

УДК 576.31:616.23/.24:616-053.31/.18]578.825.12

DOI: 10.12737/article_5b18bb77213529.49415080

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОГО АППАРАТА У ПОГИБШИХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**И.Н.Гориков¹, Л.М.Сомова², И.А.Андриевская¹, Н.А.Ишутина¹, Н.Н.Дорофиев¹, А.Н.Одирев¹**¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования явилось изучение морфологического строения воздухоносного и респираторного отделов легких у 36 доношенных новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. Основная группа была представлена 16 погибшими новорожденными с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, у которых диагностировалась церебральная ишемия средней и тяжелой степени с гипертензионно-гидроцефальным синдромом, псевдоцисты сосудистого сплетения, субэпендимальные и субарахноидальные геморрагии, моноцитоз, везикулез, пневмония, гепатит и менингоэнцефалит на фоне внутриутробной гипоксии и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Группа сравнения состояла из 20 новорожденных, матери которых в период гестации не имели острые респираторные вирусные инфекции, среднетяжелую и тяжелую соматическую и акушерскую патологию. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. При описании лёгких акцентировалось внимание на следующие морфологические особенности: 1) изменения общего плана строения органа; 2) состояние просвета крупных, средних и мелких бронхов; 4) реакцию эпителиальной выстилки, соединительной ткани и кровеносного русла бронхиального дерева и аэрогематического барьера. В результате исследования установлено, что у новорожденных основной группы, в сопоставлении с детьми группы сравнения, в просвете крупных бронхов реже выявлялась слизь, чаще определялись эритроциты и десквамированные эпителиоциты. Лишь у инфицированных детей определялись лейкоциты. Более выраженными были альтеративные процессы в эпителиоцитах, чаще встречались клетки бронхиального эпителия без цилиарных структур, десквамация высокодифференцированных реснитчатых и бокаловидных клеток, клеточные элементы с небольшим гиперхромным ядром и светлой цитоплазмой в камбиальном слое, резко выраженное полнокровие сосудов, пролиферативные изменения в эпителии бронхов, а также отечно-геморрагический и аспирационный синдромы. Только в основной группе диагностировалась пневмония и признаки вирусного метаморфоза.

Ключевые слова: патоморфологические изменения

бронхов и легких, новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

SUMMARY**PATHOMORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN THE DIED NEWBORNS WITH THE INBORN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION****I.N.Gorikov¹, L.M.Somova², I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹, N.N.Dorofienko¹, A.N.Odireev¹**¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation

The aim of the research was to study a morphological structure of airway and respiratory parts of lungs in 36 full-term newborns who died at the 2-5th day of life. The main group included 16 died newborns with the inborn cytomegalovirus infection who were diagnosed with moderate to severe cerebral ischemia with hypertension-hydrocephalic syndrome, pseudocysts of the blood vessels plexus, subependymal and subarachnoid haemorrhages, monocytosis, vesiculitis, pneumonia, hepatitis and meningocephalitis against intrauterine hypoxia and chronic subcompensated placental insufficiency. The comparison group consisted of 20 newborns whose mothers during the gestation period did not have acute respiratory viral infections, moderate and severe somatic and obstetrical pathology. The cause of their death was a birth trauma, intranatal and postnatal hypoxia. Describing lungs the following morphologic features were emphasized: 1) the changes of the general composition of the organ; 2) the state of the lumen of the large, medial and small bronchi; 3) the reaction of the epithelial lining, conjunctive tissue and the blood channel of the bronchial tree and arohematic barrier. As a result of the studies it was found out that in the newborns of the main group in comparison with the children of the comparison group in the lumen of large bronchi there was a rare case of mucus, there were often found erythrocytes and desquamated epithelial cells. Only infected children were found to have leucocytes. More intensified were alterative processes in epithelial cells; there were often found cells of the bronchial epithelium without ciliary structures, desquamation of highly differential ciliary and goblet

cells, cell elements with a small hyperchromic nucleus and light cytoplasm in the cambial layer, sharply expressed vascular congestion, proliferative changes in the bronchial epithelium as well as hydropic-hemorrhagic and aspiration syndromes. Pneumonia and signs of the virus metamorphosis were diagnosed only in the main group.

