



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 50566

(13) A

(51) B 6 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ЗРІЛОСТІ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

1

2

(21) 2002021170

(22) 13 02 2002

(24) 15 10 2002

(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002 р.

(72) Яковцова Антоніна Федорівна, Губіна-Вакулик
Галина Іванівна, Кихтенко Олена Валеріївна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб оцінки ступеня зрілості ендокринної системи плода і новонародженого, що включає дослідження стану ендокринних і нейроендокринних структур системи та їхніх елементів, з наступною оцінкою цих станів по бальній шкалі, який відрізняється тим, що оцінюють стан залозистої паренхіми епіфіза мозку по площі, займаної ділянками різного типу будівлі і 100% площі, займаної первинною мезенхімальною стромою та паренхімою, оцінюють у 1 бал, 100% площі, займаної псевдотрабекулярними структурами, оцінюють у 2 бали, 100% площі, займаної целлюлярними струк-

турами, оцінюють у 3 бали, обчислюють коефіцієнт зрілості за формулою

$$KЗ = \left(\frac{1}{100} M \times 1 + \frac{1}{100} Пт \times 2 + \frac{1}{100} Ц \times 3 \right) \div Г,$$

де КЗ - коефіцієнт зрілості епіфіза,

М - площа, займана первинною мезенхімальною стромою і паренхімою в %,

Пт - площа, займана структурами псевдотрабекулярного типу будівлі в %,

Ц - площа, займана структурами целлюлярного типу будівлі в %,

Г - термін гестації плоду або новонародженого в тижнях,

і якщо його значення відповідає величині $0,06 \pm 0,008$, то ступінь зрілості епіфіза відповідає терміну гестації, при більш низьких значеннях цього показника має місце уповільнення темпів внутрішньоутробного розвитку епіфіза, при більш високих, навпаки, прискорення

В сучасний період плід визнається повновласним пацієнтом, до якого можуть бути застосовні спеціальні методи діагностики, лікування і профілактики. У результаті посилення інтересу дослідників до закономірностей внутрішньоутробного розвитку плоду стали відомі істотні деталі морфофункціонального становлення нервової, ендокринної й імунної систем, що забезпечують гомеостаз плоду, при цьому виявилася їхня рання інтеграція в антенатальному періоді онтогенезу.

У постнатальний період роль ендокринної системи зводиться до регуляції процесів життєдіяльності організму. У період внутрішньоутробного розвитку ендокринна система крім функцій, що забезпечують підтримку гомеостазу, бере участь у регуляції процесів росту та дифференціювання тканин плоду.

Особливості становлення ендокринної системи в антенатальний період визначають не тільки адаптаційні реакції організму у постнатальному житті. Вони можуть лягти в основу патогенезу ендокринних захворювань дорослої людини, а також можуть позначитися на характері обмінних проце-

сів, виразності імунної відповіді, властивостях бластогенезу і, у кінцевому рахунку, на тривалості життя.

Як відомо, ендокринна система складається з двох частин: центральної, що включає нейроендокринні утворення проміжного мозку (гіпоталамус, гіпофіз, епіфіз), і периферичної, яка представлена такими залозами внутрішньої секреції, як надниркові залози, щитоподібна та парашитоподібні залози, гонади, екзокринний апарат підшлункової залози. Регуляція діяльності периферичної ланки ендокринної системи здійснюється органами, що складають центральну ланку - гіпоталамусом і гіпофізом. Епіфіз мозку здійснює функції центрального регулятора ендокринних залоз, виступаючи як тонічний інгібітор гіпофізарно-гіпоталамічної системи. У ряді випадків шишкоподібна залоза може впливати на периферичні залози внутрішньої секреції, минаючи систему гіпофіз-гіпоталамус. Епіфіз не є залозою внутрішньої секреції з односпрямованим характером дії, а виконує в організмі роль ендогенного адаптагена [Слепушкін В.Д., Пашинський В.Г. Епіфіз і адаптація

(13) A

(11) 50566

(19) UA

організму - Томськ Видавництво Томського університету, 1982 - 212 з] і неспецифічного модулятора, що здійснює "тонке" налаштування органів і тканин для роботи в режимі найбільш відповідному умовам зовнішнього і внутрішнього середовища, що постійно змінюються

Адаптаційні резерви плоду, а потім новонародженого значною мірою залежать від зрілості його ендокринної системи. Кількість методик, що дозволяють визначити ступінь зрілості тих чи інших ендокринних та нейроендокринних структур, незначна.

