

УДК (612.438:616-053.31)616-073.43]578.825.12

DOI: 10.12737/article_59361007ef7f24.75770201

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**И.Н.Гориков, М.Т.Луценко***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучались органомерические параметры вилочковой железы у 156 доношенных новорожденных. Обследованные пациенты были разделены на 5 групп. Первую группу (контрольную) составили 30 новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. Вторая группа (сравнения) была представлена 30 новорожденными от матерей с латентной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), диагностированной в первом триместре гестации. В третью группу (основную) вошли 33 ребенка, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400 без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:400). В четвертой группе находились 32 новорожденных от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400 с четырехкратным ростом титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800). Пятая группа была представлена 31 ребенком от матерей, перенесших реактивацию хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400, рост титров антител IgG к ЦМВ в четыре раза 1:400-1:1600) в первом триместре гестации. При сопоставлении показателей длины, ширины, передне-заднего размера, массы, объема тимуса и отношения масса органа к массе тела новорожденного в первой, второй, третьей и четвертой группах нами не выявлялись достоверные различия вышеуказанных показателей. В пятой группе по сравнению с первой уменьшалась длина тимуса ($3,7 \pm 0,12$ и $4,1 \pm 0,08$ см, соответственно, $p < 0,01$), масса органа ($8,6 \pm 0,43$ и $10,0 \pm 0,35$ г, соответственно, $p < 0,05$) и его объем ($6,2 \pm 0,31$ и $7,2 \pm 0,24$ см³, соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, у доношенных новорожденных, которые развивались на фоне реактивации хронической ЦМВИ с высокими титрами противовирусных антител IgG к ЦМВ у их матерей на ранних сроках гестации, наблюдается угнетение роста вилочковой железы, обусловленное нарушением механизмов регуляции её органогенеза.

Ключевые слова: вилочковая железа, доношенные новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, титры противовирусных антител, первый триместр беременности.

SUMMARY**ULTRASOUND CHARACTERISTIC OF THE THYMUS GLAND IN FULL-TERM NEWBORNS****FROM MOTHERS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****I.N.Gorikov, M.T.Lutsenko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Organometric parameters of the thymus gland in 156 full-term newborns were studied. The patients under examination were divided into 5 groups. The first group (control) included 30 newborns from mothers with physiological course of pregnancy. The second group (comparison) had 30 newborns from mothers with latent cytomegalovirus infection (CMVI) diagnosed in the first trimester of gestation. The third group (main) consisted of 33 children whose mothers suffered reactivation of chronic CMVI (IgM antibodies to CMVI were 1:200 and 1:400 without 4 times growth of IgG antibody titers to CMV 1:200-1:400). In the fourth group there were 32 newborns from mothers with reactivation of chronic CMVI (IgM antibodies to CMVI were 1:200 and 1:400 with 4 times growth of IgG antibody titers to CMV 1:200-1:800). The fifth group included 31 babies from mothers who suffered reactivation of chronic CMVI (IgM antibodies to CMVI were 1:200 and 1:400, there was 4 times growth of IgG antibody titers to CMV 1:200-1:400) in the first trimester of gestation. While comparing the values of length, breadth, front-back size, mass, the volume of thymus and the ratio of organ mass to the body mass of the newborn in the first, second, third and fourth groups there were not found any differences in the above-mentioned values. In the fifth group in comparison with the first one there was a decrease in the length of thymus (3.7 ± 0.12 and 4.1 ± 0.08 cm, respectively, $p < 0.01$), the mass of the organ (8.6 ± 0.43 and 10.0 ± 0.35 g, respectively, $p < 0.05$) and its volume (6.2 ± 0.31 and 7.2 ± 0.24 cm³, respectively, $p < 0.01$). Thus full-term newborns who developed against the reactivation of chronic CMVI with high titers of anti-virus antibodies of IgG to CMV in their mothers at early stages of gestation had the suppression of the growth of the thymus gland caused by the disturbance of its organogenesis regulation mechanisms.