Key words: pathomorphologic changes of bronchi and lungs, newborns, cytomegalovirus infection.

В развитии воспалительных заболеваний органов дыхания важная роль отводится герпесвирусной инфекции [3, 6, 7]. Вирусы цитомегалии играют перво-степенное значение в поражении легких внутриутробного плода [2]. Однако до настоящего времени при этой антенатальной вирусной инфекции не проводилась детальная оценка изменений воздухоносного и респираторного отделов легких.

Цель работы – дать патоморфологическую характеристику бронхолегочного аппарата у погибших новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Изучались структурные изменения бронхов и легких у 16 погибших новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (основная группа), а также у 20 новорожденных, матери которых в период беременности не страдали инфекционными заболеваниями, а также не имели клинически диагностированной среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии (группа сравнения), основной причиной смерти которых явилась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия.

Верификация внутриутробной инфекции осуществлялась с помощью иммуноферментного анализа (обнаружения антител IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), четырехкратного увеличения титров антител IgG к ЦМВ в парах мать-новорожденный, идентификации

ДНК возбудителя в пуповинной крови, а также в носоглоточном аспирате и в цереброспинальной жидкости). Смерть доношенных новорожденных наступала от врожденной инфекции, приводящей к церебральной ишемии средней и тяжелой степени, гипертензионно-гидроцефальному синдрому, развитию псевдокист сосудистого сплетения, субэпендимальных и субарахноидальных геморрагий, моноцитоза, везикулеза, пневмонии, гепатита и менингоэнцефалита. При патоморфологическом исследовании у погибших выявлялись фуникулит, хориоамнионит, децидуит и субкомпенсированная плацентарная недостаточность.

Забор участков главного и долевого бронхов, а также правого и левого легких по долям осуществляли при аутопсии, которая проводилась в первые 4 часа после смерти детей. Кусочки органа фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезжизивались в спиртах и заливались в парафин. Гистологические срезы толщиной 7-10 мкм окрашивались гематоксилином Беймера-эозином для оценки общего плана строения органа. Для выявления коллагеновых волокон препараты окрашивались по ван Гизону.

При сравнении частоты альтернативного распределения признаков использовали точный критерий Фишера ($p_{\phi} < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологическое исследование легких у погибших новорожденных основной группы, в сопоставлении с таковым у детей аналогичного возраста в группе сравнения, показало более выраженные структурные изменения на уровне воздухоносного и респираторного отделов. При этом у них снижалась частота обнаружения в просвете крупных бронхов избыточного количества слизи, возрастала частота обнаружения аспирированных элементов околоплодных вод – роговых чешуек, амниоцитов, эритроцитов и десквамированных эпителиоцитов. Лишь в основной группе четко визуализировались лейкоциты (табл. 1).

Таблица 1

Морфологическая оценка содержимого просвета крупных бронхов у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах (число случаев, абс.)

Содержимое просвета крупных бронхов	Исследуемые группы		P _φ
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Избыточное количество слизи	12	3	<0,05
Элементы аспирированной амниотической жидкости	3	5	>0,05
Эритроциты	2	11	<0,05
Лейкоциты	-	5	-
Обилие десквамированных эпителиоцитов	4	15	<0,05

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

Изменение содержимого просвета бронхиального дерева может быть связано с негативным воздействием на его эпителий более низких значений pH и недоокисленных продуктов обмена веществ, повышающих активность лактатдегидрогеназы, а также с внутрилегочными геморрагиями.

Как видно из таблицы 2, в эпителиальной выстилке

крупных бронхов у погибших детей основной группы статистически достоверно чаще регистрировались очаговая десквамация цилиарных структур, значительные альтеративные изменения в эпителиоцитах, клетки с небольшим гиперхромным ядром и светлой цитоплазмой в камбиальной зоне многорядного мерцательного цилиндрического эпителия (рис. А), значительные уча-

стки метаплазии (рис. Б), а также обилие десквамированных реснитчатых и бокаловидных клеточных элементов. Лишь в трех случаях выявлялись только

камбиальные и промежуточные клеточные элементы на базальной мембране бронхов.

Таблица 2

Морфологическая характеристика эпителия слизистой оболочки крупных бронхов у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		P _ф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Выраженная десквамация цилиарных структур реснитчатых клеток	4	14	<0,05
Гиперсекреция бокаловидных клеток	9	5	>0,05
Выраженные альтеративные изменения эпителиоцитов	2	11	<0,05
Клетки с пикнотически измененным ядром и светлой цитоплазмой	1	7	<0,05
Крупные участки метаплазии эпителия	1	9	<0,05
Единичные десквамированные реснитчатые и бокаловидные клетки	2	3	>0,05
Обилие десквамированных реснитчатых и бокаловидных клеток	2	10	<0,05
Сохранение только базальных и промежуточных клеток	-	3	-

У новорожденных основной группы статистически достоверно чаще встречались выраженное расширение и полнокровие сосудов крупных, средних и мелких бронхов, а также межальвеолярных перегородок (табл. 3), крупные кровоизлияния, аспирированные клетки амниотического эпителия и роговые чешуйки плода, а также крупные зоны метаплазии эпителия мелких бронхов. Менее часто выявлялись крупные участки ателектазов. Только при врожденной цитомегалии обнаруживалась пневмония и вирусный метаморфоз (табл. 3).

Среди патоморфологических изменений в легких обращало на себя внимание преобладание отечно-геморрагических процессов, включающих: стазы, переполнение сосудов эритроцитами; очаговые кровоизлияния и отек рыхлой волокнистой соединительной ткани слизисто-подслизистой оболочки бронхов и межальвеолярных перегородок. При этом отечная жидкость в виде гомогенной эозинофильной массы часто определялась в просвете альвеолярных ходов и альвеол легких. В развитии этой формы пневмонии при внутриутробных инфекциях важную роль играют деструктивное и эндотелиотропное влияние вирусов, а также подъем уровня провоспалительных

цитокинов [5], влияющих на барьерные свойства эпителиальной и соединительной ткани.

Важно отметить сочетание резко выраженного полнокровия сосудов слизистой оболочки бронхов и межальвеолярных перегородок с гиалиновыми мембранами (2 случая), а также ассоциацию отечно-геморрагического синдрома с аспирацией элементов амниотической жидкости (у 2 новорожденных) и с воспалением легких (1 случай). Морфологически пневмония подтверждалась появлением участков геморрагического пропитывания ткани легкого, а также скоплениями лимфоцитов и макрофагов в межальвеолярных перегородках на фоне аспирированных роговых чешуек плода (рис. В). При обнаружении локусов воспаления часто отмечалось увеличение толщины перегородок между альвеолами, числа моноцитов и полиморфноклеточной инфильтрации (рис. Г). Лишь только в двух наблюдениях внутриутробная цитомегалия сопровождалась выявлением в альвеолах и межальвеолярных перегородках единичных клеток вирусного метаморфоза (по типу «совиного глаза»), которые некоторые авторы часто обнаруживали на фоне полинуклеаров, макрофагов и аспирированной амниотической жидкости [4].

Таблица 3

Морфологическое строение легких у погибших новорожденных в исследуемых группах (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		P _ф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Резко выраженное полнокровие кровеносных сосудов крупных, средних, мелких бронхов и межальвеолярных перегородок	3	11	<0,05
Крупные кровоизлияния	1	7	<0,05
Гиалиновые мембраны	2	4	>0,05
Крупные ателектазы	11	2	<0,05
Аспирированные клетки амниотического эпителия в просвете бронхиол и альвеол	2	9	<0,05
Пневмония	-	5	-
Крупные участки метаплазии эпителия мелких бронхов	1	8	<0,05
Вирусный метаморфоз эпителиоцитов лёгких	-	2	-

