

Морфологическое Строение Вилочковой Железы У Новорожденных С Врожденной Различной Вирусной Инфекцией

Коржавов Шерали Облаклович, Юсупов Мирза Муродович

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация: 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 Гассала, заполненные детритом. Возрастал отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, отмечалось полнокровие, отек эндотелия и его десквамация в просвет кровеносных сосудов. Четко визуализировались скопления лимфоцитов в меж-дольковой соединительной ткани. В случае снижения массы органа чаще регистрировались мелкие дольки, избыточное образование коллагеновых волокон в междольковой соединительной ткани, убыль лимфоцитов в корковом веществе и мелкие тельца Гассала. Стимуляция роста тимуса может быть связана с прямым цитодеструктивным влиянием вируса и внутриутробного стресса, приводящего к падению содержания кортизола. В угнетении роста органа иммунопоза важную роль играет длительная антенатальная антигенная стимуляция, более высокий уровень кортизола на фоне прогрессирующих альтеративных процессов в гландулоцитах коры супраренальных желез плода.

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

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, обезжировались 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, геморрагии под капсулой органа, значительные отечно-дистрофические изменения междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также соединительнотканного каркаса кровеносных сосудов (табл. 1, рис.). 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 (табл. 1).

Данные таблицы 2 и представленные рисунки 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 Гассала (рис. 5), а также их дегенеративные формы, в центральной части которых обнаруживались эозинофильные массы, разрушенные ядра клеток и соли кальция (рис. 6).

Только у детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, выявлялись кровоизлияния в полость телец Гассала. Частой морфологической находкой являлись участки скопления лимфоцитов в капсуле (рис. 1) и междольковой соединительной ткани (рис. 3), а также увеличение коллагеновых волокон в рыхлой волокнистой соединительной ткани между дольками тимуса (рис. 2).

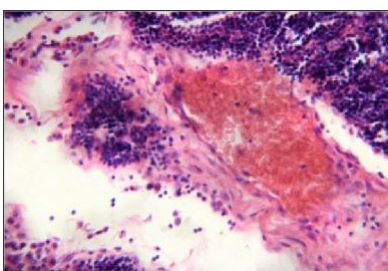
При массе тимуса более 14 граммов под капсулой органа часто выявлялись мелкие геморрагии, стирались или отсутствовали границы между корковым и мозговым веществом,

снижалось количество лимфоидных элементов, возрастала частота их деструктивных изменений, обнаруживались тельца Гассала, 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 Гассала.

Таблица -1. Морфологическое строение вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

| Показатели | Исследуемые группы | | рф |
|---|--------------------|-----------------|-------|
| | Сравнения (n=20) | Основная (n=16) | |
| Увеличение массы органа | 2 | 9 | <0,05 |
| Снижение массы органа | - | 5 | - |
| Мелкие дольки | 1 | 8 | <0,05 |
| Подкапсульные кровоизлияния | 3 | 12 | <0,05 |
| Резко выраженный отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани | 2 | 9 | <0,05 |
| Скопления лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани | 4 | 13 | <0,05 |
| Мелкие кровоизлияния в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани | 6 | 7 | >0,05 |
| Резко выраженный отек периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани | 5 | 8 | >0,05 |
| Резко выраженное полнокровие сосудов | 1 | 9 | <0,05 |
| Выраженный отек эндотелия | 4 | 14 | <0,05 |
| Значительная десквамация эндотелиоцитов | 3 | 12 | <0,05 |

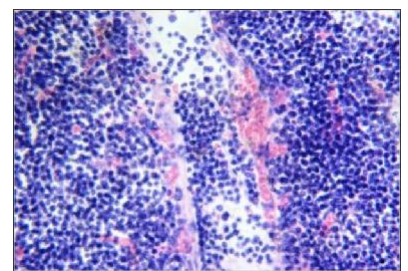
Примечание: здесь и далее рф – степень достоверности различия между группами.



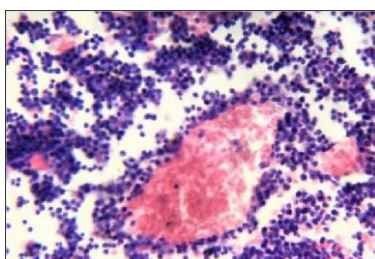
1



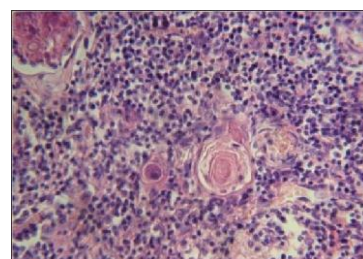
2



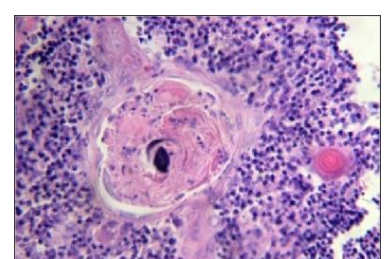
3



4



5



6

Рисунок 1-6. Вилочковая железа новорожденного с врожденной ЦМВИ, 5 дней. IgM к ЦМВ, ДНК+ к ЦМВ. Окраска гематоксилином-эозином. Ок. 10. Об. 40.

