

3. Здор В.В., Маркелова Е.В., Олексенко О.М. Нарушение цитокиновой регуляции и морфологические изменения щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе у крыс Вистар. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012;8(2):3942.

УДК: 9437527-103:03.06

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исмоилов Ортик Исмоилович <https://orcid.org/0000-0002-7970-8073>
Коржавов Шерали Облакулович <https://orcid.org/0000-0003-3738-0505>

*Самарканский государственный медицинский университет
Кафедра "Анатомии человека"*

Резюме.

Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у 36 доношенных новорожденных, которые погибли на 2-5 день жизни. В основную группу вошли 16 новорожденных, у которых серологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции диагностирована внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. У детей этой группы выявлялись церебральная ишемия средней и тяжелой степени, субарахноидальные и перивентрикулярные геморрагии, а также маркеры локальной и генерализованной форм врожденной инфекции. Группа сравнения была представлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. При описании неонатального тимуса обращалось внимание на следующие его особенности: общий план строения; структурные изменения капсулы железы; строение коркового и мозгового вещества; нарушение рыхлой волокнистой соединительной ткани и кровеносных сосудов органа. Установлено, что строение вилочковой железы в основной группе отличалось от такового в группе сравнения, прежде всего преобладанием новорожденных с увеличением и уменьшением массы органа. При росте массы тимуса нередко обнаруживались подкапсульные кровоизлияния, снижалась четкость границ или полностью стиралась граница между корковым и мозговым

веществом, часто выявлялись участки делимфатизации коры, тельца Гассалья, заполненные детритом.

Ключевые слова: вилочковая железа, доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

TUG'MA YUQUMLI KASALLIKLAR BILAN TUG'ILGAN CHAQALOQLAR AYRISIMON BEZINING MORFOLOGIK TUZILISHI

Ismoilov Ortiq Ismoilovich <https://orcid.org/0000-0002-7970-8073>
Korjavov Sherali Oblakulovich <https://orcid.org/0000-0003-3738-0505>

Samarqand davlat tibbiyot universiteti
"Odam anatomiyasi" kafedrası

Rezyume.

Ishning maqsadi 2-5 kuni halok bo'lgan 36 nafar yangi yetilib tug'ilgan chaqaloq ayrisimon bezining morfologik tuzilmasini o'rganish bo'ldi. Asosiy guruhga serologik usulda va polimeraz zanjir reaksiyasi yordamida intromegalovirus infeksiyasi tashxisi qo'yilgan 16 ta yangi tug'ilgan chaqaloq kirdi. Ushbu guruhdagi bolalarda o'rta va og'ir darajadagi tserebral ishemiya, subaraxnoidal va periventrikulyar gemorragiyalar, shuningdek tug'ilgan infeksiyaning mahalliy va generallashtirilgan shaklidagi markerlari aniqlandi. Taqqoslash guruhi 20 ta yangi tug'ilgan chaqaloqlar tomonidan homiladorlik davrida o'rtacha og'ir va og'ir somatik va akusherlik patologiyasi bo'lgan antenatal ontogenez, murakkab bo'lmagan o'tkir respirator va herpesvirus infeksiyalari bilan kasallangan. Ularning o'limiga tug'ruqdagi jarohatlar, intranatal va postnatal gipoksiya sabab bo'lgan. Neonatal timusni ta'riflashda uning quyidagi xususiyatlariga e'tibor qaratildi: umumiy tuzilishning ahamiyati; bezlar kapsulasining tarkibiy o'zgarishlari; po'stloq va mag'iz moddasining tuzilishi; targ'il tanali biriktiruvchi to'qimasi va qon tamirlarining buzilishi. Belgilanishicha, asosiy guruhdagi shancha bezi qurilishi solishtirish guruhidagi shundan, avvalo, yangi tug'ilgan nufuzlarning ustuvorligi va organning massasining ko'payishi bilan farq qilgan. Timus massasi ko'payib borganda ko'pincha qon tomirlari aniqlanib, chegaralar aniqligi pasayib ketgan yoki kork va miya moddalari o'rtasidagi chegara butunlay yuvilgan, ko'pincha Gassal tanachalarning dentrit bilan to'ldirilgan delimfatizatsiya uchastkalari aniqlangan.

Kalit so'zlar: ayrisimon bez, yangi tug'ilgan chaqaloqlar, tug'ma sitomegalovirus infeksiyasi.