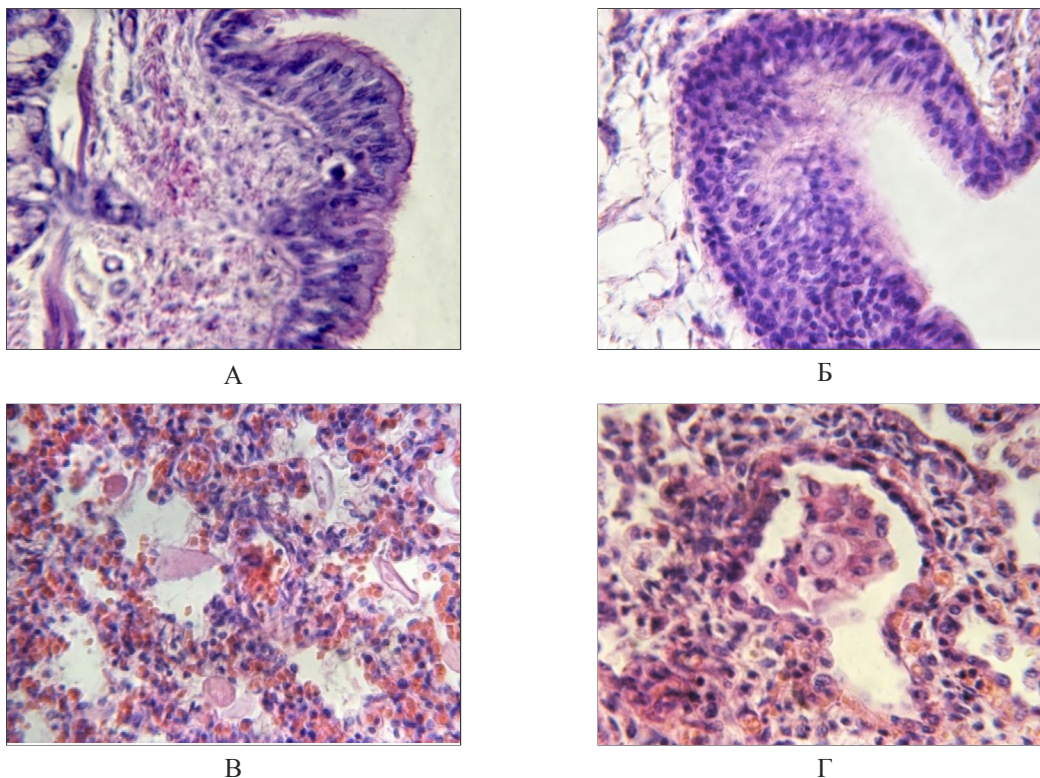


Рис. Морфологическое строение слизистой бронхов и легких новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией. Окраска гематоксилином Бемера-эозином.

А. Слизистая долевого бронха новорожденного 5 дней. В зоне камбиальных клеточных элементов и базальной мембраны определяется крупная клетка с гиперхромным ядром и светлой цитоплазмой. Дезорганизация элементов подслизистой основы, вероятно, за счет иммунопатологического повреждения клеток. Ок. 10. Об. 20.

Б. Слизистая долевого бронха новорожденного 5 дней. Метаплазия эпителия. IgM к ЦМВ, ДНК+ к ЦМВ. Ок. 10. Об. 20.

В. Легкое новорожденного 5 дней. Геморрагическое пропитывание легочной ткани, утолщение и полиморфноклеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок с преобладанием мононуклеаров как проявление интерстициальной пневмонии. В просвете альвеол обнаруживаются роговые чешуйки аспирированной амниотической жидкости. Ок. 10. Об. 40.

Г. Легкое новорожденного 5 дней. На фоне полнокровия капилляров межальвеолярных перегородок в просвете альвеолы определяются десквамированные альвеолоциты и макрофаги. Ок. 10. Об. 40.

Таким образом, при врожденной ЦМВ инфекции у новорожденных часто диагностируется нарушение строение бронхолегочного аппарата, которое может приводить к подавлению их местного иммунитета [1], а также к угнетению синтеза сурфактанта в легких.

Выводы

1. Сопоставление характера морфологических изменений крупных бронхов в исследуемых группах у доношенных новорожденных показало, что при врожденной цитомегалии чаще выявляются слущенные эпителиоциты, а также эритроциты и лейкоциты в просвете крупных бронхов, возрастает частота развития резко выраженного полнокровия в сосудах слизистой-подслизистой оболочки крупных бронхов. Это может приводить к снижению барьерных свойств воздухоносных путей у детей после рождения в условиях постоянного аэрогенного контакта эпителиоцитов с возбудителями инфекционных заболеваний.