Key words: thymus gland, full term newborn, cytomegalovirus infection, titers of antiviral antibodies, the first trimester of pregnancy.

Важную роль в компенсаторно-приспособительных реакциях детей в антенатальном и постнатальном онтогенезе к неблагоприятным факторам внешней среды

играет структурно-функциональное состояние их вилочковой железы [5]. Одним из маркеров внутриутробной вирусной агрессии являются органометрические параметры тимуса [2].

Цель работы – оценить ультразвуковые показатели вилочковой железы у доношенных новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Материалы и методы исследования

Проводилась ультразвуковая оценка тимуса у 156 доношенных новорожденных. Обследованные пациенты были разделены на 5 групп. Первая группа (контрольная) была представлена 30 доношенными новорожденными от серонегативных по ЦМВИ матерей с физиологическим течением беременности. При обследовании матерей в первом триместре гестации в их парных сыворотках крови отсутствовали IgG и IgM к ЦМВ. Определялись антитела IgG к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) с титрами антител 1:200-1:400 при отсутствии роста титра антител в динамике исследования, а также с индексом avidности антител IgG к ВПГ-1 более 65%.

Вторая группа (сравнения) состояла из 30 новорожденных от матерей с беременностью, осложненной латентной ЦМВИ (антитела IgG к ЦМВ 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ЦМВ более 65%), ассоциированной с латентным течением хронической герпесвирусной инфекции (антитела IgG к ВПГ-1 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ВПГ более 65%).

В третью группу (основную) были включены 33 ребенка, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400 без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ 1:200-1:400 с индексом avidности антител IgG к ЦМВ более 65%) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции (антитела IgG к ВПГ-1 с титром 1:200-1:400 и индексом avidности IgG к ВПГ более 65%) в первом триместре гестации.

Четвертая группа была сформирована 32 новорожденными от матерей с реактивацией хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400, антитела IgG к ЦМВ 1:200-1:800 и индекс avidности IgG к ЦМВ более 65%) на фоне латентной хронической герпесвирусной инфекции (антитела IgG к ВПГ-1 с титром антител IgG 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ВПГ более 65%).

Пятую группу составил 31 новорожденный от матерей, перенесших реактивацию хронической ЦМВИ (антитела IgM к ЦМВ 1:200 и 1:400 с четырехкратным ростом титров антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600) на фоне латентного течения хронической герпесвирусной инфекции (антитела IgG к ВПГ-1 1:200-1:400, индекс avidности IgG к ВПГ более 65%).

Для выявления специфических IgG и IgM к ЦМВ и к ВПГ-1, их титрования в сыворотках крови, полученных при первом обследовании и через 12-14 дней, использовались наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест», а для определения avidности IgG к ЦМВ и ВПГ-1 – «Вектор ЦМВ – IgG – avidность» и «Вектор ВПГ – IgG

– avidность» (Новосибирская обл., п. Кольцово).

Критерии включения в основную группу: 1) доношенные новорожденные от матерей, у которых в первом триместре беременности диагностировалась латентная хроническая ЦМВИ и реактивация хронической ЦМВИ, подтвержденная обнаружением антител IgM без четырехкратного роста и с четырехкратным ростом титров противовирусных антител IgG к ЦМВ, а также индекса avidности антител IgG более 65%; 2) дети от матерей, у которых отсутствовали среднетяжелые и тяжелые соматические заболевания в стадии ремиссии или обострения, а также среднетяжелая и тяжелая акушерская патология в первом, втором и третьем триместрах гестации; 3) новорожденные с антенатальным анамнезом, неосложненным другими РНК- и ДНК-вирусными инфекциями (гриппом А, В, парагриппом, аденовирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями, простым герпесом, хламидийной и микоплазменной инфекциями). Критерии исключения: не были включены доношенные новорожденные, матери которых имели острые и обострения хронических заболеваний другой этиологии; среднетяжелую и тяжелую акушерскую патологию; среднетяжелые и тяжелые заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем, органов кроветворения; аутоиммунные процессы; антенатальную гибель плода, смерть ребенка в раннем неонатальном возрасте до настоящей беременности, а также дети, матери которых отказались участвовать в настоящем исследовании.