Відомо спосіб визначення ступеню зрілості надниркових залоз плодів та новонароджених шляхом виміру товщини їх дефінітивної (остаточної) кори [Гуїна-Вакулік Г. Патологическая анатомия эндокринных желез плода при адаптации беременной к действию отдельных средовых факторов // Дисертація на пошук вченого звання доктора медичних наук - Харків, 1994]. Установлено, що в зрілих, добре сформованих надниркових залозах товщина дефінітивної кори складає 250-450 мкм. При незначному уповільненні темпів ембріонального розвитку надниркових залоз товщина їхньої дефінітивної кори коливається в межах 150-250 мкм. При значному уповільненні темпів внутрішньоутробного розвитку надниркових залоз товщина їх дефінітивної не перевищує 100 мкм, причому в подібних випадках можливо говорити про гіпоплазію цих органів. Механізм різного ступеня розвитку надниркових залоз плодів автор методики пояснює в такий спосіб. Стресові ситуації під час вагітності стимулюють продукцію кортизола наднирковими залозами матері. Стероїди крізь плаценту проникають у кровотоки плода. Материнські гормони можуть гальмувати інкрецію плодового адренкортикотропного гормону та формування відповідних структур по осі гіпоталамус-гіпофіз-дефінітивна кора надниркових залоз.

Про ступінь зрілості нейрогіпофіза (задньої долі гіпофіза) можна судити по кількості нейросекрета, який у ньому міститься [Кобозева Н. В., Гуркін Ю. А. Перинатальная эндокринология - Москва Медицина, 1986 - 310 с]. З метою візуалізації нейросекрета, що містить вазопресин та окситоцин, гістологічні зрізи нейрогіпофізів плодів та новонароджених фарбували паральдегід-фуксином по Гоморі-Габу з дофарбленням азокармином по Гейденгайну. Кількість нейросекрета в задній долі гіпофіза оцінювалась по п'ятибальній шкалі. Авторами було встановлено, що нейросекрет починає з'являтися в нейрогіпофізі плода на 12-13 тижні гестації. У цей період його дуже мало - 0,5 бала. У 14-16 тижнів внутрішньоутробного розвитку кількість нейросекрета в нейрогіпофізі зростає до 1,0-1,5 балів. У плодів на 17-25 тижнів внутрішньоутробного розвитку зміст нейросекрета в задній долі гіпофізу складає 2,0-2,5 бали. Найбільша кількість нейросекреторної речовини (4,0-4,5 бали) міститься в нейрогіпофізі плода у терміні 26-31 тиждень. У плодів 32-37 тижнів зміст нейросекрета в задній долі гіпофіза складає 2,5-3,5 бали. У доношених плодів (38-40 тижнів) та новонароджених зміст нейросекрета оцінюється в 2,0-2,5 бали.

Авторами встановлено, що в умовах патологічного плину вагітності виявляється уповільнення

темів ембріонального розвитку нейрогіпофіза плоду, що морфологічно реалізується в зменшенні загальної кількості нейросекрета аж до повного його зникнення.

Даний спосіб оцінки ступеню зрілості ендокринної системи плодів і новонароджених до способу, що заявляється є найбільш близьким по технічній сутності та досягаемому результату, тому він обраний нами як прототип.

В основу винаходу покладено задачу розширення арсеналу засобів для оцінки ступеня зрілості ендокринної системи плодів та новонароджених шляхом оцінки ступеня зрілості епіфіза мозку.

Задача, покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі оцінки ступеня зрілості ендокринної системи плодів та новонароджених, який включає дослідження стану ендокринних і нейроендокринних структур системи та їхніх елементів з наступною оцінкою цих станів по бальній шкалі, згідно винаходу, оцінюють стан залозистої паренхіми епіфіза мозку по площі, займаної ділянками різного типу будівлі і 100% площі, займаної первинною мезенхімальною стромою та паренхімою, оцінюють у 1 бал, 100% площі, займаної псевдотрабекулярними структурами, оцінюють у 2 бали, 100% площі, займаної цетлюлярними структурами, оцінюють у 3 бали, обчислюють коефіцієнт зрілості по формулі

$$K3 = \left(\frac{1}{100} M \times 1 + \frac{1}{100} Pt \times 2 + \frac{1}{100} C \times 3 \right) - 1,$$

де K3 - коефіцієнт зрілості епіфіза,

M - площа, займана первинною мезенхімальною стромою і паренхімою в %,

Pt - площа, займана структурами псевдотрабекулярного типу будівлі в %,

C - площа, займана структурами цетлюлярного типу будівлі в %.

Г - термін гестації плоду або новонародженого в тижнях, і якщо його значення відповідає величині $0,06 \pm 0,008$, то ступінь зрілості епіфіза відповідає терміну гестації, при більш низьких значеннях цього показника має місце уповільнення темпів внутрішньоутробного розвитку епіфіза, при більш високих, навпаки, прискорення.

Відомо, що зачатки епіфіза з'являються в ембріонів людини на 6-7-й тижню внутрішньоутробного розвитку [Волкова О. В., Пекарський М. І. Ембриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека - Москва Медицина, 1976 - 413 с]. Основні етапи ембриогенезу епіфіза мозку вперше описав А. М. Хелімський [Хелімський А. М. Епіфіз - Москва Медицина, 1969 - с. 181]. Він досліджує шишкоподібні залози 24-х плодів у віці від 3-х до 10-ти місячних місяців та установив, що в епіфізі 3-місячного плоду уже виявляються мікроглія і судини. У цей період паренхіма шишкоподібної залози представлена переважно первинною ембріональною мезенхімою з наявністю безлічі епендімоподібних клітин - майбутніх пінеалокітів.

В 4,5 місяця в епіфізі плода починається і перебудова. У цитоплазмі кліток з'являються зерна темно-бурого пігменту. Петлі первинної епіфізарної паренхіми навколо ділянок первинної стріми стають більш рівномірними і тонкими. Епіфіз як би суцільно складається із розеткоподібних структур,

які нагадують залози. У 7,5 місяців шишкоподібна залоза має так називаний псевдотрабекулярний тип будівлі. З 8 місяців починається друга внутрішньоутробна перебудова епіфіза. Пінеальні клітини починають утворювати суцільні поля з численними капілярами і залоза поступово здобуває целлюлярний тип будівлі. Однак, до моменту народження II перебудова ще не завершується. Відповідно до зведень Волкової О.В. і Пекарського М.І. [Волкова О.В., Пекарський М.І. Ембриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. - Москва Медицина, 1976 - с.413] остаточно процеси II перебудови завершуються тільки наприкінці 1-го року життя.

Як видно з вище викладеного, процеси ембріональних перебудов у шишкоподібній залозі відбуваються неодноразово, тому одній залозі можна виявляти ділянки різного ступеня зрілості. Чим більший термін гестації, тим більшу питому вагу займають зрілі ділянки паренхіми. Однак, при впливі різних стресових факторів на плід процеси внутрішньоутробних переорієнтувань та рекомбінацій структурних елементів в епіфізі можуть прискорюватися чи, навпаки, сповільнюватися.

Спосіб виконують спідуючим чином. Для оцінки відповідності ступеня зрілості залозистої паренхіми епіфіза плоду та новонародженого терміну гестації використовують спеціальний коефіцієнт - коефіцієнт зрілості (КЗ).

Для розрахунку даного коефіцієнта розроблена умовна шкала. Відповідно до цієї шкали 100% площі, займаної первинною мезенхімальною строною, оцінюються в 1 бал, 100% площі, займаної структурами, що відповідають псевдотрабекулярному типу будівлі, оцінюються в 2 бали, 100% площі целлюлярного типу будівлі - у 3 бали.

Визначення площі різних ділянок будівлі роблять на серійному зрізі з максимальною площею перетину залози за допомогою окуляра із сіткою із

100 крапками. КЗ обчислюється шляхом розподілу суми балів на термін гестації даного плоду чи новонародженого, вимірюваний у тижнях. У такий спосіб формула для обчислення КЗ наступна:

$$K3 = \left(\frac{1}{100} M \times I + \frac{1}{100} Pt \times 2 + \frac{1}{100} C \times 3 \right) - 1.$$

де КЗ - коефіцієнт зрілості епіфіза,

М - площа, займана первинною мезенхімальною строною і паренхімою в %,

Пт - площа, займана структурами псевдотрабекулярного типу будівлі в %,

Ц - площа, займана структурами целлюлярного типу будівлі в %,

Г - термін гестації плоду чи новонародженого тижнями.

Емпіричним шляхом встановлено, що КЗ епіфізів плодів і новонароджених від матерів із фізіологічним плином вагтності в середньому складає $0,06 \pm 0,008$ у е, $1=2,46$, $0,01 < p < 0,02$.

Приклад розрахунку КЗ. Плід терміном гестації 27 тижнів, від матері, вагтність якої була ускладнена прееклампсією III ступеня ваги, загинув антенатально. За допомогою окуляра із сіткою із 100 крапками на серійному фізі епіфіза з максимальним перегином встановлено, що 75% площі займають ділянки псевдотрабекулярного типу будівлі, інші 25% площі відповідають целлюлярному типу.

$$K3 = \left(\frac{1}{100} 0 \times 1 + \frac{1}{100} 75 \times 2 + \frac{1}{100} 25 \times 3 \right) - 27 = (0 + 1,5 + 0,75) - 27 = 2,25 - 27 = -0,083$$

Порівнявши отриману величину із середнім значенням КЗ для плодів та новонароджених від матерів з фізіологічним плином вагтності ($0,06 \pm 0,008$), можна зробити висновок про те, що в даного плоду має місце прискорення темпів внутрішньоутробного розвитку епіфіза мозку.