2. У новорожденных с внутриутробной ЦМВ инфекцией чаще, чем у детей аналогичного возраста с анамнезом, неотягощенным вирусной и бактериальной

инфекциями, а также соматической и акушерской патологией у их матерей в период гестации, реже встречаются крупные ателектазы и чаще диагностируется отечно-геморрагический и аспирационный синдромы. В механизме развития аспирации первостепенное значение имеет хроническая гипоксия, приводящая к раздражению дыхательного центра головного мозга и к стимуляции дыхательных движений внутриутробного плода, а в развитии дисциркуляторных процессов – повышение сосудисто-тканевой проницаемости.

3. Новорожденные, антенатально инфицированные вирусом цитомегалии, по сравнению с таковыми, не имеющими в период внутриутробного развития вирусной инфекции, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии у их матерей во время беременности, характеризуются частым развитием воспалительных процессов в легких. Одним из ключевых факторов, определяющих формирование пневмонических локусов, является антенатальный контакт органов дыхания с инфекционным агентом.

4. При врожденном инфицировании ЦМВ новорожденных в сопоставлении с новорожденными, не имею-

щими признаков инфекционного поражения, возрастает частота обнаружения в камбиальном слое бронхиального эпителия клеток с гиперхромным мелким ядром и светлой цитоплазмой, значительных участков метаплазии эпителиального пласта в крупных и мелких бронхах, а также клеток вирусного метаморфоза в легких. Появление цитодеструктивных изменений и структурной перестройки эпителиального пласта указывают на негативное влияние возбудителя на ДНК клеток и межклеточные контакты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.Г., Киселев В.В., Кирий Г.И. Роль онтогенетических и филогенетических факторов в формировании лимфоидного кольца глотки // Российская ринология. 2010. №3. С.6.
2. Луценко М.Т. Морфофункциональные изменения в легких плода при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.53. С.95–98.
3. Мельник О.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Роль вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. 2011. Т.6, №3. С.23–29.
4. Пьянов Р.П. Цитомегалия плода и плаценты // Архив патологии. 1974. Т.36, №8. С.79–83.
5. 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.
6. Халецкая О.В., Яцышина Е.Е., Шуткова А.Ю., Семенова А.С. Значение герпетических инфекций в формировании рецидивирующего варианта течения синдрома бронхиальной обструкции на фоне острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста

// Медицинский альманах. 2010. №2. С.146–149.

7. Чхаидзе И.Г., Немсадзе К.П., Манджавидзе Н.Ш., Жгенти Н.Д., Чарквиани З.Д., Лалиашвили Л.Б., Сапанадзе Н.В. Особенности поражения респираторной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // Педиатрия. 2001. Т.80, №5. С.38–40.

REFERENCES

1. Volkov A.G., Kiselev V.V., Kiriy G.I. The role of ontogenetic and phylogenetic factors in the formation of the pharyngeal lymphoid ring. *Rossiyskaya rinologiya* 2010; 3:6 (in Russian).
2. Lutsenko M.T. Morphofunctional changes in the lungs of fetus in intrauterine cytomegalovirus infection. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2014; 53:95–98 (in Russian).
3. Mel'nik O.V., Babachenko I.V., Levina A.S. The role of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the defeat of the respiratory tract of frequently ill children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2011; 6(3):23–29 (in Russian).
4. Piyanov R.P. Cytomegaly of the fetus and placenta. *Arkhiv patologii* 1974; 36(8):79–83 (in Russian).
5. Samsygina G.A., Shabalov N.P., Talalaev A.G., Milovanov A.P., Glukhovets N.G., Glukhovets B.I. Systemic inflammatory response of newborns. *Arkhiv patologii (Suppl. Neonatal Sepsis)* 2004; 15–20 (in Russian).
6. Khaletskaya O.V., Yatsyshina E.E., Shutkova A.Yu., Semenova A.S. The role of herpetic infections in the formation of recurrent variant of the course of bronchial obstruction syndrome against the background of acute respiratory diseases of the early-aged children. *Meditinskiy al'manakh* 2010; 2:146–149 (in Russian).
7. Chkhaidze I.G., Nemsadze K.P., Manjvanidze N.Sh., Jgenty N.D., Charkvlany Z.D., Laliashvily L.B., Sapanadze N.V. Peculiarities of respiratory tract lesion in children with congenital cytomegaloviral infection. *Pediatriya* 2001; 80(5):38–40 (in Russian).

Поступила 07.05.2018

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@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov,

PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms 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@dncfpd.ru