Изучение эхоструктуры вилочковой железы осуществлялось у новорожденных в первые 3-5 суток жизни на аппарате Sim-5000 Plus (датчик 5 МГц) в положении ребенка на спине со слегка запрокинутой назад головой с помощью датчика 5 МГц по известной методике [2–6]. У всех обследованных определялись ширина (р, см), длина (l, см), передне-задний размер (d, см) и масса органа (М, г.). При исследовании массы тимуса использовалась формула: $M=0,7 \times p \times l \times d$, где 0,7 – коэффициент для расчета величины массы органа; объём (V, см³) рассчитывали по формуле: $V=0,5 \times p \times l \times d$, где 0,5 – коэффициент. Во всех случаях вычислялось отношение массы тимуса к массе тела ребенка $\times 100$. Ультразвуковое обследование детей перинатального возраста осуществлялось с согласия их матерей.

При оценке достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы, у новорожденных во второй, в третьей и четвертой группах по сравнению с первой не обнаруживались достоверные различия показателей длины, ширины, передне-заднего размера, массы и объема тимуса, а также отношения массы железы к массе тела ребенка. В пятой группе по сравнению с первой выявлялось снижение длины, массы и объема

вилочковой железы. В то же время не регистрировались различия показателей между пятой и четвертой группами. Это может быть связано с угнетением роста тимуса в результате значительной антигенной стимуляции формирующейся иммунной системы, а также на-

рушения оптимальных механизмов функционирования гормональной системы регуляции органогенеза органа иммунопоэза [1]. Экспериментально установлено негативное влияние стимуляции иммунной системы на ранних сроках гестации у самок мышей линии С5В1/6

Таблица

Морфометрические показатели вилочковой железы у доношенных новорожденных в исследуемых группах (M±m)

Показатели	Исследуемые группы				
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая	Пятая
Длина, см	4,1±0,08	4,1±0,12 p>0,05	3,9±0,12 p>0,05; p ₁ >0,05	3,8±0,12 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	3,6±0,12 p<0,01; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Ширина, см	2,7±0,06	2,6±0,07 p>0,05	2,7±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05	2,6±0,07 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	2,7±0,07 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Передне-задний размер (толщина), см	1,3±0,03	1,3±0,03 p>0,05	1,3±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05	1,3±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	1,3±0,03 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Масса, г	10,0±0,35	9,5±0,45 p>0,05	9,6±0,39 p>0,05; p ₁ >0,05	9,6±0,62 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	8,6±0,43 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Объём, см ³	7,2±0,24	6,8±0,32 p>0,05	6,9±0,28 p>0,05; p ₁ >0,05	6,8±0,44 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	6,2±0,31 p<0,01; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05
Отношение масса железы/масса тела новорожденного	0,29±0,01	0,28±0,01 p>0,05	0,29±0,02 p>0,05; p ₁ >0,05	0,27±0,02 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	0,30±0,02 p>0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p₁ – то же с показателями второй группы; p₂ – то же с показателями третьей группы; p₃ – то же с показателями четвертой группы.

Проведенное нами ультразвуковое исследование позволяет заключить, что перенесенная женщинами на ранних сроках гестации реактивация хронической ЦМВИ оказывает угнетающее влияние на рост вилочковой железы у их потомства. Так, если острая фаза вирусной инфекции без четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ и с четырехкратным увеличением антител IgG к ЦМВ 1:200-1:800 у беременных не приводит к выраженным изменениям органометрических параметров тимуса у их доношенных новорожденных по сравнению с контролем, то при значительном росте титров противовирусных антител IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 у матерей в первом триместре гестации наблюдалось снижение длины, массы и объема вилочковой железы на третий день жизни у их потомства. По-видимому, в патогенезе угнетения органогенеза тимуса важную роль играет нарушение механизмов его гормональной регуляции при обострении герпесвирусной инфекции у матерей в ранние сроки беременности.