1. На фоне полнокровия сосудов и кровоизлияния в капсуле железы выявляются крупные скопления лимфоцитов.
2. В междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани обнаруживается избыточное количество коллагеновых волокон (окраска по ван Гизону).
3. Выселение лимфоцитов в междольковую рыхлую соединительную ткань на фоне полнокровия сосудов.
4. На фоне участков делимфатизации, резко выраженного полнокровия и расширения сосудов встречаются очаговые кровоизлияния.
5. В корковом веществе среди лимфоцитов и единичных телец Гассалья определяются клетки с округлым, крупным гиперхромным ядром, окруженным ободком эозинофильной цитоплазмы.
6. В мозговом веществе выявляются мелкие тельца Гассалья с гомогенным эозинофильным содержимым, а также крупные тельца Гассалья с деструктивно-измененными клетками и кальцификацией.

Таблица-2. Состояние коркового и мозгового вещества вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

| Показатели | Исследуемые группы | | рф |
|--|--------------------|-----------------|-------|
| | Сравнения (n=20) | Основная (n=16) | |
| Снижение четкости границ между корковым и мозговым веществом | 2 | 9 | <0,05 |
| Отсутствие границы между корковым и мозговым веществом | 1 | 7 | >0,05 |
| Резко выраженная делимфатизация коркового вещества | 1 | 8 | <0,05 |
| Мелкие тельца Гассалья | 1 | 9 | <0,05 |
| Крупные тельца Гассалья | 5 | 6 | >0,05 |
| Дегенеративные формы телец Гассалья | 2 | 10 | <0,05 |
| Кровоизлияния в тельца Гассалья | - | 4 | - |
| Мелкие кровоизлияния в корковом веществе | 3 | 7 | >0,05 |

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 гландулоцитах 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 иммунопоэза, 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 иммунопоэза. 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 иммунопоэза 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, повидимому, 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 иммунопоэза 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

1. Ахмедова С. М. и др. Антропометрические показатели физического развития у детей до 5 лет в самаркандской области //Scientific research in xxi century. – 2020. – С. 250-258.
2. Коржавов Ш. О. и др. Скрининговая оценка протекторных свойств лекарственных препаратов при воздействии ультрафиолета на кожу крыс //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – №. 2. – С. 43-45.
3. Коржавов Ш. О. и др. Роль латинского языка в медицине и в современном мире //International Scientific and Practical Conference World science. ROST. – 2017. – Т. 5. – №. 6. – С. 40-42.
4. Коржавов Ш. и др. Антропометрические и физиологические особенности вилочковой железы у новорожденных и детей раннего возраста (Обзор литературы) //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 118-130.
5. Коржавов Ш. О., Исмоилов О. И., Султанбаев Ш. А. Морфологическое Строение Вилочковой Железы У Новорожденных С Врожденной Различной Вирусной Инфекцией //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 5. – С. 527-534.
6. Коржавов Ш. О. и др. Морфологическая И Анатоми-Гистологическая Особенность Тимуса У Детей В Периода Новорожденности //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Т. 4. – №. 5. – С. 602-605.
7. Патологическая анатомия болезней плода и ре- бенка: руководство для врачей. Т.2 / под ред. Т.Е. Ивановской, Б.С.Гусман. М.: Медицина, 1981. 288 с.
8. Рец Ю.В. Прогностическое значение регулятор- ных 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.
9. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Систем- ный воспалительный ответ новорожденных // Архив патологии. Приложение. Сепсис новорожденных. 2004. С.15–20.
10. 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.
11. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневосточный медицинский журнал. 2000. №3. С.117–120.
12. Хусанов Э. У. и др. Влияние клеточных препаратов пуповинной крови на морфологию кожи //International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. – 2019. – С. 383-395.
13. Francisco R.P., Miyadahia S., Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end- diastolic velocity in the umbilical arteries // Obstet. Gynecol. 2006. Vol.107, №5. P.1042–1048.
14. Kosheleva N.G., Zubzhitskaya L.B. Pregnancy out- comes, immunomorphologic condition of placenta after ARV infection of pregnant woman. Prevention. Treatment. Journal of obstetrics and women's diseases 2005; 54(3):12–18 (in Russian).
15. Lutsenko M.T., Andriyevskaia I.A., Dovzhikova I.V. Morphofunctional characteristics of the fetoplacental com- plex in pregnant women with an exacerbation of herpes virus infection and pathomorphological changes in fetal organs. Arkhiv patologii 2010; 72(4):47–49 (in Russian).