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THYMUS GLAND IN NEWBORNS WITH CONGENITAL INFECTIOUS DISEASES

Ismoilov Ortik Ismoilovich

<https://orcid.org/0000-0002-7970-8073>

Khusanov Korzhavov Sherali Oblakulovich

<https://orcid.org/0000-0003-3738-0505>

Samarkand State Medical University

Department of Human Anatomy

Rezume

The aim of the work was to study the morphological structure of the thymus gland in 36 full-term newborns who died at the 2-5 day of life. The main group included 16 newborns who were diagnosed with intrauterine cytomegalovirus infection by the serological method and polymerase chain reaction. Cerebral ischemia of moderate and severe degree, subarachnoid and periventricular hemorrhages, as well as markers of local and generalized forms of congenital infection were revealed in children of this group. The comparison group was represented by 20 newborns with antenatal ontogenesis, uncomplicated by acute respiratory and herpesvirus infections, moderate and severe somatic and obstetric pathology in their mothers during pregnancy. The cause of their death was birth trauma, intranatal and postnatal hypoxia. In the description of the neonatal thymus, attention was paid to the following features: the general plan of the structure; structural changes in the capsule of the gland; the structure of the cortical and brain matter; violation of loose fibrous connective tissue and blood vessels of the organ. It was found out that the structure of the thymus gland in the main group was different from that in the comparison group, especially a predominance of neonates with increase and decrease in the organ mass. With the growth of the mass of the thymus there was frequently revealed sub capsular hemorrhage; the sharpness of borders decreased or completely disappeared between cortical and medullary substance; the areas of crust delymphatisation, Hassall's corpuscles filled with detritus were often identified.

Key words: thymus gland, full-term newborns, congenital cytomegalovirus infection.

Актуальность. Вилочковая железа у новорожденных принимает активное участие в формировании их иммунологической резистентности [1, 3, 4]. Несмотря на известную роль герпесвирусной инфекции в нарушении морфологии тимуса [2], до настоящего времени не установлен характер его структурных изменений при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования. Изучалось морфологическое строение вилочковой железы у 36 погибших доношенных новорожденных при различных условиях внутриутробного развития. Основную группу составили 16 новорожденных, у которых отмечалась церебральная ишемия средней и тяжелой степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром, псевдокисты сосудистого сплетения, субэпендимальные и субарахноидальные кровоизлияния, моноцитоз, везикулез, пневмония, гепатит и менингоэнцефалит. Развитие антенатальной вирусной агрессии происходило на фоне хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности и воспаления в провизорном органе (фуникулит, хориоамнионит, децидуит). Группа сравнения была представлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. Все дети в исследуемых группах погибли на 2-5 день после рождения.

Верификация врожденной вирусной инфекции проводилась с помощью выявления антител IgM к ЦМВ, четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ в парах мать–новорожденный, а также ДНК-возбудителя в пуповинной крови, носоглоточном аспирате и в цереброспинальной жидкости. При аутопсии осуществляли забор участков тимуса, которые фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезвоживались в спиртах и заливались в парафин. Общий план строения органа изучали на гистологических срезах толщиной 5-7 мкм, после окрашивания гематоксилином Бемера-эозином. Для выявления коллагеновых волокон использовалась окраска по методу ван Гизона. При сравнении частоты альтернативного распределения признаков использовали точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение.

Морфологическая картина вилочковой железы у погибших основной группы отличалась от таковой в группе сравнения более выраженными альтеративными и дисциркуляторными изменениями. У детей, антенатально инфицированных вирусом цитомегалии, статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировалось увеличение массы органа, мелкие дольки, гемorragии под капсулой

органа, значительные отечно-дистрофические изменения междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также соединительнотканного каркаса кровеносных сосудов. Возрастала частота ($p < 0,05$) визуализации резко выраженного полнокровия, отека эндотелиоцитов, а также десквамации клеток эндотелия в просвет сосудов. Только у новорожденных основной группы обнаруживали тимус, масса которого составляла менее 6 граммов. Данные работы свидетельствуют о том, что в вилочковой железе у погибших основной группы чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) наблюдалось снижение четкости границ и отсутствие границы между корковым и мозговым веществом, участки делимфатизации (рис. 4), мелкие тельца Гассалья (рис. 5), а также их дегенеративные формы, в центральной части которых обнаруживались эозинофильные массы, разрушенные ядра клеток и соли кальция.

Только у детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, выявлялись кровоизлияния в полость телец Гассалья. Частой морфологической находкой являлись участки скопления лимфоцитов в капсуле (рис. 1) и междольковой соединительной ткани, а также увеличение коллагеновых волокон в рыхлой волокнистой соединительной ткани между дольками тимуса.

При массе тимуса более 14 граммов под капсулой органа часто выявлялись мелкие геморрагии, стирались или отсутствовали границы между корковым и мозговым веществом, снижалось количество лимфоидных элементов, возрастала частота их деструктивных изменений, обнаруживались тельца Гассалья, в центральной части которых определялись фрагменты ядер и соли кальция, отек соединительной ткани и резко выраженное полнокровие. Во внутриорганных венах и артериях преобладали крупные эндотелиоциты, а также десквамация эндотелиальных клеток в просвет кровеносных сосудов. В вилочковой железе массой менее 6 граммов четко визуализировались мелкие дольки, обилие коллагеновых волокон в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани и скопления лимфоцитов, снижение количества лимфоцитов в корковом веществе, а также мелкие тельца Гассалья.

Показано, что внутриутробный стресс, в том числе и обусловленный хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, сопровождается повышением уровня кортизола в пуповинной крови [5, 10], а также развитием тимомегалии с акцидентальной трансформацией железы [3].