Выводы

1. Реактивация хронической ЦМВИ с антителами IgM к ЦМВ без четырехкратного роста антител IgG к ЦМВ и с диагностическим ростом титров IgG к ЦМВ

1:200-1:800 у женщин в первом триместре беременности не сопровождается достоверными изменениями длины, ширины, передне-заднего размера, массы и объема вилочковой железы у их потомства.

2. При ультразвуковом исследовании вилочковой железы у новорожденных от матерей, перенесших реактивацию хронической ЦМВИ (антитела IgM и IgG к ЦМВ 1:400-1:1600 при индексе avidности антител IgG к ЦМВ более 65%) на ранних сроках гестации по сравнению со здоровыми новорожденными, наблюдается снижение показателей длины, массы и объема вилочковой железы. Угнетение роста органа иммунопоэза может быть связано с нарушением механизмов регуляции его органогенеза у детей с отягощенным антенатальным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние процессов стероидогенеза в системе мать-плацента-плод при обострении герпесной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. Вып.17. С.65–68.
2. Воеводин С.М. Возможности эхографического исследования тимуса у новорожденных // Вопросы охраны материнства и детства. 1989. Т.34, №4. С.38–

43.

3. Кузьменко Л.Г., Бахаэддин А. Маи., Неижко Л.Ю., Вахрушева С.И., Герберг А.М. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния вилочковой железы у детей разного возраста // Педиатрия. 1994. №6. С.56–58.

4. Кузьменко Л.Г., Семенихина К.Н., Неижко Л.Ю., Саркер Л., Вахрушева С.И. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. 2002. №6. С.22–26.

5. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневосточный медицинский журнал. 2000. №3. С.117–120.

6. Ультразвуковая диагностика в неонатологии / под ред. И.В.Дворяковского, Г.В.Яцык. М.: Атмосфера, 2012. 168 с.

7. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Изменение процессов дифференцировки Т-клеток тимуса у потомства самок мышей, перенесших стимуляцию иммунной системы в ранние сроки беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.160, №11. С.613–616.

REFERENCES

1. Andrievskaya I.A. Steroidogenesis processes in mother-placenta-fetus system in patients with acute herpes

infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2004; 17:65–68 (in Russian).

2. Voevodin S.M. Possibilities echographic study of the thymus in newborn. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1989; 34(4):38–43 (in Russian).

3. Kuz'menko L.G., Bakhaeddin A.May., Neizhko L.Yu., Vakhrusheva S.I., Gerberg A.M. The method of ultrasound scanning in the evaluation of the state of the thymus gland in children of different ages. *Pediatriya* 1994; 6:56–58 (in Russian).

4. Kuz'menko L.G., Semenikhina K.N., Neizhko L.Yu., Sarker L., Vakhrusheva S.I. Assessment of the value of the thymus gland in children of the first two years of his life according to the ultrasound scanning. *Pediatriya* 2002; 6:22–26 (in Russian).

5. Sirotina O.B. The role of ultrasonography in the diagnosis of thymomegaly in children in the neonatal period (lecture). *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2000; 3:117–120 (in Russian).

6. Dvoryakovskiy I.V., Yatsyk G.V., editors. Ultrasound diagnostics in neonatology. Moscow: Atmosfera; 2012 (in Russian).

7. Yaglova N.V., Obernikhin S.S. Changing the process of differentiation of thymic T cells in the offspring of female mice who underwent stimulation of the immune system in early pregnancy *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2015; 160(11):613–616 (in Russian).

Поступила 19.04.2017

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru