

Е.В. Кихтенко

Постнатальная морфология гемато-энцефалического барьера при гипоксическом повреждении

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: интранатальная асфиксия, хроническая внутриутробная гипоксия, гемато-энцефалический барьер, новорожденный.

У новорожденных, перенесших перинатальное гипоксическое повреждение ЦНС, выявляется набухание и последующая гибель эндотелия, утолщение базальных мембран капилляров, кардио- и плазморексис астроцитов. Тяжесть и степень выраженности описанных патологических изменений зависит от времени гипоксического воздействия (анте- или интранатально), а также от срока постнатальной жизни.

Постнатальна морфологія гемато-енцефалічного бар'єра при гіпоксичному ушкодженні

О.В. Кихтенко

У новонароджених, які перенесли перинатальне гіпоксичне ушкодження ЦНС, виявляються набряк і наступна загибель ендотеліоцитів, потовщення базальних мембран капілярів, каріо- та плазморексис астроцитів. Тяжкість і ступінь виразності цих патологічних змін залежить від часу гіпоксичного ураження (анте- або інтранатально), а також від терміну постнатального життя.

Ключові слова: інтранатальна асфіксія, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гемато-енцефалічний бар'єр, новонароджений.

Патологія. – 2012. – №3 (26). – С. 28–30

Postnatal morphology of hematoencephalic barrier in hypoxic lesion

E.V. Kikhtenko

In infants with perinatal hypoxic lesion of the central nervous system swelling and death of the endothelium, thickening of the capillary basement membranes, karyorrhexis and plasmorrhexis of astrocytes are observed. The severity and degree of pathological changes depends on the time of hypoxic exposure (antenatal or intrapartum period) and the term of postnatal life.

Key words: intranatal asphyxia, chronic intrauterine hypoxia, blood-brain barrier, newborn.

Pathologia. 2012; №3 (26): 28–30

Изучение клеточных и тканевых механизмов перинатального становления центральной нервной системы (ЦНС) как в норме, так и при воздействии различных экзо- и эндогенных патологических факторов относится к наиболее актуальным задачам современной биологии и медицины. В перинатальном периоде онтогенеза не только формируются основные структурно-функциональные характеристики дегенеративного головного мозга, но и могут закладываться основы различных патологических состояний и невропсихических заболеваний [1]. Большинство механизмов и структурные проявления этих нарушений до настоящего времени практически не известны.

В современной перинатологии различные гипоксические состояния занимают центральное место. Частота их возникновения очень велика, по данным различных авторов колеблется в интервале 40–70% [1,2]. Сведения о морфологических проявлениях повреждения гемато-энцефалического барьера в результате патологического воздействия гипоксии в современной научной литературе скудны и не систематизированы.

Цель работы

Изучение патологоанатомических изменений гемато-энцефалического барьера новорожденных при повреж-

дающем воздействии острой анте- или интранатальной асфиксии и хронической внутриутробной гипоксии.

Материалы и методы исследования

Стандартное морфологическое исследование с использованием световой оптики проведено на 48 случаях аутопсий новорожденных сроком гестации 36–40 недель, погибших постнатально (в течение первых 3 суток постнатального онтогенеза) в остром периоде ишемически-гипоксической энцефалопатии, развившейся вследствие анте-, интранатально перенесенной асфиксии.

Все они разделены на две группы. Выделено 30 новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и погибших от анте-, интранатальной асфиксии. Причинами хронической внутриутробной гипоксии плода чаще были плацентарные факторы: воспалительные процессы (плацентит) и нарушения эмбриогенеза плаценты (патологическая незрелость), обуславливающие фето-плацентарную недостаточность. На втором месте по частоте встречаемости – материнские факторы: генитальная (гестоз, анемия) и экстрагенитальная (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, изоиммунная несовместимость, сифилис, хронический алкоголизм) патология.

Кроме этого обследованы 18 новорожденных, вы-

ношенных в условиях физиологически протекавшей беременности и погибших в сроке гестации 36–40 недель по причине ишемически-гипоксической энцефалопатии, развившейся после перенесенной асфиксии.

Причиной ante-, интранатальной асфиксии во всех исследуемых случаях было острое нарушение маточно-плацентарного или пуповинного кровообращения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбоз пуповинных сосудов, тугое обвитие пуповины вокруг шейки плода), а также затяжные роды, обусловленные слабостью родовой деятельности матери.