Обострение ЦМВИ у матерей в период беременности может

индуцировать активацию системного воспалительного ответа у их потомства. Так, при генерализованной инфекции (сепсис) у новорожденных часто диагностируется акцидентальная инволюция вилочковой железы, которая проявляется картиной «звездного неба», в результате апоптоза и убыли лимфоцитов в корковом слое железы, увеличением телец Гассалья, среди которых встречаются морфологические формы с дезорганизацией, некротическими изменениями и кальцификацией. Длительное течение внутриутробной инфекции сопровождается снижением содержания лимфоцитов в корковом веществе и площади долек, конденсацией и дегенеративными изменениями телец Гассалья [6]. Таким образом, в патогенезе нарушения структурно-функционального состояния вилочковой железы важная роль отводится активации системного воспаления и развитию плацентита у их матерей в период беременности [7, 9], цитодеструктивному и токсическому влиянию ДНК вирусов на стероидогенез в гранулоцитах коры надпочечников [2], антигенной стимуляции [3], а также дисциркуляторным процессам в головном мозге и поражению диэнцефальной области, участвующих в регуляции синтеза гормонов в коре супраренальных желез [8]. Известно, что наиболее интенсивный рост вилочковой железы наблюдается у внутриутробного плода на 22-24 неделях гестации [1]. Поэтому врожденная ЦМВИ может не только стимулировать рост вилочковой железы, но и угнетать её развитие на фоне прямого контакта возбудителей с эпителиальными и соединительнотканными элементами органа иммунопоза, более высоких показателей кортизола, эндотоксикоза и цитокинемии [5, 7, 8].

Вышеуказанные морфологические изменения тимуса у доношенных с врожденной ЦМВИ могут снижать их иммунологическую резистентность и адаптационные реакции в постнатальном онтогенезе.

Выводы. У погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ в сопоставлении с детьми аналогичного возраста группы сравнения чаще наблюдается увеличение массы тимуса. Только на фоне данной антенатальной вирусной агрессии встречаются новорожденные с малой массой органа иммунопоза. Особенности роста вилочковой железы у новорожденных могут быть обусловлены различной степенью выраженности цитодеструктивного влияния возбудителя, нарушения стероидогенеза и «поломки» основных звеньев регуляции системы «кора фетальных надпочечников – тимус».

В вилочковой железе у доношенных новорожденных с

врожденной ЦМВИ, в отличие от органа иммунопоза у детей с онтогенезом, неосложненным острыми инфекционными и обострением хронических соматических заболеваний у их матерей в период гестации, часто встречается отек и повышение извитости коллагеновых волокон междольковой рыхлой соединительной ткани, резко выраженное полнокровие, отек эндотелиоцитов и их десквамация в просвет кровеносных сосудов. Это позволяет утверждать о нарушении обменно-трофической функции соединительной ткани и кровеносных сосудов, что затрудняет процесс доставки метаболитов к тимоцитам, усложняет процесс регуляции их роста и дифференцировки, а также межклеточную кооперацию.

При снижении массы тимуса у антенатально инфицированных вирусом цитомегалии доношенных новорожденных, в сопоставлении с таковым у детей группы сравнения, возрастает число мелких долек, избыточное коллагенообразование и скопление лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, количество мелких единичных телец Гассала в корковом веществе. В перестройке морфологического строения железы, по видимому, важную роль играет прямое и продолжительное опосредованное негативное влияние возбудителя инфекции на формирование её коркового и мозгового вещества.

Увеличение массы вилочковой железы у доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ, в сравнении с органом иммунопоза детей аналогичного срока гестации, в антенатальном онтогенезе которых отсутствуют вирусные инфекции, среднетяжелая и тяжелая соматическая и акушерская патология у их матерей во время беременности, сопровождается мелкими кровоизлияниями под капсулой органа, снижением четкости или исчезновением границ между корковым и мозговым веществом, появлением участков делимфатизации, преобладанием деструктивных форм телец Гассала, альтеративных изменений тимоцитов, отеком, полнокровием и патологическими изменениями эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов. Нарушения структурной организации тимуса можно объяснить прогрессирующим угнетением стероидогенеза в фетальных надпочечниках в результате частого истончения коры и появления в ней аденоматозноподобных структур – маркеров более низкой гормональной активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после острой респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т.54, Вып.3.С.12–18.
2. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №4. С.47–49.
3. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Алиева А.А., Куц А.А., Парсегова Т.С., Фомина В.Л., Коноплева Т.Н. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсии и вирусологических исследований // Детские инфекции. 2011. Т.10, №2. С.8–14.
4. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: руководство для врачей. Т.2 / под ред. Т.Е. Ивановской, Б.С.Гусман. М.: Медицина, 2011. 288 с.
5. Рец Ю.В. Прогностическое значение регуляторных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод в исходе беременности и родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т.7, №2. С.18–24.
6. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Системный воспалительный ответ новорожденных // Архив патологии. Приложение. Сепсис новорожденных. 2004. С.15–20.
7. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №6. С.13–19.
8. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №3. С.117–120.
9. Цинзерлинг А.В., Глуховец Н.Г. Проведение расширенных патологоанатомических исследований плодов и последов при поздних самопроизвольных выкидышах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т.39, №2. С.8–10.