberts A. B., Court D. J., Henley P. et al.* Fructosamine in diabetic pregnancy. — *Lancet*, 1983, v. 2, N 8357, p. 998—999.
- Schmidt K. J., Schmidt E., Rothenbacher G., Reiser H. H.* Krankheitsbild und Behandlung der Konnatalen Hypothyreose. — *Therapiewoche*, 1983, Bd. 33, N 44, S. 5865—5874.
- Silman R. E., Chard T. a. Boyd R. H.* Fetal endocrinology. — In: *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology*/Ed. by E. E. Philipp, J. Barnes a. M. Newton. London, 1977, p. 359—369.
- Štašek K., Veverka Z.* Radioizotopová perfúze placenty pomocí ^{113m}I . — *Ces. Gynec.*, 1985, r. 50, N 2, 1. 94—98.
- Stutte H.* Einsatzmöglichkeiten der Sonographie im Rahmen der Schilddrüsen-diagnostik. — *Therapiewoche*, 1983, Bd. 33, N 37, S. 4858—4865.
- Tchobroutsky C.* Diabète et grossesse. — *Presse Méd.* 1983, t. 2, p. 1715—1721.
- Tharandt L., Teinwein D.* Melatonin, ein Klinisch bedeutsames Hormon? — *Dtsch. med. Wschr.*, 1983, Bd. 108, N 12, S. 470—474.
- Turnbull A. C., Mitchell M. D.* Endocrine aspects of preterm labour. — In: *Pre-term Labor: Butterworths International Medical Reviews: Obstetrics and Gynecology*. V 1., 1981, p. 3—16.
- White P. C., Cibils L. A.* Clinical significance of fetal heart rate patterns during labour VIII. Breech presentations. — *J. Rep. Med.* 1984, v. 29, N 1, p. 45—51.
- Zondek L. H., Zondek T.* Fetal ovarian hilar cells and testicular Leydig cells in various complications of pregnancy. — *Biol. Neonate* (Basel), 1983, v. 45, N 1, p. 17—24.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Эндокринная функция плаценты	5
Происхождение и строение плаценты	5
Гормональная продукция плаценты	8
Эндокринные проявления плацентарной недостаточности и врачебная тактика	16
Глава 2. Гипоталамус	26
Развитие гипоталамуса в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	26
Развитие гипоталамуса в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	61
Обоснование первичной профилактики возможных морфофункциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в перинатальном периоде	77
Глава 3. Шишковидное тело	84
Глава 4. Гипофиз	94
Развитие гипофиза в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	95
Развитие гипофиза в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	109
Обоснование первичной профилактики возможных морфофункциональных нарушений гипофиза в перинатальном периоде	121
Взаимосвязь между аденогипофизом и надпочечниками в антенатальном периоде онтогенеза	122
Заболевания, связанные с поражением аденогипофиза	125
Глава 5. Щитовидная железа	128
Развитие щитовидной железы в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	128
Развитие щитовидной железы в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	145
Обоснование первичной профилактики возможных морфофункциональных нарушений щитовидной железы в перинатальном периоде	159
Заболевания, связанные с поражением щитовидной железы	161
Глава 6. Вилочковая железа (Н. Н. Шабалова)	163
Развитие вилочковой железы в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	164
Функция вилочковой железы	166
Развитие вилочковой железы в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	170

Взаимосвязь между вилочковой железой и другими эндокринными железами	173
Иммунодефицитные состояния	174
Глава 7. Надпочечники	182
Развитие надпочечников в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	182
Развитие надпочечников в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	201
Морфологическая и функциональная асимметрия коры надпочечников плода	215
Обоснование первичной профилактики возможных морфофункциональных нарушений надпочечников в перинатальном периоде	218
Приобретенная недостаточность надпочечников	225
Глава 8. Яичники	227
Морфологическое и функциональное становление яичников плода в антенатальном периоде онтогенеза	227
Функциональная дифференциация яичников плода в антенатальном периоде онтогенеза	234
Врожденные овариальные нарушения генетической этиологии	237
Развитие яичников плода в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	239
Связь функционального профиля яичников с особенностями антенатального развития ребенка	243
Глава 9. Яички	246
Развитие яичек в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	246
Развитие яичек в антенатальном периоде онтогенеза при патологическом течении беременности	256
Обоснование первичной профилактики возможных морфофункциональных нарушений яичек в перинатальном периоде	269
Мужские половые гормоны	271
Заболевания, связанные с поражением яичек	273
Глава 10. Поджелудочная железа	277
Развитие поджелудочной железы в антенатальном периоде онтогенеза при физиологическом течении беременности	277
Возрастная эволюция поджелудочной железы в постнатальном периоде	282
Эндокринная функция поджелудочной железы	283
Нарушение эндокринной функции поджелудочной железы	284
Глава 11. Связь перинатальной патологии с постнатальными эндокринными заболеваниями. Первичная профилактика заболеваний эндокринной системы	296
Зависимость состояния плода от эндокринного статуса матери	296
Адаптация к внеутробному существованию	298
Влияние перинатальных факторов на половую дифференцировку гипоталамуса	301
Суммарный эффект эндокринной патологии	303
Список рекомендуемой литературы	305

**Нина Васильевна Кобозева,
Юрий Александрович Гуркин**

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Заведующая редакцией *Р. С. Горяинова*
Редактор *О. П. Таиров*
Художественный редактор *Н. Д. Наумова*
Переплет художника *В. Т. Левченко*
Технический редактор *Л. Б. Резникова*
Корректор *Т. Н. Шлёнская*

ИБ № 3661

Сдано в набор 10.10.85. Подписано в печать. 26.03.86. М-24938. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 19,5. Усл. кр.-отт. 19,5, Уч.-изд. л. 20,0. Тираж 15 000. Заказ № 1151 Цена 1 р. 49 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Отпечатано с матриц Ленинградской типографии № 2 головного предприятия ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29 в Ленинградской типографии № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 191126, Ленинград, Социалистическая ул., 14.