Для морфологического исследования во время аутопсии у плодов и новорожденных брали кусочки головного мозга в зоне расположения глиального паравентрикулярного матрикса (стенка боковых желудочков). Эта зона головного мозга новорожденного весьма чувствительна к воздействию гипоксии [3,4], что и обусловило выбор. Материал фиксировали в растворе нейтрального формалина, после чего подвергали стандартной парафиновой проводке. Из приготовленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, PAS-реакцией (для верификации базальных мембран).

После обзорной микроскопии определяли среднюю толщину базальных мембран [5]. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-soft и Microsoft-Excel. Полученный цифровой массив данных подвергали статистической обработке с использованием формул вариационного и альтернативного анализа [6,7].

В силу объективных трудностей, существующих при заборе материала для электронной микроскопии, это исследование проведено на 7 случаях аутопсии новорожденных, погибших от ante-, интранатального гипоксического повреждения центральной нервной системы. При этом двое новорожденных выношены в условиях физиологически протекавшей беременности, пятеро – в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Однако количество исследованных позволяет считать данную выборку статистически достоверной.

Материал для ультрамикроскопического исследования обрабатывали согласно стандартным электронномикроскопическим методикам [8]. Кусочки головного мозга сначала выдерживали в глутаральдегидном фиксаторе по Карновскому, потом фиксировали в 1% растворе тетраоксида осмия по Палладе. После обезвоживания в этаноле возрастающей концентрации материал заливали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) и полимеризовали 36 часов при температуре 56°C .

Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» (Украина), контрастировали в насыщенном растворе уранил ацетата и цитрате свинца по Рейнальдсу, а затем анализировали на электронном микроскопе EM-125 (Сумское ПО «Электрон», Украина).

Результаты и их обсуждение

У новорожденных, выношенных в условиях физиологически протекавшей беременности, на 1 минуте жизни при оценке по шкале Апгар средний балл составил $2,7 \pm 0,09$, на 5 – $3,9 \pm 0,12$ балла, что соответствует церебральной ишемии III (тяжелой) степени [9]. Продолжительность жизни у таких новорожденных колебалась от 10 минут до 2 суток 6 часов и в среднем составила 2 суток 22 минуты. У новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии, на 1 минуте жизни при оценке по шкале Апгар средний балл составил $2,3 \pm 0,07$, на 5 – $3,7 \pm 0,15$ балла. Продолжительность жизни колебалась от 80 минут до 3 суток и в среднем составила 24 часа.

При обзорном микроскопическом исследовании препаратов головного мозга новорожденных, выношенных в условиях нормально протекавшей беременности, определяются выраженный венозный застой, стазы, периваскулярные кровоизлияния. Во всех исследуемых наблюдениях выявляются признаки повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера в виде вазогенного отека. Морфологически вазогенный отек в головном мозге исследуемых новорожденных выглядит как скопление отечной жидкости в периваскулярном пространстве. Отечный экстравазат зачастую вызывает отрыв капиллярной стенки от прилежащих тканей, смещение и сдавление капилляра. Определяются также участки с запустеванием микроциркуляторного русла. Сосуды микроциркуляторного русла тонкостенные. Базальная мембрана на всем протяжении плотная, структурированная, одинаковой толщины.

Астроциты в данной группе наблюдения также местами выглядят поврежденными. При электронномикроскопическом исследовании ядра астоцитов уменьшены в размерах, уплотнены (кариопикноз); в их цитоплазме выявляются набухшие митохондрии с частично разрушенными криптами, единичные аутофагосомы. В некоторых случаях верифицировать цитоплазматические ультраструктуры не представляется возможным из-за выраженных процессов деструкции последних.

При обзорной микроскопии препаратов головного мозга новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии, также определяется венозное полнокровие и периваскулярные кровоизлияния. Кроме того, во всех случаях обнаружены признаки повреждения гемато-энцефалического барьера и выраженный вазогенный отек со скоплением отечного экстравазата в периваскулярной зоне. Выявляются участки с запустеванием микроциркуляторного русла. В некоторых полях зрения обнаруживаются капилляры с поврежденной эндотелиальной выстилкой, где эндотелиальные клетки выглядят набухшими, с обилием мелких вакуолей в цитоплазме, с разрушенными внутриклеточными органеллами. В тех местах, где эндотелиоциты отсутствуют, пристеночно выявляются скопления тромбоцитов. Базальные мембраны большинства капилляров неравномерно утолщенные, разволокненные, рыхлые.

В астроцитах, как и в предыдущей группе наблюдения, выявляются признаки кариопикноза, карио- и плазморексиса. Однако в цитоплазме астроцитарных клеток обнаруживается гораздо большее количество аутофагосом. Кроме того, электронномикроскопически регистрируют признаки повышенной фагоцитарной активности в микроглиоцитах. Описанные изменения свидетельствуют, что процессы аутофагоцитоза и фагоцитоза в клетках глии в данной исследуемой группе новорожденных начались задолго до воздействия анте-, интранатальной асфиксии и, вероятнее всего, являются преимущественно следствием повреждающего воздействия хронической внутриутробной гипоксии.

В единичных наблюдениях в просвете капилляров обнаруживаются фибринные микротромбы, причем зачастую уже организованные, с признаками ревазуляризации.

Слой нормальных эндотелиальных клеток служит тромборезистентной поверхностью, которая препятствует прилипанию лейкоцитов и тромбоцитов и активации внутренней и внешней антикоагуляционных систем. По данным специализированной литературы [10], аноксия приводит к некрозу одних, активации механизмов апоптоза в других, глубокой перестройке цитоскелета и метаболизма в третьих эндотелиальных клетках, значительно искажая все функции эндотелиальной выстилки. При выявленном характере поражения сосудистой стенки утрачиваются функции эндотелиоцитов, обнажается субэндотелиальный слой, оголяются коллагеновые волокна базальной мембраны, активируется фактор Хагемана. Все это приводит к тому, что пораженный участок сосудистой стенки теряет свою антитромбогенную активность и притягивает тромбоциты. Именно этим объясняется обнаружение фибриновых организованных, а местами и ревазуляризованных микротромбов в просвете части капилляров.

Выводы

Повреждающее воздействие острой анте-, интранатальной гипоксии в компонентах гемато-энцефалического барьера новорожденных реализуется набуханием эндо-

телиоцитов с последующей их гибелью, повреждением внутриклеточных органелл астроцитов с последующим карио- и плазморексисом последних.

При хронической внутриутробной гипоксии антенатально повреждается эндотелиальная выстилка сосудов микроциркуляторного русла головного мозга плода, что приводит к тромбообразованию. В дальнейшем тромбы организуются и даже ревазуляризуются.

Кроме этого, у новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии, регистрируются более выраженные признаки аутофагоцитоза в астроцитах, обнаруживаются явления активного фагоцитоза в микроглиоцитах, что свидетельствует о внутриутробном повреждении глии.

Список литературы

1. *Отеллин В.А.* Повреждающие воздействия в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие головного мозга и поведенческие реакции после рождения / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, О.Г. Гилерович [и др.] // Вестник РАМН. – 2002. – №12. – С. 32–35.
2. *Ивановская Т.Е.* Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей. Т. 1 / Т.Е. Ивановская, Л.В. Леонова. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.
3. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Т. 1 / Шабалов Н.П. – Москва: МЕДпресс-инфо, 2006. – 607 с.
4. *Шабалов Н.П.* Педиатрия / Шабалов Н.П. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 895 с.
5. *Автандилов Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 2002. – 240 с.
6. *Райскине М.Е.* Статистическая обработка медицинских данных / М.Е. Райскине, Д.М. Акялене. – Вильнюс: Моклас, 1989. – 101 с.
7. *Сергиенко В.И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.
8. *Harris J.R.* Electron Microscopy in Biology. A Practical Approach. / Ed. by Harris J.R. – Oxford University Press, 1991. P. 308.
9. *Семченко В.В.* Постаноксическая энцефалопатия / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Г.В. Алексеева. – Омск: Омская областная типография, 1999. – 446 с.
10. *Золотокрылина Е.С.* Постренимационная болезнь: этиология, патогенез, клиника, лечение / Е. С. Золотокрылина // Реаниматология и интенсивная терапия. – 1999 – №1. – С. 8–18.

Сведения об авторе:

Кихтенко Е.В., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии ХНМУ.

Надійшла в редакцію 25.09.2012 р.